

Стратегія ангіопротекції при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію високого кардіоваскулярного ризику

Т.М. Соломенчук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У статті узагальнено сучасні відомості щодо проблеми необхідності збереження структурно-функціонального стану артерій у хворих на артеріальну гіпертензію. Згідно з результатами багатоцентричних рандомізованих досліджень і сучасних клінічних рекомендацій, мікроальбумінурія, збільшення товщини комплексу інтима—медіа та підвищення аортальної ригідності є маркерами ураження артерій та ознаками суттєвого зростання кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з/без клінічних симптомів тяжких серцево-судинних захворювань. Фармакотерапія, спрямована на максимальну ангіопротекцію, є ключовою перспективною стратегією покращання прогнозу у цих хворих.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, структурно-функціональний стан артерій, ангіопротекція.

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань, яке робить значний внесок у смертність населення Європи внаслідок підвищення ризику розвитку тяжких кардіоваскулярних ускладнень: інфаркту міокарда (ІМ), серцевої недостатності та гострих порушень мозкового кровообігу. За офіційними даними в Україні налічується близько 11 млн осіб з АГ, хоча, на думку фахівців в галузі епідеміології, їх кількість є значно більшою. У переважній більшості хворих уже на момент виявлення АГ відзначається дуже високий та високий серцево-судинний ризик, зумовлений наявністю таких супутніх станів, як ішемічна хвороба серця (ІХС), перенесені цереброваскулярні події, верифікована атеросклеротична бляшка будь-якої локалізації, захворювання периферичних артерій, цукровий діабет (ЦД), хронічна хвороба нирок (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²), атерогенна дисліпідемія, сумарний ризик за шкалою SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) >5% (Perk J. et al., 2012).

Тривалий перебіг АГ є одним із найважливіших пошкоджувальних факторів, які провокують структурно-функціональні зміни в артеріях, що стає підґрунтям для виникнення атеротромботичних ускладнень у різних відділах артеріального русла. Головну роль у патогенезі гіпертензивного ураження артерій відіграє гіперактивація тканинної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та її ключовий гормон — ангіотензин II. Він запускає і підтримує каскад взаємопов'язаних механізмів розвитку і прогресування атеро-артеріосклерозу: запалення, оксидативний стрес, проліферація та фіброз, адгезія та гіперкоагуляція (Jacoby D.S., Rader D.J., 2003). При цьому страждають усі три основні відділи артеріальної системи: мікроциркуляторне русло, артерії середнього калібру (м'язового та змішаного типу) і великі судини (аорта).

Особливості ремоделювання артеріального русла при АГ

Ремоделювання артерій при гіпертензії проходить дві стадії: стадію функціональних змін, що проявляється вазоконстрикторними реакціями внаслідок підвищення тиску крові та нейрогуморальної стимуляції; і морфологічну, характерною ознакою якої є зменшення просвіту артерій за рахунок потовщення медіального шару, а при приєднанні дисліпідемії та атеросклеротичного процесу — ще й інтимального. Патологічні зміни в окремих відділах артеріального русла залежать від калібру, тканинного складу артерій та функцій, які вони виконують.

За кількісним співвідношенням еластичних і м'язових елементів у середній оболонці розрізняють артерії еластичного, змішаного (м'язово-еластичного) і м'язового типів. Зокрема, такі великі судини, як аорта й легенева артерія, виконуючи транспортну функцію та функцію підтримки стабільності тиску крові в артеріальній системі в різні фази серцевого циклу, є артеріями еластичного типу. За рахунок домінування в їх складі еластичних структур вони можуть розтягуватися та збільшувати свою гнучкість під час проходження систолічної хвилі, гасячи викликані нею надмірні коливання артеріального тиску (АТ). В органічних артеріях — судинах середнього та дрібного калібру — переважають гладкі м'язи і колаген. Їх функція полягає у доставці й регуляції розподілу крові у тканинах при різних фізіологічних і патологічних станах (стимулах) шляхом вазоконстрикції та вазодилатації. До таких артерій належать коронарні, церебральні та периферичні. Мікроциркуляторне русло представлено артеріолами — дрібними судинами діаметром 50–100 мкм, які поступово переходять у капіляри. Головна їх функція — регуляція припливу крові до гемокапілярів, де й відбувається обмін речовин між кров'ю і тканинами.

Спільним елементом структури судин артеріального русла всіх типів і калібрів є тонкий одноклітинний шар ендотелію, що безпосередньо контактує з кров'ю. Процес патологічного ремоделювання артерій будь-якого циркуляторного відділу розпочинається з дисфункції та порушення цілості ендотеліального шару внаслідок хронічної гіперактивації локалізованої в ньому тканинної РААС. До недавнього часу РААС розглядалася як циркулююча нейроендокринна система. У середині 1990-х років у результаті досліджень в галузі молекулярної та клітинної біології стало відомо, що основні її компоненти утворюються в тканинах. Переважна частина ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) зосереджена безпосередньо на мембранах ендотеліальних клітин великих і дрібних коронарних артерій та артеріол.

Найбільш характерним початковим судинним проявом АГ є зміни у мікроциркуляторному руслі — артеріолах. У відповідь на 2 основні пускові стимули — механічний стрес (високий АТ) та нейрогуморальний вплив (дія ангіотензину II та катехоламінів) — прогресує ендотеліальна дисфункція, знижується синтез та біологічна активність оксиду азоту, порушується баланс медіаторів вазодилатації та вазоконстрикції, що призводить до підвищення артеріолярного тону. В результаті ускладнюється капілярний кровотік, змінюється трансендотеліальна проникність, зростає гідралічний тиск. Гіперактивна спастична реакція і тривалий артеріолоспазм спричиняють розвиток гіперплазії гладком'язових клітин судинної стінки, її гіпертрофію та звуження просвіту аж до повної облітерації. Як наслідок суттєво зменшується кількість функціонуючих артеріол, капілярів та різко зростає периферичний судинний опір. За сучасними уявленнями порушення мікроциркуляції є ключовим механізмом підвищення загального периферичного опору, що відіграє провідну роль у розвитку та прогресуванні АГ (Кобалава Ж.Д. и соавт., 2010а; б).

Клінічні маркери структурно-функціональних змін артерій при АГ

Ступінь ураження артерій у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями рекомендовано визначати навіть в умовах загальної клінічної практики.

Маркером мікросудинного ураження та чутливим індикатором вираженості системної ендотеліальної дисфункції, а також інтегральним показником несприятливого серцево-судинного прогнозу є мікроальбумінурія (МАУ). У пацієнтів із АГ будь-якого ступеня тяжкості поява МАУ супроводжується більш ніж двократним підвищенням ризику розвитку ІХС та її ускладнень (Borch-Johnsen K. et al., 1999). За даними реєстру і-SEARCH Plus підвищення співвідношення креатинін/альбумін сечі >20 при АГ є незалежним предиктором виникнення тяжких судинних подій. Зокрема, відносний ризик серцево-судинної смерті гіпертензивних осіб упродовж 1 року зростає у 4,63 раза, виникнення ІХС — у 3,27 раза (Tebbe U. et al., 2010). З урахуванням простоти і прогностичної інформативності тестування сечі на наявність МАУ проведення цього тесту рекомендоване сьогодні як обов'язковий метод обстеження хворого на АГ (Mancia G. et al., 2007).

Однією з клінічних ознак ремоделювання артерій м'язового та м'язово-еластичного типу при АГ, а також при супутній ІХС, є збільшення товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ). Для визначення цього показника переважно використовують дуплексне сканування сонних артерій. Потовщення медіального (гладком'язового) та інтимального шарів органних артерій супроводжується істотним погіршенням кардіоваскулярного прогнозу та підвищенням ризику розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень. Зокрема, за даними метааналізу 8 досліджень (Lorenz M.W. et al., 2007), збільшення ТІМ загальної сонної артерії на кожні 0,10 мм призводить до зростання ризику ІМ на 15%, інсульту — на 18%. У дослідженні Rotterdam Study збільшення ТІМ навіть у межах відносної норми (0,75–0,91 мм) супроводжувалось більш ніж чотирикратним зростанням відносного ризику розвитку першого інсульту та ІМ, незалежно від таких факторів ризику, як стать, вік, маса тіла, куріння, цукровий діабет і дисліпідемія (Bots M.L. et al., 1997). В іншому дослідженні при тривалому спостереженні 4476 осіб віком >65 років без серцево-судинних захворювань також виявлено підвищений (майже у 4 рази) відносний ризик ІМ та інсульту у людей, у яких ТІМ загальної сонної артерії відповідала верхній межі норми, порівняно з тими, у кого цей показник не перевищував найнижчих нормальних значень (O'Leary D.H. et al., 1999).

Потовщення стінок артерій, яке відбувається внаслідок гіпертрофії та гіперплазії гладком'язових клітин медії, активації синтезу ними сполучнотканинного матриксу, значно погіршує еластичні властивості судин. Зростає жорсткість артерій, що призводить до зниження її здатності змінювати свій діаметр у відповідь на зміни АТ. Особливе значення артеріальна ригідність має

при визначенні структурно-функціонального стану аорти. Поряд із прямими візуалізаційними методиками його оцінки (ультразвукове дослідження — УЗД, магнітно-резонансна томографія — МРТ) використовують такі непрямі методи, як конторний аналіз пульсової хвилі, плетизмографію, сфінгографію (Мартынов А.И. (ред.), 2007).

Встановлено, що ригідність аортальної стінки безпосередньо пов'язана зі швидкістю поширення пульсової хвилі між сонною і стеговою артеріями (pulse wave velocity — PWV). Цей показник вважається золотим стандартом вимірювання ригідності аорти і незалежним предиктором серцево-судинної смертності у пацієнтів високого ризику: хворих на АГ (Laurent S. et al., 2001), цукровий діабет 2-го типу (Cruickshank K. et al., 2002), осіб літнього віку (Meaume S. et al., 2001). Іншим показником функціонального стану аорти є центральний аортальний тиск (Мартынов А.И. (ред.), 2007).

У діючих рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension — ESH) (Mancia G. et al., 2007; 2009), а також в оновлених європейських настановах із профілактики серцево-судинних захворювань (Perk J. et al., 2012) стану судинної стінки приділено особливу увагу. Показники функціональної здатності ендотелію (МАУ), ТІМ, параметри аортальної ригідності тощо увійшли до числа маркерів ураження артеріальних судин як органу-мішені при АГ та ознак субклінічного артеріосклерозу (атеросклерозу). Своєчасне виявлення судинних уражень забезпечує їх додаткову цінність у стратифікації ризику в осіб без явних симптомів кардіоваскулярних хвороб. Лікування, спрямоване на гальмування або навіть регрес їх розвитку, дозволяє на ранніх етапах розвивати хибне коло серцево-судинного континууму і запобігти розвитку відповідних хвороб або їх інвалідизуючих ускладнень.

Ангіопротекція як основа ефективного лікування хворих на АГ

Важливо усвідомлювати, що стан артеріального русла людини визначає ступінь ураження всіх життєво важливих органів-мішеней: серцевого м'яза, головного мозку, нирок тощо. Тому збереження структури та функції артерій є основним завданням лікування пацієнтів — як з АГ, так і з ІХС, спрямованого на ефективне упередження виникнення ускладнень і збільшення тривалості життя. Серед лікарських засобів, які покращують прогноз при ІХС та АГ, пряма ангіопротекторна ефективність притаманна інгібіторам РААС і статинам.

Блокатори РААС і насамперед ліпофільні інгібітори АПФ (ІАПФ) з високою тканиною афінністю (наприклад раміприл) чинять виражену вазопротекторну дію. Шляхом пригнічення активності АПФ, переважна більшість якого зосереджена на мембранах ендотеліоцитів, вони зменшують синтез ангіотензину II, призупиняють деградацію брадикініну та відновлюють ендотеліальну функцію. В результаті покращуються ендотеліальні вазомоторні реакції, зменшуються ішемічні прояви в різних судинних

басейнах, знижується утворення біологічно активних речовин, які підвищують протромбогенний та мітогенний потенціал судинної стінки, відбувається регрес її структурно-функціональних змін, сповільнюється прогресування атерогенезу та атеротромботичних явищ в артеріях та артеріолах. Крім того, ІАПФ здатні гальмувати ріст і проліферацію гладком'язових клітин та фібробластів, а також обмежувати міграцію нейтрофілів і макрофагів до субендотеліального простору, тобто справляти універсальну ангіопротекторну дію, впливаючи на всі шари судинної стінки. Зменшення МАУ, товщини інтими та медії артерій, покращення еластичності їх стінок є клінічними проявами захисних антиатерогенних властивостей ІАПФ.

Зокрема, у низці досліджень доведено, що застосування ІАПФ приводить до зниження МАУ у хворих на АГ, ІХС, ЦД та в осіб без цих захворювань, що свідчить про покращення структурно-функціонального стану судин мікроциркуляторного русла, у тому числі ниркових, та супроводжується зниженням частоти виникнення серцево-судинних ускладнень. Зокрема, у дослідженні PREVEND-IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial). ІАПФ сприяв зниженню рівня альбумінурії (на 33,5% від початкового рівня вже до кінця 1-го місяця, на 26,3% — до кінця дослідження), що дозволило знизити частоту серцево-судинних ускладнень на 40% (Asselbergs F.W. et al., 2004). В іншому дослідженні (DIAB-HYCAR) лікування раміприлом у низькій дозі (1,25 мг/добу) викликало зниження мікро- чи макроальбумінурії у пацієнтів із ЦД (Marre M. et al., 2004). Результати дослідження MICROHOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular & Renal Outcomes – Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000).

Спостереження за динамікою змін ТІМ сонних артерій у 732 пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком (дослідження SECURE — Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E) вперше вивело здатність ІАПФ, зокрема раміприлу, суттєво покращувати також стан артерій середнього калібру (сонних, коронарних, церебральних). Встановлено достовірне дозозалежне уповільнення прогресування атеросклерозу на фоні застосування раміприлу впродовж 4 років у дозі 10 мг/добу: в основній групі ТІМ виявлялася на 37% меншою порівняно із групою плацебо. Результати цього дослідження підтвердили прямий ангіопротекторний ефект раміприлу і дозволили пояснити його здатність достовірно знижувати ризик ускладнень у пацієнтів зі стабільною ІХС, високим ризиком її розвитку, перенесеним

інсультом, ураженням периферичних артерій або ЦД 2-го типу (Lonn E.M. et al., 2001). Дійсно, в ході дослідження HOPE, яке включало 9297 пацієнтів і тривало 4,5 року, вперше було доведено необхідність застосування ІАПФ у осіб високого кардіоваскулярного ризику з метою його зниження шляхом посилення ангіопротекторного напрямку фармакотерапії. Раміприл достовірно знизив ймовірність не лише сумарної кінцевої точки, але й окремих показників — загальної та серцево-судинної смерті, частоти ІМ, інсульту та нових випадків ЦД 2-го типу. У продовженні вивчення HOPE (HOPE-TOO) ця тенденція повністю підтвердилась (Bosch J. et al., 2005). Було HOPE-TOO продемонстровано додаткове істотне зниження означених показників впродовж ще 2,6-річного лікування раміприлом. Ризик ІМ додатково знизився на 19%, частота нових випадків ЦД 2-го типу — на 31%, інсульту — на 21%, а серцево-судинної смерті — на 14%, тобто спостерігався накопичувальний сприятливий ефект ІАПФ. Аналіз у підгрупах хворих продемонстрував універсальність дії раміприлу. Переваги його застосування поширюються на всіх пацієнтів, незалежно від початкового рівня серцево-судинного ризику, та свідчать про властивість покращувати прогноз на всіх етапах кардіоваскулярного континууму.

Супутня АГ ставить особливі вимоги до фармакотерапії пацієнтів із ІХС. У більшості випадків, окрім блокатора РААС, необхідне використання ще 1–2 антигіпертензивних препаратів. Пріоритетні комбінації стали відомими завдяки дослідженню ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) (Jamerson K. et al., 2008): максимальне покращання прогнозу забезпечує поєднання блокаторів РААС із дигідропіридиноними антагоністами кальцію тривалої дії, зокрема амлодипіном.

Амлодипін проявляє виражені ангіопротекторні властивості: запобігає чи суттєво сповільнює гіпертензивне ремоделювання судин різних відділів артеріального русла, починаючи від мікроциркуляторного (шляхом прямої артеріолодилатації та зниження периферичного опору) і закінчуючи артеріями середнього та великого калібру. За даними R.P. Mason та співавторів (1999), цей лікарський засіб спричиняє ряд плейотропних ефектів, що лежать в основі його прямої ангіопротекторної дії. Зокрема, він покращує стан ендотелію, підвищуючи експресію ендотеліальної NO-синтази та продукцію NO, пригнічує пероксидацію ліпідів та запобігає їх адгезії на мембранах клітин ендотелію в декілька разів інтенсивніше, ніж інші препарати цієї ж фармакологічної групи і навіть деякі ІАПФ. Крім того, він може зменшувати індукований фактором некрозу пухлини (tumor necrosis factor — TNF)- α апоптоз ендотеліоцитів, що також свідчить про його пряму ендотеліопротекторну дію (Mason R.P., 1998).

Описані васкулопротекторні властивості амлодипіну дозволяють суттєво посилювати захисну дію ІАПФ. Їх поєднане застосування не лише покращує контроль АТ, але й відновлює структурно-функціональний стан ендотелію (Mohler E.R. 3rd et al., 2006) та інших шарів артеріальної стінки. Про-

гностично сприятлива ефективність такої комбінації продемонстрована в низці рандомізованих клінічних досліджень. Наприклад, у дослідженні J.M. Halimi та співавторів (2007) при використанні комбінації еналаприлу з амлодипіном навіть у тяжкої групи гіпертензивних пацієнтів — хворих, які перенесли трансплантацію нирки, — поряд із максимальним контролем АТ вдалося досягти більш вираженого зменшення альбумінурії, ніж при застосуванні одного з препаратів. В іншому подібному дослідженні комбінація ІАПФ з амлодипіном (5–10 мг/добу) забезпечила максимальне зниження МАУ в гіпертензивних пацієнтів із ЦД (Fogari R. et al., 2002).

Амлодипіну притаманна також виражена антиатерогенна ефективність щодо артерій середнього калібру: зниження активності ліпопероксидації та внутрішньоклітинної кумуляції ліпідів, пригнічення факторів росту, міграції та проліферації гладком'язових клітин медіальної стінки тощо (Mason R.P. et al., 1999). Як результат на фоні тривалого прийому амлодипіну ТІМ не збільшується, а іноді спостерігається її регрес. Зокрема, у дослідженні PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism) (Pitt B. et al., 2000) у групі 3-річної терапії амлодипіном в дозі 5–10 мг/добу ТІМ сонних артерій зменшилася на 0,046 мм (у групі контролю реестрували потовщення на 0,011 мм), відзначали також нормалізацію ліпідного обміну, що асоціювалося із суттєвим покращанням прогнозу. Згідно з даними ретроспективного аналізу цього ж дослідження амлодипін призводить до регресу проявів атеросклерозу як у сонних, так і в інших артеріях, особливо в осіб із вираженим коронарним стенозом (>70%) (Mancini G.B. et al., 2002). У дослідженні CAMELOT (Chemistry of the Atmosphere Mission concEpts and sentinel Observations Techniques) за даними внутрішньосудинного УЗД у осіб із ІХС констатували відсутність прогресування атеросклерозу на фоні лікування амлодипіном, водночас у групі плацебо спостерігали ріст атеросклеротичних бляшок (Nissen S.E. et al., 2004). Сприятлива дія амлодипіну доведена також у пацієнтів з ускладненою ІХС після коронарної ангіопластики (дослідження CAPARES — Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis), в яких його застосування суттєво покращило прогноз (Jørgensen B. et al., 2003). Вазодилаторні й ангіопротекторні властивості блокатора кальцієвих каналів лежать в основі антиангінальної та антишемічної активності, що є підставою рекомендувати його багатьом пацієнтам із ІХС, периферичним атеросклерозом та цереброваскулярною хворобою.

Комбінація ІАПФ з амлодипіном здатна покращувати також і структурно-функціональні характеристики великих артерій, зокрема аорти. Збільшення ригідності та жорсткості аортальної стінки, зростання внутрішньоаортального АТ суттєво підвищують ризик кардіоваскулярних ускладнень, особливо в осіб похилого віку. У субдослідженні ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) — CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint), в якому взяли участь >2 тис. пацієнтів із АГ, комбінація амлодипіну та ІАПФ виявилася достовірно кращою, ніж

блокатора β -адренорецепторів та діуретика, у зниженні розрахункового систолічного та пульсового АТ в аорті при досягненні однакового контролю рівня АТ на плечовій артерії. У цих же пацієнтів достовірно меншим (на 6,5%) виявився й інший показник аортальної ригідності — індекс аугментації (частка приросту систолічного АТ за рахунок відбитої хвилі). Отримані дані засвідчили потужні ангіопротекторні властивості поєднання ІАПФ з амлодипіном, що зумовило клінічні переваги цієї комбінації препаратів. Порівняно з особами, які використовували лікування блокатором β -адренорецепторів та тіазидним діуретиком, у групі амлодипіну та ІАПФ спостерігали достовірне зниження частоти випадків серцево-судинної смерті (на 24%) та смерті від усіх причин (на 11%), нефатального ІМ (на 13%), фатального та нефатального інсульту (на 23%) (Williams B. et al., 2006).

Васкулопротекторний та прогностично сприятливий синергізм притаманний також комбінації амлодипіну зі статинами. Зокрема, результати дослідження ASCOT-LLA (Lipid Lowering Arm), яке довело незаперечну користь аторвастатину у пацієнтів з АГ у вигляді зниження частоти розвитку коронарних подій на 36% ($p < 0,0001$), виявило найвище значення цього показника (53%, $p < 0,0001$) саме у групі амлодипіну (Sever P.S. et al., 2005). В інших дослідженнях комбінація амлодипіну й аторвастатину забезпечувала максимальне досягнення цільових рівнів ліпідів крові й АТ і проявляла виражений антиатерогенний ефект (Jukema J.W., van der Horst J.W., 2004; Fogari R. et al., 2006).

Васкулопротекторний ефект статинів не викликає жодних сумнівів. Здатність знижувати ризик утворення атеросклеротичної бляшки, а також зменшувати коефіцієнт співвідношення ТІМ, зумовлені як їх гіполіпемічною активністю, так і комплексом унікальних плейотропних властивостей. Статини дозволяють не лише покращувати функцію клітин ендотелію, але й зберігати його нормальну морфологічну структуру. Лікування статинами сприяє відновленню необхідного клітинного складу адвентиціального, ендотеліального та м'язового шарів артерії. Збереження їх архітектоники, насамперед структури м'язового шару, лежить в основі запобігання прогресуванню артеріальної жорсткості й механічного пошкодження атеросклеротичних бляшок з подальшим розвитком атеротромботичних ускладнень. Наприклад, у дослідженні SHIPAS (Shiga Pravastatin Atherosclerosis Study) 6-місячний прийом статинів у пацієнтів віком 60–65 років з АГ та помірною гіперхолестеринемією (середній рівень загального холестерину — 6,6 ммоль/л) дозволив достовірно зменшити жорсткість артеріальної стінки. Водночас у хворих, які не приймали статинів, навіть за кращих вихідних параметрів ліпідного обміну (середній рівень загального холестерину — 4,6 ммоль/л) спостерігали підвищення показників артеріальної жорсткості (Matsuo S. et al., 2005).

Статинотерапія дозволяє також покращувати контроль АТ. Зокрема, у роботі A.C. Sposito (2004) продемонстрована здатність статинів впродовж 16 тиж лікування осіб з АГ та гіперхолестеринемією, які вже

приймають ІАПФ, додатково знижувати середній рівень АТ приблизно на 27% (7 мм рт. ст.). Подібні результати отримано в іншому дослідженні (Borghì C. et al., 2000), у якому 3-місячне лікування статинами дозволило досягти додаткового зниження рівня систолічного і діастолічного АТ у хворих з гіперхолестеринемією в середньому на 40% порівняно з пацієнтами, які не приймали статинів. Найбільш виражений антигіпертензивний ефект спостерігався в осіб, які застосовували статини в комбінації з ІАПФ та блокаторами кальцієвих каналів. Дослідники дійшли висновку, що застосування статинів у поєднанні з цими антигіпертензивними препаратами суттєво поліпшує контроль АТ, особливо у хворих із неконтрольованою АГ та високим рівнем загального холестерину крові. Аналіз бази даних дослідження національного здоров'я та харчування США (King D.E. et al., 2007), який включав інформацію про 2585 пацієнтів із АГ, дозволив підтвердити здатність статинів покращувати тривалий контроль АТ на рівні цільових значень (<140/90 мм рт. ст.), причому найефективніше у пацієнтів, які отримують ІАПФ.

Гіпертензивне ремоделювання артерій, поглиблене дисметаболічними змінами (гіперліпідемія, гіперглікемія, інсулінорезистентність тощо), характерними для осіб високого кардіоваскулярного ризику, є підґрунтям для пришвидшеного ризику розвитку атеротромботичних ускладнень. Вони ж, у свою чергу, є актуальними причинами втрати працездатності, інвалідизації та смерті пацієнтів з АГ. Тому фармакотерапія, спрямована на максимальну ангіопротекцію, є найбільш виправданою перспективною стратегією зниження серцево-судинного ризику у цих осіб. Серед лікарських засобів, які володіють доведеною здатністю покращувати структурно-функціональний стан артерій починаючи з мікроциркуляторного відділу артеріального русла і закінчуючи артеріями середнього й великого калібру, найбільша васкулопротекторна ефективність притаманна ІАПФ із високою тканинною афінністю, блокаторам кальцієвих каналів і статинам. Комбінації цих препаратів дозволяють досягати не лише оптимальної антигіпертензивної та найвищої ангіопротекторної дії, але й істотно покращувати прогноз хворих.

Список використаної літератури

- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Рубанова А.А.** (2010а) Защита сосудистой стенки с использованием комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция. РМЖ, 10: 624–628.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисев В.С.** (2010б) Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 862 с.
- Мартынов А.И. (ред.)** (2007) Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума. Рус. врач, Москва, 48 с.
- Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L. et al.** (2004) Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*, 110(18): 2809–2816.
- Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. et al.** (1999) Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19(8): 1992–1997.
- Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al.** (1997) Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 96(5): 1432–1437.
- Borghì C., Prandin M.G., Costa F.V. et al.** (2000) Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 35(4): 549–555.
- Bosch J., Lonn E., Pogue J. et al.** (2005) Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation*, 112(9): 1339–1346.
- Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G. et al.** (2002) Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*, 106(16): 2085–2090.
- Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al.** (2002) Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am. J. Hypertens.*, 15(12): 1042–1049.
- Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al.** (2006) Effects of amlodipine atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 62(10): 817–822.
- Halimi J.M., Giraudeau B., Buchler M. et al.** (2007) Enalapril/amlodipine combination in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a prospective randomized trial. *Clin. Transplant.*, 21(2): 277–284.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators** (2000) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet*, 355(9200): 253–259.
- Jacoby D.S., Rader D.J.** (2003) Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch. Intern. Med.*, 163(10): 1155–1164.
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.** (2008) Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 359(23): 2417–2428.
- Jørgensen B., Thaulow E.; Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study** (2003) Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) Study. *Am. Heart J.*, 145(6): 1030–1035.
- Jukema J.W., van der Hoorn J.W.** (2004) Amlodipine and atorvastatin in atherosclerosis: a review of the potential of combination therapy. *Expert Opin. Pharmacother.*, 5(2): 459–468.
- King D.E., Mainous A.G. 3rd, Egan B.M. et al.** (2007) Use of statins and blood pressure. *Am. J. Hypertens.*, 20(9): 937–941.
- Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al.** (2001) Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37(5): 1236–1241.
- Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al.** (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 115(4): 459–467.
- Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. et al.** (2001) Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*, 103(7): 919–925.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.** (2007) 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 25(6): 1105–1187.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.** (2009) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.*, 27(11): 2121–2158.
- Mancini G.B., Miller M.E., Evans G.W. et al.** (2002) Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT). *Amer. J. Cardiol.*, 89(12): 1414–1416.
- Marre M., Lieve M., Chatellier G. et al.** (2004) Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ*, 328(7438): 495.
- Mason R.P.** (1998) Cytoprotective properties of a long-acting calcium channel blocker: new mechanisms of action. *Am. J. Hypertens.*, 11: 254A.
- Mason R.P., Walter M.F., Trumbore M.W. et al.** (1999) Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 31(1): 275–281.
- Matsuo S., Nakamura Y., Yamada T. et al.** (2005) Effect of statin therapy on arterial stiffness in patients with hyperlipidemia: Shiga Pravastatin Atherosclerosis Study (SHIPAS). *J. Appl. Res.*, 5(2): 397–401.
- Meaume S., Benetos A., Henry O.F. et al.** (2001) Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21(12): 2046–2050.
- Mohler E.R. 3rd, Herrington D., Ouyang P. et al.** (2006) A randomized, double-blind trial comparing the effects of amlodipine besylate/benazepril HCl vs amlodipine on endothelial function and blood pressure. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 8(10): 692–698.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al.** (2004) Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292(18): 2217–2225.
- O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al.** (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med.*, 340(1): 14–22.
- Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al.** (2012) 2012 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.*, 33(13): 1635–1701.
- Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al.** (2000). Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*, 102(13): 1503–1510.
- Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B. et al.** (2005) Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*, 28(5): 1151–1157.
- Sposito A.C., Lemos P.A., Santos R.D. et al.** (2004) Impaired intravascular triglyceride lipolysis constitutes a marker of clinical outcome in patients with stable angina undergoing secondary prevention treatment: a long-term follow-up study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43(12): 2225–2232.
- Tebbe U., Bramlage P., Lüders S. et al.** (2010) Follow-up of cardiovascular risk markers in hypertensive patients treated with irbesartan: results of the i-SEARCH Plus Registry. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 12(12): 909–916.
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al.** (2006) Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 113(9): 1213–1225.

Адреса для листування:

Соломенчук Тетяна Миколаївна
79049, Львів, вул. Скрипника, 5, кв. 26
E-mail: tanya_ua@mail.ru