

Антигипертензивная и гиполипидемическая эффективность амлодипина и аторвастатина и состояние эндотелиальной дисфункции пациентов с ишемической болезнью сердца с сопутствующей гипертонической болезнью: курс на комбинированную терапию

Ключевые слова:

общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

Имеются убедительные свидетельства о корреляции вазомоторных реакций плечевой артерии с состоянием коронарных артерий и коронарным атеросклерозом [7, 10, 12–14]. Дилатация, вызванная повышенным кровотоком, у больных с атеросклерозом коронарных артерий оказалась значительно ниже, чем у пациентов с неизменными коронарными артериями и у здоровых лиц. Повреждение или активация эндотелиальной клетки нарушает нормальные регуляторные механизмы и приводит к дисбалансу между релаксирующими и констрикторными факторами, вызывающими патологическую реактивность сосудов и вазоспазм [5, 6, 8].

Цель работы — изучить эндотелиальную дисфункцию, особенности липидного спектра крови и антигипертензивную активность амлодипина и аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы

В исследование включали только пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов с сопутствующей ГБ II стадии (классификация ВОЗ). Исследование проведено у 68 больных (46 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 37 до 68 лет. Длительность заболевания колебалась от 2 до 16 лет (в среднем $10,7 \pm 4,8$ года).

Диагноз ИБС подтвержден при коронарографии у 5 больных (12,2 %), у 22 пациентов (53,6 %) был документально подтвержденный крупноочаговый инфаркт миокарда давностью от 2 до 15 лет. У 39 боль-



И.Г. Кравченко

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Кравченко Ірина Григорівна
к. мед. н., ст. наук. співр. відділу клінічної фармакології та фармакотерапії

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 373-90-52

Стаття надійшла до редакції
2 лютого 2012 р.

ных (95,1 %) выявлена ГБ I—II стадии. Длительность ГБ составляла от 5 до 15 лет (в среднем 10 лет). С сопутствующей ангиопатией сосудов сетчатки выявлено 23 больных (56 %). У обследуемых имели место нарушения в липидном спектре крови: гиперхолестеринемия — у 23 (56 %), гипертриглицеридемия — у 18 (43,9 %), гипо-альфа-холестеринемия — у 26 (63,4 %), повышенное содержание липопротеидов низкой плотности — у 25 человек (60,9 %).

Контрольную группу составили 30 человек без клинико-инструментальных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых по возрасту ((52,2 ± 4,3) года) с пациентами основной группы.

Все больные были разделены на 2 группы следующим образом: 1 группа (32 пациента) получала базовую терапию, включающую нитраты, бета-блокаторы, мочегонные средства, а также амлодипин и аторвастатин в виде отдельных препаратов; 2 группа (34 пациента) получала также базовые препараты и фиксированную комбинацию 10 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина. Фиксированную комбинацию амлодипина и аторвастатина 10/10 мг начинали с одной таблетки за один прием без увеличения дозы за весь период наблюдения, составляющий 3 мес.

Всем больным проводили комплексное клиническое обследование с учетом жалоб (характер болей в грудной клетке, их интенсивность, иррадиация, длительность и частота возникновения, связь с физической нагрузкой, эффективность лекарственных средств), данных анамнеза (в том числе семейный анамнез, вредные привычки, перенесенные и сопутствующие заболевания), объективных и дополнительных (лабораторных и инструментальных) методов исследования.

С целью изучения вазорегулирующей функции эндотелия использовался метод, основанный на оценке его способности вызывать дилатацию сосудов в ответ на ускорение кровотока [2, 6]. Исследование выполняли с помощью линейного датчика 10 МГц ультразвуковой системы «Ultramark-8» (США). В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии и скорость кровотока. Затем для получения ускоренного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое артериальное давление (САД). При этом время окклюзии артерии составляло 5 мин. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 с измеряли скорость кровотока, а спустя 60 с диаметр плечевой артерии. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее дилатацию на фоне реактивной гиперемии

более чем на 10 % от исходного диаметра. Меньшее значение дилатации или вазоконстрикцию расценивали как патологическую реакцию. Рассчитывали изменение абсолютной величины диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии (ΔD , мм) и потокозависимую дилатацию как характеристику эндотелийзависимого ответа; отношение изменения диаметра плечевой артерии к диаметру артерии в покое, выраженному в процентах к исходному диаметру (Δd , %); максимальную систолическую скорость кровотока (S_{max} , см/с); объемную скорость кровотока (V , мл/мин); индекс пульсации (PI). PI рассчитывали по формуле:

$$PI = (S_{max} - D_{max}) : M.$$

Комплекс иммуно-биохимического исследования крови включал: исследование липидного спектра крови (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП)). Обязательными являлись клиническое исследование крови и мочи, функциональные пробы печени и почек.

Все данные, полученные в результате исследования, обработаны с помощью пакета программного обеспечения SPSS for Windows методами вариационной статистики на персональном компьютере типа IBM PC/AT Pentium II с вычислением средней величины M , среднеквадратичного отклонения S , средней ошибки средней величины m , критерия достоверности t , значения достоверности P . Различия между сравниваемыми показателями признавались достоверными, если значение вероятности было больше или равно 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Исходный уровень ОХС превышал нормальные величины у всех больных и составлял (таблица) в 1 группе 7,23 ммоль/л, а во 2 группе — 7,12 ммоль/л. Уровень ЛПНП тоже превышал норму и составлял в среднем 4,7 ммоль/л в 1 группе и 4,9 ммоль/л — во 2. Средние значения уровня ТГ превышали нормы, но не были критически высокими (1,99 и 2,12 ммоль/л соответственно).

В результате уже первого месяца лечения отмечено достоверное снижение уровня ОХС у больных 1 группы с (7,23 ± 0,43) ммоль/л до (5,6 ± 0,50) ммоль/л ($p < 0,01$), ХС ЛПНП с (4,7 ± 0,44) ммоль/л до (4,0 ± 0,53) ммоль/л ($p < 0,01$). К концу 3 мес лечения уровень ОХС понизился на 19,0 % ($p < 0,01$) и ХС ЛПНП — на 12 % ($p < 0,01$) соответственно. Во 2 группе эти

Таблиця. Изменение показателей липидного спектра крови в динамике лечения (M ± m), ммоль/л

Группа больных	До лечения		Через 1 мес		Через 3 мес	
	1 (n = 32)	2 (n = 34)	1 (n = 32)	2 (n = 34)	1 (n = 32)	2 (n = 34)
ОХС	7,23 ± 0,43	7,12 ± 0,44	5,6 ± 0,50**	5,7 ± 0,49**	5,27 ± 0,46***	5,4 ± 0,49***
ХС ЛПНП	4,7 ± 0,44	4,9 ± 0,44	4,0 ± 0,53**	4,3 ± 0,52**	3,2 ± 0,04**	3,5 ± 0,01***
ТГ	1,99 ± 0,44	2,12 ± 0,42	1,83 ± 0,39**	1,85 ± 0,45*	1,72 ± 0,51***	1,65 ± 0,39*
ХС ЛПВП	1,16 ± 0,09	1,17 ± 0,09	1,2 ± 0,10	1,19 ± 0,11	1,26 ± 0,12*	1,23 ± 0,11**

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

показатели были лучше, уровень ОХС к концу 3 мес лечения понизился на 22,5 %, ХС ЛПНП — на 15 % соответственно при той же степени вероятности. Хотя необходимо отметить, что целевые для этой категории больных уровни ОХС (4,5 ммоль/л) были достигнуты лишь у 37 % ($p < 0,01$) пациентов в основной и 43 % ($p < 0,05$) в контрольной группе.

Что касается ХС ЛПВП, то достоверное повышение с (1,16 ± 0,09) ммоль/л до (1,23 ± 0,11) ммоль/л наблюдалось после трехмесячного лечения только у больных 2 группы ($p < 0,01$). В 1 группе это повышение было недостоверным.

Тот факт, что целевые уровни анализируемых показателей не были достигнуты в большинстве случаев, объясняется, по-видимому, недостаточным сроком наблюдения и недостаточной дозой препарата. Аторвастатин в дозе 20 мг/сут в основной группе по разным причинам, в том числе и из-за плохой переносимости, получали лишь 24,2 % больных. 75,8 % пациентов получали аторвастатин в дозах, эквивалентных фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина 10/10 мг в сут, что предполагалось дизайном исследования. В условиях реальной клинической практики дозу препарата необходимо повышать в случае, если не достигнуты целевые уровни ОХС и ЛПНП после первого месяца лечения [3]. Стартовой дозой, вероятно, все же должна быть доза 10 мг/сут, и лишь при хорошей переносимости ее постепенно можно увеличивать до 20 мг/сут.

Проводимая терапия оказывала положительное стабилизирующее влияние на клиническое течение заболевания. При анализе динамики типичных жалоб больных на фоне лечения отмечается исчезновение или существенное урежение приступов ангинозных болей у 43,9 % больных 1 группы и у 45,9 % больных 2 группы. В последней группе больных отмечено также снижение суточной потребности в нитроглицерине на 26,4 % ($p > 0,05$) и 23,1 % ($p > 0,001$) соответственно.

При изучении влияния терапии на показатели суточного мониторинга уровня АД в группе больных, получавших фиксированную комбинацию амлодипина и аторвастатина, установлено достоверное снижение уровня среднего значения САД (за 24 ч) на 17,5 %, среднего значения диастолического артериального давления (ДАД) (за 24 ч) — на 14,0 %; уровня среднего значения САД (дневной период) — на 18,4 %, уровня среднего значения САД (ночной период) — на 14,9 % и среднего значения ДАД (ночной период) — на 14,7 %. Прослеживалось значимое увеличение значения суточного индекса — на 40 %, при снижении величины индекса времени САД — на 35,6 % и значения индекса времени ДАД — на 27,1 %.

Согласно нашим исследованиям, показатели среднего диаметра плечевой артерии до компрессии статистически достоверно не отличались между собой и составляли до лечения (0,42 ± 0,03) см, после лечения — (0,43 ± 0,02) см. В ответ на повышение скорости кровотока после компрессии плечевой артерии диаметр плечевой артерии увеличился с (0,42 ± 0,03) см до (0,48 ± 0,04) см ($p < 0,05$). Улучшение функции сосудистого эндотелия отражает достоверно возросший показатель прироста диаметра плечевой артерии, измеряемый в процентах. Так, после лечения фиксированной комбинацией аторвастатина и амлодипина он повысился с (7,5 ± 4,51) до (13,3 ± 2,13) % ($p < 0,05$). Повышение эластичности сосудистой стенки также характеризует снижение после лечения PI с 8,13 ± 0,32 до 7,03 ± 0,24 ($p < 0,05$), что отражает резистентность сосуда.

Согласно нашим исследованиям, повышение скорости кровотока после компрессии плечевой артерии и увеличение ее диаметра наблюдалось как у больных, принимавших амлодипин и аторвастатин отдельными препаратами, так и у пациентов, получавших фиксированную комбинацию аторвастатина и амлодипина, однако основной показатель, отражающий

функцію ендотелія і визначає потік-залежну дилатацію судини, у хворих, приймавших фіксовану комбінацію, був вище на 1,7 %.

Многі дослідники відзначають хорошу переносимість пацієнтами довготривалої терапії фіксованими комбінаціями лікарських засобів [1, 4, 9, 11]. Згідно наших досліджень, побічні ефекти, характерні для антагоністів кальцію, спостерігалися у 3 хворих (покраснення шкіри обличчя). У 2 пацієнтів відзначали пастозність лодыжек. Ні в одному випадку не потрібувалося скасування препарату.

Список літератури

1. Волкова Э.Г. Артериальная гипертензия и факторы сердечно-сосудистого риска. Возможность управления ситуацией // Системные гипертензии. — 2008. — № 2. — С. 18—23.
2. Иванова О.В., Балаханова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. — 1997. — № 7. — С. 41—46.
3. Константинов В.О. Возможности и пути достижения целевых уровней холестерина в условиях повседневной клинической практики (результаты российского, многоцентрового, наблюдательного исследования «treat to goal») // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10, № 2. — С. 110—115.
4. Лопатин Ю.М. Как повысить приверженность к лечению у больных артериальной гипертензией и дислипидемией: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и аторвастатина // Кардиология. — 2010. — Т. 50, № 7. — С. 91—92.
5. Маколкин В.И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии: фокус на комбинацию трандолаприла и верапамила // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 95—100.
6. Марцинкевич Г.И., Коваленко И.А. и др. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия // Тер. архив. — 2002. — № 4. — С. 16—18.
7. Минзатова А.Р., Ховаева Я.Б., Берг М.Д. Оценка состояния плечевой артерии у лиц с артериальной гипертензией по

Выводы

Таким образом, фиксированную комбинацию амлодипина и аторвастатина можно рекомендовать в качестве гиполлипидемического и антигипертензивного препарата, а также препарата, оказывающего положительное влияние на функцию эндотелия для лечения больных ИБС с сопутствующей ГБ. Фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина в дозе 10/10 мг, применяемая однократно в сутки, при долгосрочной терапии обладает выраженной гипотензивной и гиполлипидемической эффективностью, хорошо переносится больными.

8. модулю Юнга // Фундаментальные исследования. — 2010. — № 11. — С. 92—94.
8. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии — фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4, № 6—2. — С. 98—101.
9. Орлов Р.Б., Абрашкіна Е.Д., Шаалали Н., Шутемова Е.А. Влияние комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином на гемореологические показатели у больных гипертонической болезнью с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № S22. — С. 273а—273.
10. Попова А.А., Маянская С.Д., Антонов А.Р. Эндотелийзависимая вазодилатация и артериальная гипертензия молодых // Успехи современного естествознания. — 2007. — № 9. — С. 51—52.
11. Преображенский Д.В., Скорик А.В., Вышинская И.Д., Патараева С.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: в фокусе — фиксированная комбинация антагониста кальция и ингибитора АПФ // Российский кардиологический журнал. — 2008. — № 4. — С. 34—42.
12. Федулов В.К., Соболева Г.Н., Рогоза А.Н. и др. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и их сочетанием // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 73—79.
13. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 8. — С. 315—319.
14. Blann A., Lip G. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 1998. — Vol. 9. — P. 297—306.

І.Г. Кравченко

Антигіпертензивна та гіполіпідемічна ефективність амлодипіну й аторвастатину і стан ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою гіпертонічною хворобою: курс на комбіновану терапію

Вивчено стан периферійного кровообігу у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) у динаміці застосування фіксованої комбінації 10 мг амлодипіну і 10 мг аторвастатину. У дослідження залучали тільки хворих на стабільну стенокардію напруги І—ІІ функціонального класу із супутньою ГХ ІІ стадії. Обстежено 68 хворих (46 чоловіків і 22 жінки) віком від 37 до 64 років. Для оцінки ендотеліальної вазодилатації плечової артерії використовували пробу з реактивною гіперемією. Підвищення швидкості кровообігу після компресії плечової артерії і збільшення її діаметра спостерігалося як у хворих, які отримували амлодипін і аторвастатин у вигляді окремих препаратів, так і в пацієнтів, котрі вживали їх фіксовану комбінацію, проте основний показник, що відображає функцію ендотелію й визначає потік-залежну дилатацію судини у хворих, які приймали фіксовану комбінацію, був вищим на 1,7 %.

Рівень загального холестерину (ЗХС) у хворих, які отримували амлодипін і аторвастатин у вигляді окремих препаратів, знизився на 19 % ($p < 0,05$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛЛПНЩ) — на 12 % ($p < 0,05$). У групі пацієнтів, які приймали фіксовану комбінацію, рівень ЗХС знизився на 22,5 %, ХЛЛПНЩ — на 15 % за тією ж вірогідністю.

I.G. Kravchenko**Antihypertensive and hypolipidemic efficacy of amlodipine and atorvastatin and state of endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and concomitant arterial hypertension: a trend toward the combined therapy**

The study has been held for the peripheral circulation in patients with ischemic heart disease and concomitant arterial hypertension (AH) in the dynamics of administration of the fixed combination of amlodipine 10 mg and atorvastatin 10 mg. In the study only patients with stable angina of effort of I–II functional class and concomitant II stage AH have been enrolled. Examinations involved 68 patients (46 males and 22 females) aged 37 to 64 years. To assess endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery, the reactive hyperemia probe was performed. The increase of the circulation velocity after brachial artery compression and increase of its diameter were observed in both receivers of the separate amlodipine and atorvastatin and in patients receiving the fixed drugs combination, however the basic index, reflecting endothelial function and denoting the circulation-dependent vasodilatation, was higher by 1.7 % in patients, who received the fixed combination. The total cholesterol level (TCl) in patients who received separate amlodipine and atorvastatin, reduced by 19 % ($p < 0.05$), and cholesterol of low density lipoproteins (CILDl) – by 12 % ($p < 0.05$). In the group of patients who were administered the fixed drugs' combination, TCl level decreased by 22.5 %, and CILDl – by 15 % with the same significance.