



Доверие к препаратам КРКА — это доверие к европейским инновациям и высокому качеству

КО-ПРЕНЕССА®

периндоприл и индапамид
2/0,625; 4/1,25; 8/2,5

КО-АМЛЕССА®

периндоприл, амлодипин и индапамид
4/1,25/5; 4/1,25/10; 8/2,5/5; 8/2,5/10



ПРЕНЕССА®

периндоприл 4 мг и 8 мг

АМЛЕССА®

периндоприл и амлодипин
4/5; 4/10; 8/5; 8/10

Пренесса. Состав: действующее вещество: периндоприла терт-бутиламин; 1 таблетка содержит 4 мг или 8 мг периндоприла в виде соли терт-бутиламина. Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Периндоприл. Код АТХ С09А А04. **Клинические характеристики. Показания:** артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально подтвержденной стабильной ишемической болезнью сердца. Долгосрочное лечение уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (по результатам исследования «EUROPA»). Предотвращение возникновения повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. **Фармакологические свойства:** периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое АД как в положении лежа, так и в положении стоя. Периндоприл снижает общее периферическое сопротивление, что приводит к снижению системного артериального давления. Увеличение периферического кровообращения происходит практически без изменения частоты сердечных сокращений. Как правило, увеличивается почечный кровоток, при этом скорость клубочковой фильтрации практически не меняется. **Побочные реакции:** нарушение сна и перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия. Очень редко: помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, артериальная гипотензия, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, васкулит, кашель, одышка, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, тошнота, рвота, боль в животе, диспепсия, нарушение пищеварения, диарея, запор, сухость во рту, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит, высыпания, зуд, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивница, полиморфная эритема, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, астения, повышенное потоотделение, повышение уровня гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, случаи агранулоцитоза и панцитопении, повышение уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, возникновение обратной гиперкальциемии, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой сердечной недостаточностью, реноваскулярной гипертензией. Редко: повышение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

Ко-Пренесса. Состав: действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин, индапамид; 1 таблетка содержит 2 мг периндоприла терт-бутиламина и 0,625 мг индапамида, или 4 мг периндоприла терт-бутиламина и 1,25 мг индапамида, или 8 мг периндоприла терт-бутиламина и 2,5 мг индапамида. Ко-Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированные препараты ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Периндоприл и диуретики. Код АТХ С09В А04. **Клинические характеристики. Показания:** эссенциальная гипертензия. **Фармакологические свойства.** Ко-Пренесса® — это комбинация периндоприла терт-бутиламина соли, ингибитора АПФ и индапамида, сульфонамидного диуретика. Его фармакологическое действие обусловлено свойствами каждого компонента (периндоприла и индапамида) и их аддитивным синергизмом. Фармакологический механизм действия, связанный с препаратом Ко-Пренесса®, у пациентов любого возраста с артериальной гипертензией препарат, в зависимости от дозы, оказывает антигипертензивное действие на диастолическое и систолическое артериальное давление в положении лежа или стоя. Это антигипертензивное действие длится 24 часа. Снижение артериального давления достигается менее чем за один месяц без тахифастики; прекращение лечения не вызывает повышения артериального давления. В ходе клинических исследований сопутствующий прием периндоприла и индапамида вызвал антигипертензивный эффект синергической природы в отличие от эффекта, полученного при приеме каждого компонента по отдельности. Связь с периндоприлом: периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа, так и в положении стоя. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 4–6 часов после однократного приема препарата и длится не менее 24 часов; окончательные эффекты составляют примерно 80%. У пациентов с обратной реакцией стабилизация артериального давления происходит в среднем, в течение одного месяца лечения и поддерживается без появления тахифастики. Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами и улучшает эластичность крупных артерий, корректирует структурные изменения в артериях и вызывает уменьшение гипертрофии левого желудочка. Дополнительная терапия тиазидным диуретиком приводит к дополнительному синергизму. Комбинация ингибитора АПФ и тиазида уменьшает риск гипокальциемии, вызванной диуретиком, в отличие от действия, производимого только одним компонентом. Связь с индапамидом: индапамид в качестве монотерапии имеет антигипертензивное действие, которое длится 24 часа. Это происходит при дозах, при которых диуретический эффект является слабым. Его антигипертензивное действие пропорционально улучшению состоянию артерий и снижает общую и артериальную сосудистую резистентность. Индапамид снижает гипертрофию левого желудочка. При увеличении дозы тиазидного диуретика и тиазидоподобных диуретиков противогипертонический эффект достигает максимума при продолжении усиления побочных эффектов. Если лечение неэффективно, дозу не следует увеличивать. Более того, было доказано, что при кратковременном, среднем и долгосрочном лечении пациентов с артериальной гипертензией индапамид не влияет на метаболизм жиров (триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности) и углеводов, даже у пациентов, страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией. **Побочные реакции:** тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, обострение заболеваний во время лечения ингибиторами АПФ при особых обстоятельствах (у пациентов с пересаженной почкой и проводивших сеансы гемодиализа). Нарушение сна или перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия, помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, ортостатическая или артериальная гипотензия, аритмия, включая брадикардию, желудочковая тахикардия, дробь предсердий, стенокардия и инфаркт миокарда вследствие везикулярного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска. Осумом кашле сообщалось при применении ингибиторов АПФ. Одышка, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, запор, сухость во рту, тошнота, эпигастральная боль, абдоминальная боль, расстройства вкуса, рвота, диспепсия, диарея, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит, в случае печеночной недостаточности возможно возникновение печеночной энцефалопатии, зуд, высыпания, макулопупулезная сыпь, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивница; реакции повышенной чувствительности, главным образом дерматологические, у пациентов к этому предрасположенных; аллергические и астматические реакции; пурпура; возможное ухудшение уже существующей острой диссеминированной красной волчанки; полиморфная эритема, токсический некролиз эпидермиса, синдром Стивенса-Джонсона, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, астения, повышенное потоотделение, повышение уровня кальция в плазме.

Амлесса. Состав: действующие вещества: 1 таблетка содержит 4 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бисалата) или 4 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (что соответствует 13,870 мг амлодипина бисалата), или 8 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бисалата), или 8 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (что соответствует 13,870 мг амлодипина бисалата), вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия крахмалгликолят, кальция хлорид, гексагидрат, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистами кальция. Код АТХ С09В В04. **Клинические характеристики. Показания:** артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (если необходимо лечение периндоприлом и амлодипином). **Побочные реакции:** лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз или панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью фермента G-6-PD, уменьшение уровня гемоглобина и гематокрита, аллергическая реакция (крапивница), гипергликемия, увеличение массы тела, уменьшение массы тела, бессонница, изменение настроения, нарушение сна, сонливость, головная боль, тремор, головокружение, парестезия, периферическая нейропатия, спутанность сознания, нарушение зрения, шум в ушах, сердцебиение, синкопе, ангионевротический отек лица, стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие выраженной артериальной гипотензии у больных группы высокого риска, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), приливы крови, артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с артериальной гипотензией) вследствие выраженной артериальной гипотензии у больных группы высокого риска возможен инсульт; асцит, одышка, ринит, кашель, бронхоспазм, боль за грудной клеткой, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение ритма дефекации, сухость во рту, дисгевзия, нарушение вкуса, диарея, запор, панкреатит, гастрит, гепатит, холестатическая желтуха, цитолитический или холестатический гепатит, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани, мультиформная эритема, аплопсия, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, высыпания, синдром Стивенса-Джонсона, арталгия, миалгия, судороги, боль в спине, нарушения мочеиспускания, иктурия, повышение частоты мочеиспускания, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, гинекомастия, периферический отек, утомляемость, боль в груди, астения, беспокойство, повышение уровня печеночных ферментов АДТ, АСТ (в большинстве случаев, связанных с холестазом), повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в плазме, гиперкальциемия, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов. **Фармакологические свойства.** Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина как в виде монопрепаратов, так и в составе препарата Амлесса, существенно не отличаются. Периндоприл является ингибитором АПФ, который превращает ангиотензин II в ангиотензин I. Превращающий фермент, или киназа, является экзопептидазой, которая позволяет превращать ангиотензин I в ангиотензин II, а также способствует распаду вазодилаторного агента брадикинина с образованием неактивного гептапептида. Поскольку АПФ блокирует брадикинин, торможение активности этого фермента приводит к увеличению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы и, тем самым, к активации системы простагландинов. Такой механизм способствует действию ингибиторов АПФ относительно снижению артериального давления и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например, кашель). Амлодипин — антагонист ионов кальция, блокирующий поступление ионов кальция через мембраны в клетки гладких мышц миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен непосредственным влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии не установлен, но известно, что есть два пути уменьшения амлодипином ишемии миокарда. 1. Амлодипин расширяет периферические артерии и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), которое преодевает сердце. Снижение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде. 2. Механизм действия амлодипина также, возможно, приводит к расширению основных коронарных артерий и коронарных артерий. Такое расширение увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со стенокардией Принцметала. Дозировка при артериальной гипертензии 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (как в положении стоя, так и лежа) в течение всего 24-часового интервала. У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки продлевает общее активное время, время до начала стенокардии и время до депрессии 1 мм ST-сегмента. Амлодипин снижает частоту стенокардий и уменьшает необходимость приема таблеток нитроглицерина. Информация Информация предназначена для медицинских работников и фармацевтов. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Ко-Амлесса. Состав: действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин, индапамид, амлодипин; **Лекарственная форма:** таблетки — 2 мг/0,625 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/10 мг; 8 мг/2,5 мг/5 мг; 8 мг/2,5 мг/10 мг; **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (и АПФ), другие комбинации. Периндоприл, индапамид и амлодипин. Код АТХ С09В Х01. **Фармакодинамические свойства.** Ко-Амлесса — это комбинация из трех антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом действия для контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Периндоприл терт-бутиламин — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, индапамид — сульфонамидный диуретик, амлодипин — ингибитор тока ионов кальция, относящийся к группе дигидропиридинов. Фармакологическое действие препарата Ко-Амлесса обусловлено свойствами каждого из этих компонентов в отдельности. Кроме того, комбинация периндоприл / индапамид имеет аддитивный, синергический эффект двух антигипертензивных компонентов. **Клиническая характеристика. Показания:** Ко-Амлесса показана для лечения артериальной гипертензии пациентами, которым необходимо лечение периндоприлом, индапамидом и амлодипином в таких дозах, которые имеются в фиксированной комбинации Ко-Амлесса. **Побочные реакции.** Наиболее часто встречающиеся побочные реакции при приеме периндоприла, индапамида и амлодипина это: головокружение, головная боль, парестезия, сонливость, нарушение зрения, звон в ушах, палпация, приливы, артериальная гипотензия (и связанные с ней симптомы), кашель, одышка, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, запор, диарея, вздутие живота (диспепсия), диспепсия, тошнота, рвота), сухость в полости рта, нарушение перистальтики кишечника, гиперплазия десен), зуд, кожные высыпания, макулопупулезные высыпания, судороги мышц, астения, ломоть и другие частые тела, усталость. Полная информация о лекарственном средстве приведена в инструкции по медицинскому применению препарата.

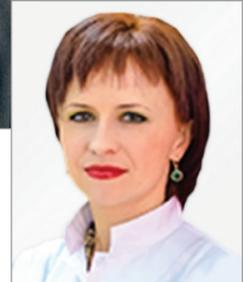


В.К. Ташук, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини,
Г.І. Хребтій, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Вплив лікування фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну та різних варіантів зіполіпідемічної терапії на ендотеліальну функцію в чоловіків з артеріальною гіпертензією та ожирінням



В.К. Ташук



Г.І. Хребтій

Комбінована антигіпертензивна терапія є основною стратегією лікування гіпертонічної хвороби (ГХ). Відповідно до українських, американських та європейських рекомендацій комбінована терапія показана всім хворим починаючи з 2 ступеня артеріальної гіпертензії (АГ), а також допускається (як альтернатива монотерапії) у вигляді низькодозованих комбінацій навіть на ранніх стадіях АГ.

На сьогодні в Європейських рекомендаціях показання до призначення комбінованої терапії розширилися на пацієнтів із високим і дуже високим ризиком, хворих, що перенесли інсульт чи інфаркт міокарда, а також осіб із цукровим діабетом (ЦД) чи метаболічним синдромом, коли вкрай важливим є досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) <130/80 мм рт. ст., що важко забезпечити шляхом монотерапії.

М. Epstein та J. Oster ще в 1988 р. сформулювали основні принципи комбінованої терапії: посилення антигіпертензивного ефекту за рахунок адитивного впливу на зниження АТ; покращення чутливості конкретного пацієнта до терапії шляхом блокування декількох патогенетичних механізмів та більш ефективної органопroteкції, що максимально знижує ризик розвитку ускладнень; нівелювання контррегуляторних механізмів, що протидіють зниженню АТ у разі застосування монотерапії, та зниження частоти дозозалежних побічних ефектів за рахунок використання нижчих доз препаратів і взаємної нейтралізації побічних впливів.

Розглядаючи комбіновану терапію ГХ в осіб підвищеного ризику кардіоваскулярних ускладнень, зокрема у хворих із супутнім абдомінальним ожирінням (АО), як окремий випадок комбінованого лікування рекомендується використовувати лікарські засоби, що є метаболічно нейтральними або здатні позитивно впливати на обмінні процеси.

Для пацієнтів із ГХ та АО раціональною та обґрунтованою визнана комбінація інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та дигідропіридинового антагоніста кальцію (АК). Цим препаратам властивий синергічний вплив перш за все стосовно зниження АТ. Така дія забезпечується одночасним впливом препаратів на різні пресорні системи та пригніченням активації контррегуляторних механізмів, що неминуче розвиваються при використанні одного антигіпертензивного препарату.

ІАПФ є засобами вибору у хворих на ГХ з метаболічними факторами ризику. Результати досліджень UKPDS, ABCD, CAPPP, FACET продемонстрували нейтральну дію ІАПФ на вуглеводний і ліпідний обмін. У дослідженнях HOPE, CAPPP, LIFE показано позитивний ефект використання ІАПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину II при тривалому застосуванні, що проявляється в зниженому ризику розвитку ЦД 2 типу. В основі гіпотензивної дії ІАПФ лежить блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, активація якої у хворих з АО є однією з основних ланок патогенезу ГХ. Окрім того, відомо, що ангіотензин II безпосередньо впливає на функцію ендотелію шляхом стимуляції утворення супероксидного аніона, що викликає деградацію NO.

У випадку інсулінорезистентності (ІР), коли утворення NO-синтази знижене, це може призводити до вираженої ендотеліальної дисфункції (ЕД), підвищення судинного тону та розвитку проліферативних процесів у судинній стінці. Застосування ІАПФ може розірвати це хибне коло і покращити функцію ендотелію.

У пацієнтів із підвищеним ризиком кардіоваскулярних ускладнень, зокрема хворих із супутнім АО, доцільним є приєднання препарату з групи АК, оскільки доведено їх нейтральну дію на вуглеводний і ліпідний обмін (амлодипін у дослідженні ALLHAT, ніфедипін пролонгованої дії в дослідженні MATH), а також кардіо- і нефропротекторний ефекти. У численних багатоцентрових дослідженнях доведено зниження ризику серцево-судинних ускладнень при застосуванні АК (STOP-2, NORDIL, INSIGHT, NICS-EH, HOT, ALLHAT). АК мають вазопротекторний та антиатеросклеротичний ефекти, викликають регрес судинного ремоделювання (PREVENT, CAMELOT, INSIGHT, MIDAS, ELSA). Корекція ЕД відбувається внаслідок збільшення вивільнення ендотелієм NO шляхом підвищення активності супероксиддисмутази та зменшення його руйнування, покращення тромбocитарно-судинної та фібринолітичної ланок гемостазу (зменшення агрегації тромбоцитів та зниження виділення тромбомодуліну). Препарати цієї групи знижують ІР та зменшують базальний і стимульований глюкозою рівні інсуліну. У пацієнтів із ГХ та АО слід враховувати, що раннім представникам АК властива рефлекторна активація симпатoadреналової системи, яка нівельована в IV поколінні представників цієї групи (амлодипін, лацидипін, леркандипін, барнідипін).

Застосування комбінації ІАПФ та АК у дослідженні ASCOT-BPLA асоціювалося з більш низькою частотою розвитку діабету, ніж при стандартному лікуванні діуретиком та β-блокатором. Позитивні властивості ІАПФ (вазо-, нефро- та кардіопротекція, пролонгований і стабільний гіпотензивний ефект на фоні хорошої переносимості й зручності дозування) та дигідропіридинового АК (висока вазоселективність, поєднання антиангіонального та антисклеротичного ефектів, м'який початок антигіпертензивної дії, що дозволяє уникнути побічних реакцій, постійна концентрація препарату протягом доби) дають можливість рекомендувати цю комбінацію особам з АО та іншим групам підвищеного серцево-судинного ризику.

У великих дослідженнях ALLHAT, ASCOT та EUROPA було доведено високу ефективність периндоприлу, амлодипіну та їх комбінації при АГ, а також при ішемічній хворобі серця (ІХС). Тому фіксована комбінація периндоприлу + амлодипін показана як хворим тільки з АГ, так і при поєднанні АГ з ІХС.

Важливий фактор серцево-судинного ризику при АГ – рівень холестерину (особливо холестерину ліпопротеїнів низької щільності – ЛПНЩ) в крові пацієнтів. Він визначає до 70% атрибутивного ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань. У 40–85% хворих на ГХ відзначають порушення ліпідного обміну: гіперхолестеринемію та знижений вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Часте сполучення ГХ та дисліпідемії може бути пов'язане як з випадковим поєднанням цих поширених факторів ризику, так і зі спільними патогенетичними механізмами, що лежать в основі їх розвитку. Таке поєднання ГХ та дисліпідемії деякі дослідники пояснюють безпосереднім впливом гіперхолестеринемії та дисліпідемії на тонус периферичних судин і, отже, на рівень АТ.

Існують вагомі докази ролі ЛПНЩ та ліпопротеїнів дуже низької щільності в розвитку ЕД. Окислені ЛПНЩ беруть участь в утворенні з макрофагів/моноцитів – пінистих клітин, що формують разом із ліпідними включеннями ядро ліпідної бляшки. Біоактивні субстанції (фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни, фактори росту та ін.), які вивільнюються за цих умов, безпосередньо беруть участь у процесі міграції та проліферації неопосмугованих клітин судин, посиленні синтезу та розпаду колагену. У разі посиленого ліпідного навантаження ці процеси набувають патологічного характеру, викликаючи ЕД з порушенням ендотеліальною вазодилатації (ЕЗВД) та підвищенням вивільнення ендотелієм вазоконстрикторів, найбільш дослідженим з яких є ендотелін-1.

Чимало досліджень демонструють також зв'язок дисліпідемії та АО, які поряд з АГ є основними компонентами метаболічного синдрому. За даними Фрамінгемського дослідження, вірогідність розвитку АГ та серцево-судинної патології в осіб з ожирінням на 50% більша, ніж в осіб з нормальною вагою тіла. При збільшенні маси вісцерального жиру в судинне русло через систему ворітної вени надходить велика кількість вільних жирних кислот, що в 20–30 разів перевищує норму. Це спричиняє порушення вуглеводного і жирового обміну, а також зміни системи фібринолізу та функції ендотелію. ЕД, зумовлена обмеженням синтезу і секрецією вазодилаторів ендотелієм судин в умовах підвищеної активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та підвищеною експресією вазоконстрикторів, зокрема ендотеліну-1, відіграє важливу роль у прогресуванні АГ.

За даними субаналізів дослідження EUROPA, у пацієнтів, які отримували комбінацію ІАПФ + АК + статини, ризик серцево-судинної смерті знижувався на 71%. Сприятливий вплив статинів на прогноз, окрім гіполіпідемічного

ефекту, пояснюється їх впливом на функцію ендотелію (протизапальна дія – зниження С-реактивного протеїну, пригнічення синтезу металопротеїназ; антитромботична дія; гальмування проліферації міоцитів судин; окислювальний стрес, вплив на апоптоз), стабілізація та регрес атеросклеротичної бляшки, у результаті – покращення перфузії міокарда.

Гіпертригліцеридемія є характерною особливістю дисліпідемії при ГХ в осіб із супутнім АО. Ці хворі становлять групу підвищеного ризику розвитку кардіоваскулярних подій, тому максимальна оптимізація лікування зазначеної категорії пацієнтів є першочерговим завданням профілактичної кардіологічної практики. Великий інтерес викликає вивчення синергізму амлодипіну та периндоприлу щодо ЕД у хворих із супутнім АО, а також взаємодія цієї комбінації з різними варіантами гіполіпідемічної терапії. Такі дослідження можуть відкрити нові перспективи для застосування вказаної комбінації.

Мета дослідження – вивчення динаміки основних показників ліпідного, вуглеводного обміну та ендотеліальної функції судин як маркера атеросклерозу при комбінованій антигіпертензивній та різних варіантах гіполіпідемічної терапії в чоловіків із ГХ та супутнім АО.

Матеріали та методи

Проведено 6-місячне лікування 164 чоловіків віком 60–85 років (у середньому 75±8,5 року) із ГХ II стадії та супутнім АО I ступеня. Критерії виключення з дослідження: жіноча стать, симптоматична АГ, клінічні та електрокардіографічні прояви ІХС, порушення синоатріальної та атріовентрикулярної провідності II–III ступеня, фібриляція передсердь, часта шлуночкова та надшлуночкова екстрасистоля, ГХ I або III стадії, АО II або III ступеня, хронічна серцева недостатність II–III стадії III–IV функціональних класів, рівень глюкози в плазмі крові натще ≥6,1 ммоль/л (виключали хворих із порушеннями глюкозного гомеостазу), ЦД, хронічні обструктивні захворювання легень, хронічні захворювання травного каналу та нирок у фазі загострення, ендокринологічні захворювання.

Абдомінальний тип ожиріння I ступеня встановлювали при співвідношенні окружності талії до окружності стегон ≥0,95 при індексі маси тіла 30,0–34,9 кг/м².

Для оптимальної антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ із супутнім АО обрано фіксовану комбінацію ІАПФ периндоприлу та АК амлодипіну (Амлесса, KRKA).

Слід зауважити, що фіксовані комбінації значно підвищують комплаєнс пацієнтів, демонструють переваги в багатьох дослідженнях та визнані оптимальним вибором для хворих з АГ у всіх діючих рекомендаціях.

84 пацієнти (I група) отримували фіксовану комбінацію ІАПФ периндоприлу та АК амлодипіну (Амлесса, KRKA)

Продовження на стор. 22.

В.К. Ташук, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини,
Г.І. Хребтій, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Вплив лікування фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну та різних варіантів гіполіпемічної терапії на ендотеліальну функцію у чоловіків з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Продовження. Початок на стор. 21.

в індивідуально підібраних дозах та гіполіпемічну терапію аторвастатином (Аторис, KRKA) у дозі 10 мг 1 р/добу. 80 пацієнтів (II група) на тлі антигіпертензивної терапії за такою ж схемою приймали гіполіпемічний препарат розувастатин (Роксера, KRKA) у дозі 5 мг 1 р/добу. Визначення ліпідного, вуглеводного профілів та ендотеліальної функції судин проводили до початку та через 6 місяців терапії.

Для діагностики ІР застосовували індекс НОМА. Ультрасонографію плечових артерій проводили за допомогою ультразвукового діагностичного сканера. Функцію ендотелію визначали за ЕЗВД та ендотеліальною незалежною вазодилатацією (ЕНВД). Також вимірювали швидкість кровотоку в плечовій артерії в стані спокою та на тлі проби з реактивною гіперемією.

Результати та обговорення

У хворих із АГ та АО ЕЗВД істотно покращувалася на тлі комбінованої антигіпертензивної та різних схем гіполіпемічної терапії вже після 3 міс спостереження ($p < 0,0001$ порівняно з вихідним показником) (рис. 1). Через 6 міс ЕЗВД у групі пацієнтів, які приймали аторвастатин, збільшилася на 63,1%, а в разі прийому розувастатину – на 97,9% ($p = 0,036$ між групами) (рис. 1).

ЕНВД у пацієнтів із АГ та АО на тлі застосування різних схем гіполіпемічної терапії протягом всього періоду спостереження суттєво не змінювалася (рис. 2).

Істотно більший приріст ЕЗВД при незначному прирості ЕНВД деякими дослідниками пояснюється тим, що в механізмах покращення ендотеліальної функції меншу роль відіграє підвищення чутливості (збільшення щільності рецепторів) до нітровоазодилаторів, а більшу – можливо, зменшення внутрішньоклітинного окислювального стресу та неконтрольованого потоку іонів Ca^{2+} , який сприяє формуванню аномальної відповіді судини на фізіологічні стимули.

Слід відзначити, що порушення нормальної судинорозширювальної реакції на нітрогліцерин у пацієнтів із АГ робить імовірною можливість участі в розвитку ЕД порушеної відповіді непосмугованих клітин судини на нітровоазодилатори.

Деякими дослідниками це пояснюється «старінням» судин зі зміною васкулярної цитоархітекτονіки.

Аналіз динаміки напруження зсуву на ендотелії в пацієнтів із АГ та АО при використанні різних схем призначеного лікування відображено на рисунку 3.

Проведене дослідження продемонструвало, що в чоловіків із ГХ та АО величина зсуву на ендотелії через 6 міс при застосуванні схеми Амлесса + Аторис збільшилася на 22,5%, а в разі призначення препаратів Амлесса + Роксера – на 33,9% ($p = 0,033$).

Після проведеної 6-місячної комбінованої терапії у хворих на АГ ЕНВД залишилася порушеною, незважаючи на виражену динаміку її покращення в обох групах. У пацієнтів із ГХ та АО додатково призначення до стандартної антигіпертензивної терапії розувастатину (Роксера) асоціювалося з істотним покращенням ендотеліальної функції судин порівняно з особами, до схеми лікування яких було включено аторвастатин.

Вихідні рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПВЩ в обох групах не відрізнялись і становили $6,44 \pm 0,16$; $2,61 \pm 0,14$; $1,01 \pm 0,04$ ммоль/л у I групі та $6,45 \pm 0,18$; $2,59 \pm 0,13$; $1,01 \pm 0,04$ ммоль/л у II групі відповідно ($p > 0,05$). Зміну ліпідотранспортної функції крові при застосуванні різних схем гіполіпемічної терапії аналізували через 6 міс. Динаміку основних показників ліпідогамі продемонстровано в таблиці 1.

При проведенні аналізу результатів лікування встановлено, що в досліджуваних групах рівні ЗХС та ТГ із високою достовірністю є нижчими в разі використання антигіпертензивної та гіполіпемічної терапії розувастатином (II група). Також у II групі хворих достовірно вищими через 6 міс виявилися рівні антиатерогенної фракції – ХС ЛПВЩ, що, безперечно, позитивно впливає на профілактику розвитку серцево-судинних ускладнень у зазначеній категорії.

Покращення ліпідного профілю та регрес ЕД у пацієнтів підвищеного серцево-судинного ризику має принципове значення, оскільки дисліпідемія, сприяючи поглибленню ремоделювання стінок судин та підвищуючи експресію адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, утворює хибне коло, що дає

початок формуванню атерому. Отже, приєднання до комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом та амлодипіном (Амлесса) розувастатину (Роксера) сприяє більш ефективній профілактиці атеросклерозу в чоловіків із ГХ та АО.

Результати проведеного дослідження підтверджуються даними багатьох контрольованих клінічних випробувань, в яких вивчалась ефективність терапії розувастатином у порівнянні з іншими статинами (COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR, що входили до програми GALAXY). Таким чином, у хворих, які приймали розувастатин, у порівнянні з пацієнтами, що застосовували 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 відсотка осіб.

Динаміка показників вуглеводного обміну в обстежених пацієнтів при використанні різних схем гіполіпемічної терапії відображена в таблиці 2.

Результати визначення змін вуглеводного обміну (табл. 2) у разі застосування комбінованої антигіпертензивної та різних схем гіполіпемічної терапії продемонстрували істотне зниження індексу НОМА після 6-місячного лікування лише в чоловіків із ГХ із супутнім АО, у схему лікування яких було включено розувастатин ($p < 0,05$). Динаміка зміни рівнів глюкози та інсуліну в групах пацієнтів із ГХ та АО істотно не відрізнялася та не забезпечила достовірного зниження вищезначених показників за 6 міс періоду спостереження.

Порушення ендотеліальної функції судин патогенетично пов'язане з розвитком ІР, що спостерігається в значній кількості хворих на ГХ та лежить в основі метаболічного синдрому. Причинно-наслідковий зв'язок ЕД та ІР залишаються дискусійними. У багатьох дослідженнях продемонстровано, що ЕД є наслідком тих механізмів, що лежать в основі ІР, – гіперглікемії, АГ, дисліпідемії. При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїнкіназа С, що збільшує проникність судинних клітин для білків і порушує ЕЗВД. Окрім того, гіперглікемія активує процеси перикисного окислення ліпідів, продукти якого пригнічують судинорозширювальну функцію ендотелію. При АГ відбуваються порушення архітекτονіки ендотеліальних клітин, посилення продукції вазоконстрикторного ендотеліну-1, судинне ремоделювання зі зменшенням еластичності судин. Дисліпідемія підвищує експресію адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, що дає початок формуванню атерому. Таким чином, наведені механізми, підвищуючи проникність ендотелію та експресію адгезивних молекул, зменшують ЕЗВД.

Інші дослідники вважають, що ЕД призводить до розвитку ІР унаслідок порушення трансендотеліального транспорту інсуліну. Немає сумніву, що ІР та ЕД щільно пов'язані між собою і формують патологічне хибне коло, яке 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, який пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Необхідно пам'ятати, що призначена практикуючим лікарем терапія повинна бути патогенетично обґрунтованою для

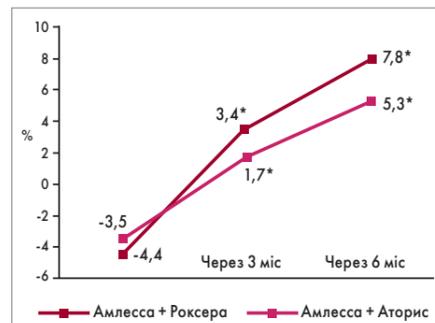


Рис. 1. Зміна ЕЗВД у пацієнтів із АГ та АО при застосуванні антигіпертензивної та різних схем гіполіпемічної терапії

Примітка: * $< 0,0001$; ** $< 0,001$; *** $< 0,05$ – достовірність результатів при порівнянні вихідної величини і величини за 3 та 6 міс.

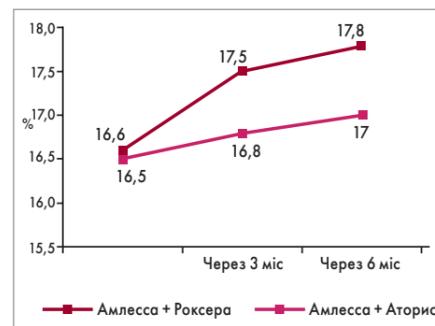


Рис. 2. Зміна ЕНВД у пацієнтів із АГ та АО при застосуванні антигіпертензивної та різних схем гіполіпемічної терапії

Примітка: * $< 0,0001$; ** $< 0,001$; *** $< 0,05$ – достовірність результатів при порівнянні вихідної величини і величини за 3 та 6 міс.

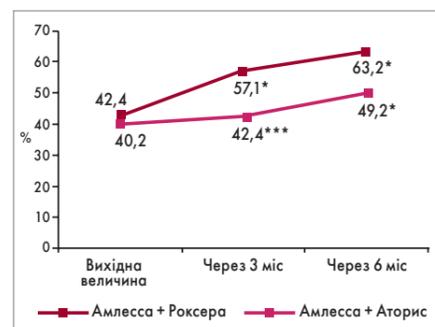


Рис. 3. Зміна швидкості кровотоку в плечовій артерії в пацієнтів із АГ та АО при застосуванні антигіпертензивної та різних схем гіполіпемічної терапії

Примітка: * $< 0,0001$; ** $< 0,001$; *** $< 0,05$ – достовірність результатів при порівнянні вихідної величини і величини за 3 та 6 міс.

максимальної оптимізації лікування хворих із високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень.

Висновки

1. У чоловіків із ГХ та АО спостерігалася значна дисліпідемія, характерною ознакою якої була гіпертригліцеридемія. Приєднання до комбінованої антигіпертензивної терапії (периндоприл + амлодипін; Амлесса, KRKA) гіполіпемічного препарату розувастатин (Роксера, KRKA) сприяло достовірному ефективнішому зниженню рівнів ЗХС, ТГ та підвищенню рівня ХС ЛПВЩ у порівнянні з лікуванням аторвастатином.

2. У чоловіків із ГХ та АО визначалася значна ЕД, і додавання до комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом та амлодипіном розувастатину призвело до достовірного покращення ендотеліальної функції в порівнянні з групою, що приймала аторвастатин.

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

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

Список літератури знаходиться в редакції.

Приріст показника, %	Амлесса 8/5 мг/добу + Аторис 10 мг/добу		p*
	I група, n=84	II група, n=80	
ЗХС	-25,7±2,6	-34,8±3,2	p<0,05
ТГ	-22,7±2,3	-40,4±2,1	p<0,001
ХС ЛПВЩ	28,4±2,6	37,8±2,5	p<0,05

*Достовірність різниці приросту показників при використанні різних варіантів гіполіпемічної терапії за відповідний термін спостереження.

Біохімічні показники	Аторвастатин (n=84)	Розувастатин (n=80)	p
Глюкоза, ммоль/л			
Вихідна величина	4,96 (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)	Через 6 міс 0,77
Інсулін мОД/мл			
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)	Через 6 міс 0,82
НОМА			
Вихідна величина	2,54 (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)	Через 6 міс 0,56

Примітки: * $< 0,05$ – достовірність результатів при порівнянні величини показників за 6 міс відповідно до вихідної величини; p – достовірність відмінностей динаміки показників між групами пацієнтів за 6-й міс.