УДК 616.12-009.72-056.52-085.225.1

П.Г. Кравчун, Ю.О. Ковальова, Б.О. Шелест, Н.Г. Риндіна, О.М. Шелест

Харківський національний медичний університет

ЕФЕКТИ РАМІПРИЛУ З СИМВАСТАТИНОМ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ НАПРУГИ З ОЖИРІННЯМ

Обстежено 62 хворих на стабільну стенокардію напруги з конституційно-екзогенним ожирінням та без нього. Хворих з нормальною масою тіла було 16 (25,81 %), з надлишковою масою і ожирінням – 46 (74,19 %). Застосування раміприлу (10 мг на добу) з симвастатином (20 мг на добу) протягом 12 тижнів сприяє нормалізації ліпідного обміну у хворих на стабільну стенокардію напруги, більш вираженому при ожирінні. Раміприл в комбінації з симвастатином пригнічує ефекти ангіотензину II, відновлює баланс між основними вазоактивними факторами і може сприяти нормалізації функції ендотелію. На фоні терапії раміприлом з симвастатином відмічалося статистично значуще зниження рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску.

Ключові слова: *стабільна стенокардія напруги, ендотелін, оксид азоту, раміприл, симвастатин.*

Ожиріння є значущим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Усі відомі фактори ризику розвитку атеросклерозу, які сконцентровані у хворих з ожирінням (гіперліпопротеїдемія, гіперглікемія, артеріальна гіпертензія тощо), несприятливо впливають на ендотелій, визиваючи його дисфункцію. Ендотелій судинної стінки – це перший прошарок клітин, свого роду перешкода, що стикається з несприятливим впливом гемодинамічних і метаболічних порушень.

Термін дисфункція ендотелію (активація ендотелію) широко використовується для позначення комплексу функціональних і біохімічних змін ендотеліальних клітин, що сприяють атеросклерозу, а на думку багатьох авторів, і започатковують розвиток цього процесу в судинній стінці.

Відомо, що ендотелій не просто утворює бар'єр між кров'ю і гладенькою мускулатурою судин, але й виробляє ряд вазоактивних речовин, що регулюють місцеві процеси гемостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку і судинний тонус. Дисбаланс між чинниками, що забезпечують ці процеси, розглядають як ключовий момент у патогенезі атеросклерозу [1, 2].

Дисфункція ендотелію також відіграє суттєву роль у виникненні коронароспазму. У хворих з коронарним атеросклерозом ендотеліальна вазоактивна функція прогресивно погіршується, починаючи від селективного порушення функції ендотелію до повної втрати ендотелійзалежної вазодилатації [3].

Ендотелій судин є складним паракринним органом, який відіграє важливу роль у судинному гомеостазі. Його підтримка відбувається шляхом регулювання тонусу судин (рівновага між процесами вазодилатації й вазоконстрикції), будови судин (синтез і інгібування процесів проліферації) та місцевого запалення (синтез про- та протизапальних факторів) [2].

Ендотелій судин відповідає за найпотужніший з відомих ендогенних вазодилататорів – оксид азоту (NO), який синтезується з L-аргініну трьома основними ізоформами NO-синтази: двома конститутивними; нейрональною, ендотеліальною (eNOS) і індуцибельною (iNOS) [4]. Існує два рівня секреції NO – базальний і стимульований. Постійна базальна продукція NO відіграє важливу роль у регулюванні тонусу судинної стінки, перешкоджаючи її констрикції.

У перетвореннях і функціонуванні NO в живих системах важливу роль відіграють S-нітрозотіоли: вони можуть виступати, по-перше, як депо, і, по-друге, як транспортний засіб NO, можуть забезпечувати трансформацію нейтральних молекул NO при фізіологічних значеннях pH в іони нітрозонію,

© П.Г. Кравчун, Ю.О. Ковальова, Б.О. Шелест та ін., 2014

стабілізувати й переносити останні в клітинах і тканинах.

Метою даного дослідження було встановлення закономірних взаємовідношень інтегральних маркерів ліпідного обміну і дисфункції ендотелію у хворих на стабільну стенокардію в залежності від маси тіла в динаміці лікування.

Матеріал і методи. Обстежено 62 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з конституційно-екзогенним ожирінням та без нього, що знаходилися на лікуванні в кардіологічному і інфарктному відділеннях 27-ї міської клінічної лікарні м. Харкова.

Серед хворих було 16 (25,81 %) осіб з надлишковою масою тіла і 46 (74,19 %) – з надлишковою масою і ожирінням у віці 52–78 років, середній вік – (66,81±7,82) року, з тривалістю захворювання від 6 місяців до 15 років, середня тривалість захворювання – (7,90±3,42) року. Діагноз стабільна стенокардія напруги (згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів – Canadian Cardiovascular Society's functional classification system) [1, 5] виставляли на основі рекомендацій Українського кардіологічного товариства за 2002 і 2004 рр. та Наказу МОЗ України від 14.02.02 р. № 54.

Групу порівняння склали 20 осіб, із них 8 чоловіків і 12 жінок, середній вік яких був (60,26±5,4) року і які за віком і статтю були схожими з обстеженими хворими (не було достовірних відмінностей ні з однією із груп). При ретельному обстеженні, що включало ЕКГ, навантажувальні тести, ЕхоКГ, ХМ ЕКГ, Ro-телебачення органів грудної клітки, біохімічні дослідження крові, у них не виявлено ознак ІХС і ожиріння. Особи контрольної групи не мали уражень клапанного апарату серця, АГ, захворювань бронхолегеневого апарату та міокарда, патології печінки і нирок, ендокринної патології тощо.

Вміст похідних оксиду азоту (S-нітрозотіоли) в сироватці крові вимірювали спектрофотометричним методом M. Marzinzing et al. [6] в модифікації О.М. Ковальової зі співавт. [7].

Біохімічні дослідження ліпідів включали визначення в плазмі загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів і ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ферментативним методом з використанням наборів фірми ЗАО «ДИАКОН-ДС» (Росія). Визначення тригліцеридів включало розщеплення їх ліпазою з утворенням гліцирину і жирних кислот. ЛПВЩ отримували шляхом осадження Апо-В ЛП гепарином у присутності іонів Mn^{2+}, з подальшим центрифугуванням при +4 °С протягом 30 хв.

Вміст ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою

ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) = ТГ: 2,2,

рівень ХС ЛПНЩ – по різниці між ЗХС і ХС, в решті фракцій ЛП ХС ЛПНЩ (ммоль/л) = ЗХС – (ТГ:2,2+ХС ЛПВЩ).

Межами норми вибирали критерії, які найбільш часто використовуються в клінічних і епідеміологічних дослідженнях [1]. Фенотипування гіперліпопротеїдемій проводили згідно рекомендацій експертів ВООЗ (2000 р.). Масу тіла оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ), що рекомендований ВООЗ. Оптимальним вважався ІМТ = 18,5–24,9 ОД., критерієм надлишкової маси був ІМТ = 25,0–29,9 ОД. і ожиріння – більше 30,0 ОД. Окрім маси тіла та росту до уваги брали співвідношення об'єму талії (ОТ) до об'єму стегон (ОС), установлювали тип розподілу жирової клітковини: центральний тип превалював у жінок при ОТ/ОС 0,85, а у чоловіків при ОТ/ОС 1,0 [8].

Цифрові дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. При застосуванні раміприлу з симвастатином (табл. 1.) у хворих з надлишковою масою тіла відмічено зменшення рівня ЗХС у крові з (6,14±0,17) до (5,87±0,16) ммоль/л через 2–3 тижні ($p > 0,05$) і до (5,52±0,15) ммоль/л через 12 тижнів лікування ($p<0,01$). Аналогічною була динаміка рівня ЗХС у групі хворих з ожирінням. Слід відмітити, що виразність ліпідознижувального ефекту (за рівнем ЗХС) зростала через 12 тижнів лікування. В групі хворих на стабільну стенокардію напруги з ожирінням рівень ЗХС в сироватці крові через 2–3 тижні лікування зменшився лише на 1,24 % ($p > 0,05$), а через 12 тижнів – на 6,15 % ($p<0,01$).

Рівень тригліцеридів в сироватці крові був меншим, хоча мав аналогічні закономірності. Через 2–3 тижні лікування рівень тригліцеридів знижувався на 15,05 % ($p>0,1$) у хворих з надлишковою масою тіла і на 11,75 % ($p>0,1$) у хворих з ожирінням при поєднанні раміприлу з симвастатином та через 12 тижнів лікування на 19,47 % ($p<0,05$) у хворих з надлишковою масою тіла і на 16,29 % ($p<0,05$) у хворих з ожирінням.

Рівень ХС ЛПВЩ в крові теж вірогідно змінювався при лікуванні: підвищувався ($p>0,1$) через 2–3 і особливо достовірно через

Таблиця 1. Показники змін ліпідів у хворих на стабільну стенокардію напруги в процесі лікування (M±m)

Показник	Термін	Хворі	
		з НМТ (Δ)	з ожирінням (Δ)
Базисна терапія			
ЗХС, моль/л	До лікування	6,08±0,13	6,16±0,16
ТГ, ммоль/л		2,18±0,17	2,59±0,16
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,36±0,05	1,06±0,04
ЗХС, моль/л	Через 2–3 тижні	5,96±0,11 (-1,98)	6,10±0,15 (-0,98)
ТГ, ммоль/л		2,07±0,12 (-5,05)	2,46±0,14 (-5,02)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,42±0,06 (+4,41)	1,15±0,05 (+7,83)
ЗХС, моль/л	Через 12 тижнів	5,81±0,09 (-4,45)	5,96±0,14 (-3,25)
ТГ, ммоль/л		1,94±0,13 (-11,01)	2,34±0,14 (-3,66)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,53±0,07 (+11,11)	1,26±0,06 (+15,88)
Терапія раміприлом з симвастатином			
ЗХС, моль/л	До лікування	6,14±0,17	6,18±0,16
ТГ, ммоль/л		2,26±0,18	2,64±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,37±0,05	1,08±0,04
ЗХС, моль/л	Через 2–3 тижні	5,87±0,16 (-4,4)	6,11±0,16 (-1,24)
ТГ, ммоль/л		1,92±0,17 (-15,05)	2,33±0,15 (-11,75)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,47±0,06 (+7,29)	1,16±0,05 (+7,4)
ЗХС, моль/л	Через 12 тижнів	5,72±0,15* (-6,85)	5,80±0,14* (-6,15)
ТГ, ммоль/л		1,82±0,15* (-19,47)	2,21±0,14* (-16,29)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,61±0,06* (+14,91)	1,33±0,06* (+18,8)

Примітка. $p < 0,05$; *рівень значущої розбіжності у порівнянні з величинами до лікування; Δ – відсоток збільшення (+)/зменшення (–) у порівнянні з величинами до лікування.

Тут і в табл. 2.

12 тижнів лікування раміприлом з симвастатином як у осіб з нормальною, так і надлишковою масою тіла.

Еквівалентом дисфункції ендотелію є зниження синтезу і підвищена деградація NO [9] – потужного судинорозширювального і антиатерогенного фактора. Згідно з сучасними уявленнями ушкодження ендотелію відіграє ключову роль у розвитку судинних змін і ураженні органів-мішеней, прогресуючи у відсутності терапії від порушень функції ендотелію і структурних змін судинної стінки і до серцево-судинних ускладнень [10].

Інгібітори АПФ, які подавляють ефекти ангіотензину II, відновлюють баланс між основними вазоактивними факторами і можуть сприяти нормалізації функції ендотелію. Значна кількість даних, які розширили уявлення про механізми дії інгібіторів АПФ: роль тканинної РАС, кардіо- нефрон- і вазопротекторні властивості [11, 12], дозволяє позиціонувати інгібітори АПФ в якості не тільки потужних антигіпертензивних препаратів, але й препаратів вибору для профілактики і лікування серцево-судинних ускладнень при ожирінні.

Вміст МОА (S-нітрозотіолів) зберігався зниженим протягом усього курсу терапії раміприлом з симвастатином (табл. 2). У хворих на стабільну стенокардію напруги як з надлишковою масою тіла, так і з ожирінням рівень підвищення не досягав достовірної значущості через 2–3 тижні лікування, але за 3 місяці майже досягав значень контрольної групи [(0,187±0,057) і (0,198± 0,021) ммоль/л] і був достовірним у хворих з ожирінням ($p < 0,05$). У той час як при базовій терапії у хворих на стабільну стенокардію напруги і з надлишковою масою тіла і ожирінням підвищення цього показника за 2–3 тижні лікування також було не достовірним, через 3 місяці терапії це підвищення було значним [(0,176±0,046) і (0,167±0,039) ммоль/л відповідно], проте не досягало значень контрольної групи ($p > 0,1$).

Інгібітор АПФ раміприл у цієї категорії хворих, по можливості, повинен володіти до-

Таблиця 2. Динаміка вмісту МАО (S-нітрозотіолів) у плазмі крові хворих на стабільну стенокардію напруги (ССН) з різною масою тіла в процесі терапії раміприлом і симвастатином

Термін лікування	Вміст МАО у хворих з ССН			
	з НМТ		з ожирінням	
	базисна терапія	терапія раміприлом і симвастатином	базисна терапія	терапія раміприлом і симвастатином
До лікування	0,0137±0,048	0,144+0,051	0,125±0,032	0,136±0,044
Через 2 тижні	0,0158±0,047	0,167±0,056	0,146±0,041	0,147±0,029
(Δ)	(+13,3)	(+2,08)	(+14,39)	(+8,08)
Через 3 міс	0,176±0,046	0,187±0,057	0,167±0,039	0,198±0,021*
(Δ)	(+22,16)	(+9,2)	(+25,15)	(+45,58)

датковими вазопротекторними властивостями, які впливають на профілактику судинних ускладнень і зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Середній рівень САТ у хворих з ожирінням складав (158,4±12,2) мм рт. ст., без ожиріння – (152,6±10,3) мм рт. ст.; ДАТ – (97,7±6,3) і (95,8±6,1) мм рт. ст. відповідно. На тлі терапії раміприлом з симвастатином відмічалися статистично значущі зниження рівнів САТ до (132,4±8,6) і (130,7±7,2) мм рт. ст. та ДАТ до (85,6±5,2) і (84,5±4,9) мм рт. ст. відповідно, по даним повторного обстеження. Усі зміни були статистично значущими. Відмічалася також значна позитивна динаміка максимальних рівнів АТ.

Крім того, був проведений аналіз динаміки рівнів АТ по критеріях ефективності їхнього контролю в залежності від початкового рівня АТ (вище 150/95 мм рт. ст.). Цільовий рівень АТ досягли близько половини пацієнтів без ожиріння, а з ожирінням – 43 % пацієнтів.

Отримані нами дані з високою антигіпертензивною ефективністю раміприлу узгоджуються з результатами міжнародних багатоцентрових досліджень із застосуванням різних інгібіторів АПФ [13, 14]. Проте основним результатом включення раміприлу в комплексну терапію стало, на наш погляд, не тільки досягнення цільового рівня АТ у 42 % пацієнтів з раніше неефективним його контролем, але й покращення показників, які характеризують функціональний стан ендотелію. Слід підкреслити, що результати були отримані, незважаючи на наявність виражених порушень функції ендотелію, у 92 % пацієнтів.

Висновки

1. Застосування раміприлу з симвастатином сприяє нормалізації ліпідного обміну у хворих на стабільну стенокардію напруги більш виразно при наявності ожиріння.

2. Раміприл у комбінації з симвастатином подавляє ефекти ангіотензину II, відновлює баланс між основними вазоактивними факторами і може сприяти нормалізації функції ендотелію.

3. На тлі терапії раміприлом з симвастатином відмічалося статистично значуще зниження рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску.

Список літератури

1. *Амосова Е.Н.* От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липид-снижающую терапию. Ч. II / Е.Н.Амосова // Серце і судини. – 2011. – № 2. – С. 12–23.

2. *Волков В.И.* Заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин / В.И. Волков, В.И. Строна; под ред.О.Я. Бабака. – К.: Четверта хвиля, 2011. – 480 с.

3. *Вебер В.Р.* Половые и возрастные особенности распределения метаболического синдрома и отдельных факторов его развития / В.Р. Вебер, М.Н. Конечна // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 10–12.

4. *Амброскина В.В.* Инсулинорезистентность и системное воспаление как эффекторные механизмы прокоронарогенного действия алиментарных липидов / В.В. Амброскина, Т.А. Крячок // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 6. – С. 82–89.

5. *Амбросова Т.М.* Роль гіперінсулінемії у формуванні порушень адипокінового профілю у хворих із артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла й ожирінням / Т.М. Амбросова // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 47–54.

6. *Marzinzing M.* Improved methods end products of nitric oxide in biological fluids: nitrits, nitrates and S-nitrosotiols / M. Marzinzing, A.K. Nussler, J. Stadler // Nitric oxide. – 1997. – Vol. 1. – P. 177–189.

7. *Ковальова О.М.* Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту (методичні рекомендації) / О.М. Ковальова, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач – К.: СПД ФО Тарасенко В.П., 2007. – С. 12–16.

8. Антиатерогенные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с позиций медицины, основанной на доказательствах. Ч. 1 / Д.В. Преображенский, Т.А. Батыралиев, М.К. Пересыпко [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 57–63.

9. Значение определения нитратов-нитритов как маркеров дисфункции при сердечно-сосудистой патологии / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, Г.Ю. Титова, О.В. Глєбова // Український медичний часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 49–53.

10. Кардиоренальная патология при сахарном диабете 1 типа: механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции / М.В. Шестакова, И.Р. Ярек-Мартынова, С.С. Кухаренко [и др.] // Терап. архив. – 2005. – № 6. – С. 40–46.

11. *Лупанов В.П.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении и прогнозировании больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточ-ностью. Фокус на рамиприл / В.П. Лупанов // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1. – С. 36–42.

12. Soler M.J. Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system / M.J. Soler, J. Loveras, D. Batlle // Med. Clin. (Barc.). – 2008. – Vol. 131. – P. 230–236.

13. Aortic pulse-wave velocite and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function / K. Cruicshank, L. Riste, S.G. Anderson [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2085–2090.

14. *Azra M.* Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosteron system / M. Azra, J. Feely // JRAAS. – 2004. – Vol. 5. – P. 102–108.

П.Г. Кравчун, Ю.А. Ковалёва, Б.А. Шелест, Н.Г. Рындина, А.Н. Шелест

ЭФФЕКТЫ РАМИПРИЛА С СИМВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ С ОЖИРЕНИЕМ

Обследовано 62 больных стабильной стенокардией напряжения с конституционно-экзогенным ожирением и без него. Больных с нормальной массой тела было 16 (25,81 %), с избыточной массой и ожирением – 46 (74,19 %). Применение рамиприла (10 мг в сутки) с симвастатином (20 мг в сутки) в течение 12 недель способствует нормализации липидного обмена у больных стабильной стенокардией напряжения, более выраженному при ожирении. Рамиприл в комбинации с симвастатином подавлял эффекты ангиотензина II, восстанавливал баланс между основными вазоактивными факторами и способствовал нормализации функции эндотелия. На фоне терапии рамиприлом с симвастатином отмечалось статистически значимое снижение уровней систолического и диастолического артериального давления.

Ключевые слова: *стабильная стенокардия напряжения, эндотелин, оксид азота, рамиприл, симвастатин.*

P.G. Kravchun, Yu.O. Kovalova, B.O. Shelest, N.G. Ryndina, O.M. Shelest

EFFECTS OF RAMIPRIL AND SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIES ASSOCIATED WITH OBESITY

In this clinical study there were examined 62 patients with stable angina pectoris with constitutional exogenous obesity and without one. Among the patients with isolated SAP there were revealed 16 (25.81%) patients with normal body weight and 46 (74.19%) patients with overweight and obesity. The 12 week treatment by Ramipril (10 mg daily) with Simvastatin (20 mg daily) is effective for normalizing lipid metabolism in patients with stable angina pectoris, but more significantly in patients with obesity. Ramipril combined with Simvastatin suppress the effects of angiotensin II, restoring the balance between the major vasoactive factors and may play role in normalizing of endothelial function. Under the treatment by Ramipril with Simvastatin it were marked statistically significant reduction in systolic and diastolic blood pressure.

Key words: *stable angina pectoris, endothelin, nitric oxide, Ramipril, Simvastatin.*

Поступила 22.11.13