

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ И АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОСТЕОАРТРОЗОМ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (г. Донецк)

Работа является фрагментом плановой НИР Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького «Корекция нарушений минерального обмена в лечении эссенциальной гипертензии с сопутствующим остеоартрозом», № гос. регистрации 0107U010176.

Вступление. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что пациенты с остеоартрозом (ОА), имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности по сравнению с общей популяцией [6]. При обследовании 77714 лиц в Соединенных штатах Америки с 1988 по 1994 годы, у больных ОА артериальная гипертензия выявлялась чаще (в 75% случаев), чем в общей популяции (38% случаев) [12]. Эти результаты неслучайны: предполагаются общие патогенетические механизмы этих двух патологий, в основе которых лежит нарушение функции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция сопровождается не только повышением артериального давления (АД), но и ухудшением внутрикостной гемодинамики в субхондральной костной ткани, что приводит к дистрофическим изменениям в суставном хряще и прогрессированию ОА [10]. Развитию дистрофических изменений в сосудистой стенке и суставном хряще и прогрессированию ЕГ и ОА могут способствовать нарушения липидного обмена, которые становятся общим патогенетическим механизмом этих заболеваний [3, 11]. Нарушения липидного обмена играют важную роль в возникновении ЭГ и ее осложнений. В ответ на повреждающее действие избыточных липидов крови эндотелий реагирует повышенным синтезом вазоконстрикторов и недостаточным синтезом вазодилаторов. Этому также способствует активация хронического иммунного воспаления. На мембране эндотелиоцитов появляются молекулы адгезии, обеспечивающие адгезию и проникновение в сосудистую стенку Т-лимфоцитов и макрофагов. Воспалительные клетки крови вырабатывают интерлейкины – 1 и 6, стимулирующие синтез С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и ангиотензиногена в печени [7, 8].

В суставной хрящевой ткани происходят аналогичные процессы: активированные СРБ макрофагоподобные синовиоциты и лейкоциты, инфильтрирующие синовиальную оболочку сустава, вырабатывают цитокины, свободные радикалы

и пр., осуществляющие резорбцию хондроцитами внеклеточного матрикса и эрозию хряща, что увеличивает нагрузку на субхондральную кость, где возникают микропереломы, приводящие к более выраженной дегенерации хряща и прогрессированию поражений суставов [9].

При ЭГ выявлена тенденция к дефициту внеклеточного кальция и активация синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ), ускоряющего резорбтивные процессы в костной ткани [2].

Патогенетически оправданными препаратами в этой ситуации представляются ингибиторы АПФ и статины. Коррекция дислипидемии статинами благодаря их липидным и нелипидным механизмам может уменьшать дисфункцию эндотелия, проявления системного воспаления и улучшать течение ЭГ и ОА. Влияние приема статинов на состояние костной ткани, выраженность суставного синдрома и эффективность антигипертензивной терапии изучено недостаточно, не разработаны методы эффективной терапии у больных ЭГ в сочетании с ОА.

Цель исследования: изучить влияние коррекции дислипидемии аторвастатином на суточный профиль АД и суставной синдром у больных ЭГ в сочетании с ОА.

Объект и методы исследования. Наблюдали 120 больных ЭГ II стадии, давность которой составила в среднем $10,9 \pm 1,7$ года, в сочетании с ОА коленных суставов I-II рентгенологической стадии по Kellgren в возрасте от 52 до 75 лет, в среднем $64,7 \pm 1,6$ года, у которых определяли липидный спектр крови колориметрическим методом: общий холестерин (ОХС), холестерин (ХС) липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицериды (ТГ), а также (у 38 больных основной группы и 36 больных группы сравнения) – содержание интерлейкина 1β (ИЛ- 1β), туморонекротического фактора α (TNF- α) с помощью набора «Укрмедсервис», Донецк, Украина, и СРБ с помощью набора DRG International Inc., USA.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли на аппарате «ВАТ41-2». Функцию эндотелия изучали с помощью сонографического исследования дилатации плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) на аппарате ULTIMA PA.

Степень резорбции костной ткани изучали путем количественного определения в моче С-концевых телопептидов иммуноферментным методом с помощью набора "CrossLaps™ ELISA" на спектрофотометре "Sanofi Pasteur PR2100". Функцию суставов оценивали с помощью альгофункционального индекса Лекена и характеристики суставной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Накануне и во время обследования рекомендовали стандартную диету № 10 (по М. И. Певзнеру), с которой в организм поступает около 16,5 ммоль кальция в сутки, а также исключение из диеты молочных продуктов. Концентрацию кальция в сыворотке крови и в моче определяли набором „Філісіт-Діагностика” на спектрофотометре «Specord».

Состояние костного депо кальция характеризовали опосредованно, оценивая поступление кальция плазмы крови в скелет. Метод основан на представлении о том, что уровень поступления кальция в кровь после перерыва в приеме пищи ночью обусловлен действием кальций-регулирующих гормонов на почки и скелет и зависит от функционального состояния этих органов. Определяли концентрацию кальция в сыворотке крови через 18 часов после приема пищи и в моче, собранной утром натощак за 120 минут. Исходя из представлений о том, что при нормальной канальцевой реабсорбции кальция уровень кальциемии натощак зависит преимущественно от поступления кальция в кровоток из скелета, рассчитывали алгебраическую разницу между отклонением концентрации кальция в сыворотке крови у больных от концентрации кальция у здоровых лиц (обследованы 30 здоровых лиц в возрасте 43-72 лет, в среднем 60,1±1,9 года) и величиной поступления кальция в кровь из почек путем канальцевой реабсорбции, которая совпадает с величиной поступления кальция из внеклеточной жидкости в костную ткань.

В исследование не включали больных сахарным диабетом, сердечной недостаточностью III-IV ФК, хроническими заболеваниями почек и пищеварительной системы.

Все исследования проведены до и после 1 месяца терапии лизиноприлом в суточной дозе 20-40 мг, а затем после 3 месяцев дополнительного приема аторвастатина в суточной дозе 20 мг.

Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакета программ Microsoft Excel и программы "Биостатистика 4. 03" (США).

Результаты исследований и их обсуждение.

После лечения лизиноприлом липидный спектр крови не изменился.

Терапия ингибитором АПФ и аторвастатином способствовала коррекции дислипидемии. Средний уровень ОХС крови снизился ($p < 0,05$) с $5,97 \pm 0,14$ до $4,11 \pm 0,11$ ммоль/л и у всех больных не превышал $4,5$ ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП также снизился ($p < 0,05$) с $3,78 \pm 0,12$ до $2,12 \pm 0,09$ ммоль/л и не превышал $2,60$ ммоль/л у всех больных. Достоверных изменений уровня ХС ЛПВП не наблюдалось (соответственно до и после лечения

$1,09 \pm 0,05$ и $1,12 \pm 0,06$ ммоль/л. Коэффициент атерогенности уменьшился ($p < 0,05$) с $4,43 \pm 0,19$ до $2,62 \pm 0,13$.

После курса терапии лизиноприлом суточный профиль АД значительно улучшился. Среднесуточные уровни АД уменьшились: систолическое АД составило $132,3 \pm 1,4$ мм рт. ст., диастолическое АД – $83,2 \pm 1,0$ мм рт. ст. Степень ночного снижения систолического АД увеличилась до $15,8 \pm 1,6$ мм рт. ст., диастолического АД – до $13,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. Среднедневная вариабельность систолического АД составила – $14,1 \pm 0,4$ мм рт. ст.

Терапия аторвастатином улучшила суточный ритм АД. Среднесуточные уровни АД снизились: систолическое АД снизилось до $125,9$ мм рт. ст., диастолическое АД – до $76,4$ мм рт. ст. Степень ночного снижения систолического АД увеличилась до $16,7 \pm 1,7$ мм рт. ст., диастолического АД – до $15,1 \pm 1,5$ мм рт. ст. Среднедневная вариабельность систолического АД уменьшилась до – $12,7 \pm 0,5$ мм рт. ст. Величина утреннего подъема АД не изменилась. Следует также подчеркнуть, что в течение этого периода больные с ОА часто принимали НПВС, однако антигипертензивная эффективность лизиноприла в этих условиях не снизилась, что может быть обусловлено дополнительным вазодилатирующим влиянием аторвастатина.

Изучение механизмов развития ОА и АГ позволяет выделить ряд общих и потенцирующих развитие каждого из заболеваний факторов. Метаболическая активность хондроцитов суставного хряща модулируется межклеточными молекулярными мессенджерами, важнейшими из которых являются интерлейкины. В ответ на воспаление клетки многих типов (хондроциты, фибробласты, моноциты, нейтрофилы, клетки эндотелия и др.) вырабатывают интерлейкин, оказывающий помимо противовоспалительного действия ряд других эффектов: увеличение в цитоплазме ионизированного кальция, угнетение синтеза эндотелиальных вазодилататоров – оксида азота и простаглицлина [3, 7].

У больных отмечена дисфункция эндотелия, проявившаяся недостаточной степенью ($< 10\%$) эндотелийзависимой вазодилатации ПА на фоне РГ. Одной из причин эндотелиальной дисфункции может быть гиперхолестеринемия. ЛПНП и их окисленные формы вызывают каскад патофизиологических реакций вначале на клеточном уровне, а затем на полиорганном с поражением органов-мишеней и развитием сердечно-сосудистых осложнений. ЛПНП способны снижать чувствительность рецепторов сосудистой стенки к действию гипотензивных средств [13].

Терапия ингибитором АПФ и статином способствовала уменьшению выраженности дисфункции эндотелия. Действительно, диаметр ПА у обследованных нами больных до лечения колебался от $3,0$ до $4,5$ мм, составляя в среднем $3,65 \pm 0,39$ мм. При РГ через 60-90 с после декомпрессии прирост диаметра ПА составил $0,25 \pm 0,03$ мм ($+6,8 \pm 0,5\%$). На фоне приема лизиноприла степень дисфункции

эндотелия уменьшилась – вазодилатация при РГ возросла до $+8,3 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$). После лечения atorvastatinом прирост диаметра ПА ($3,67 \pm 0,35$ мм) на фоне РГ у больных основной группы увеличился до $0,38 \pm 0,02$ мм ($p < 0,01$), что составило $10,4 \pm 0,3\%$. При пробе с нитроглицерином эндотелий независимая вазодилатация до $+1,21 \pm 0,9\%$ и после лечения $+1,25 \pm 1,0\%$ не отличалась. Следовательно, atorvastatin послужил источником активации NOS в эндотелии сосудистой стенки. Известно, что конечными продуктами активации эндотелиальной NOS являются 1 молекула L-цитруллин и 1 радикал NO. NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки, стимулирует там растворимую гуанилатциклазу, что приводит к повышению в клетке уровня цГМФ, который снижает концентрацию Ca^{2+} , в результате чего происходит расслабление гладкой мышцы и вазодилатация. Следует особо отметить, что улучшение функции эндотелия произошло у всех больных. У 17 человек до лечения наблюдалась обратная реакция ПА на РГ – вазоспазм. Терапия лизиноприлом сопровождалась вазодилатацией у 11 из этих больных. Atorvastatin изменил реакцию сосуда на вазодилатацию у всех 17 человек. Однако прием диклофенака (31 больной) уменьшил эндотелийзависимую вазодилатацию у 12 пациентов (38,7%). На фоне лечения atorvastatinом у всех больных, в т. ч. у принимавших диклофенак, отмечено увеличение эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на РГ.

Улучшение эндотелиальной функции могло быть как результатом коррекции гиперхолестеринемии, так и следствием прямого воздействия на эндотелий ингибитора АПФ и atorvastatina путем его нелипидных эффектов. Для восстановления синтеза NO эндотелием требуется всего несколько недель [1, 4, 5].

Терапия atorvastatinом сопровождалась существенным снижением ($p < 0,05$) уровня провоспалительных факторов: IL-1 β снизился на 40% (с $26,7 \pm 0,4$ пг/мл до $16,0 \pm 0,3$ пг/мл), TNF- α – на 37,0% (с $16,5 \pm 0,2$ пг/мл до $10,4 \pm 0,1$ пг/мл) и СРБ – на 27% (с $2,64 \pm 0,05$ пг/мл до $1,93 \pm 0,04$ пг/мл).

Именно снижение уровня активного NO обуславливает влияние окисленных ЛПНП на эндотелий, а повышение синтеза пероксинитрита способствует также разрушению суставного хряща, поскольку в суставной хрящевой ткани имеют место аналогичные процессы: активированные СРБ макрофагоподобные синовиоциты и лейкоциты, инфильтрирующие синовиальную оболочку сустава, вырабатывают IL-1, TNF- α , свободные радикалы, что вызывает резорбцию хондроцитами внеклеточного матрикса. Матриксные металлопротеиназы и агрекиназы разрушают коллаген II типа и агрекан, происходит замещение их коллагеном I, III и X типов и декорином. На этом этапе ОА клинически манифестирует. Суставной хрящ медленно эрозируется, что значительно увеличивает нагрузку на субхондральную кость и приводит к образованию большого количества микропереломов в субхондральной

кости. Компенсаторно развивается склероз субхондральной кости, повышается жесткость костной ткани, что в свою очередь способствует дальнейшему разрушению хрящевой ткани. Блокада ИЛ-1 эффективно предотвращает деструкцию суставного хряща. Блокада TNF- α приводит только к уменьшению воспаления в тканях сустава. Доказано, что прием статинов эффективно нормализует работу эндотелиальной NO-синтазы, что производит не прямой противовоспалительный эффект как в сосудистой стенке, так и в суставном хряще и субхондральной кости. После приема статина у пациентов отмечено достоверное снижение концентрации С-концевых тепепептидов в моче с $252,5 \pm 16,1$ до $108,0 \pm 13,3$ мкг/ммоль креатинина ($p < 0,05$). Ускоренная резорбция костной ткани приводит к ее деминерализации.

Преобладание резорбции костной ткани подтверждается замедлением транспорта кальция между внеклеточным и костным секторами у больных ЭГ в сочетании с ОА ($-0,047 \pm 0,007$ ммоль/л; $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми людьми ($-0,108 \pm 0,009$ ммоль/л) и больными ЭГ ($-0,076 \pm 0,007$ ммоль/л). После курса терапии atorvastatinом интенсивность транспорта кальция между внеклеточной жидкостью и костной тканью увеличилась почти в 2 раза ($-0,092 \pm 0,006$ ммоль/л; $p < 0,05$). Замедление перемещений кальция между костью и внеклеточной жидкостью направлено с одной стороны на удержание кальция в костной ткани, а с другой, на поддержание нормального уровня кальциемии в условиях недостаточного поступления кальция из кишечника или его избыточной потери почками. В итоге у больных ЭГ в сочетании с ОА равновесие достигается путем уменьшения минерализации кости. Снижение минеральной насыщенности костной ткани способствует деградации хрящевой ткани в суставе. Терапия atorvastatinом и лизиноприлом сопровождалась уменьшением клинических проявлений суставного синдрома и повышением толерантности к физическим нагрузкам. Индекс Лекена уменьшился с $8,7 \pm 0,9$ до $5,3 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$), боль при вставании – с $44,4 \pm 3,3$ до $20,1 \pm 2,0$ мм, боль при прохождении дистанции 200 м – с $39,6 \pm 3,2$ до $17,7 \pm 1,4$ мм.

Таким образом, ремоделирование костной ткани отражает нарушения метаболизма кальция, способствующие развитию и ОА и ЭГ. Кальций, выходящий из костей, экскретируется почками. Возникает дефицит кальция во внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, стимулирует образование паратгормона, способствующего накоплению кальция в клетках гладких мышц сосудов и повышению их тонуса и уровня АД. Наибольшее замедление транспорта кальция между внеклеточным и костным секторами наблюдалось у пациентов с суточным ритмом АД – “night-peakers” ($-0,043 \pm 0,003$ ммоль/л), который ассоциируется с большим риском сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с иными ритмами АД он составлял $-0,066 \pm 0,007$ ммоль/л ($p < 0,05$). Сопоставление

этих показателей в зависимости от уровня липидов крови показало еще большее его замедление ($-0,033 \pm 0,004$ ммоль/л; $p < 0,05$) у лиц с высоким (выше среднего) уровнем ОХС (выше 6,00 ммоль/л) и ХС ЛПНП (выше 3,80 ммоль/л) по сравнению с больными, имевшими меньший уровень ХС в плазме крови ($-0,051 \pm 0,005$ ммоль/л). После лечения аторвастатином именно у этих пациентов отмечено наибольшее увеличение интенсивности транспорта кальция до $-0,093 \pm 0,006$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Выводы.

1. У больных ЭГ в сочетании с ОА аторвастатин наряду с гипохолестеринемическим эффектом оказывает ряд плеiotропных эффектов, ключевым из которых является стимулирующее воздействие на

эндотелиальный синтез оксида азота, сопровождающееся вазодилатацией.

2. Плеiotропные эффекты аторвастатина проявляются улучшением суточного профиля АД и клинко-функционального состояния суставов вследствие прямых эффектов на сустав и опосредованных – на субхондральную кость и ее кровоснабжение.

3. Одним из механизмов позитивного плеiotропного эффекта аторвастатина является коррекция нарушений обмена кальция вследствие его гипокальциурического и антирезорбтивного воздействия.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется изучить механизмы гипокальциурического эффекта аторвастатина.

Литература

1. Аронов Д. М. Значение гиполипидемических средств в предупреждении сердечно-сосудистой смертности / Д. М. Аронов // Бол. сердца и сосудов. – 2007. – № 2. – С. 53–58.
2. Коломієць В. В. Обмін кальцієм у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією / В. В. Коломієць, К. Ю. Сімбірцева, М. П. Чисников // Медицина транспорту України. – 2009. – Т. 31, № 3. – С. 83–87.
3. Лупинская З. А. Эндотелий. Функция и дисфункция / З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян, Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер. – Бишкек: КРСУ, 2008. – 373 с.
4. Мареев Ю. В. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА / Ю. В. Мареев, Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов, Б. Барик-Жагар от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА // Кардиология. – 2008. – № 11. – С. 4–13.
5. Сусеков А. В. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Часть II. Эффект аторвастатина на функции эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки / А. В. Сусеков, Т. А. Рожкова, М. И. Трипотень [и др.] // Кардиоваск тер. и проф. – 2007. – Т. 3, № 6. – С. 68–75.
6. Eustise C. Osteoarthritis patients have significant cardiovascular risk too / C. Eustise // Osteoarthritis. – 2010. – Vol. 127, № 10. – P. 2561–2547.
7. Boos C. J. Is Hypertension an Inflammatory Process? / C. J. Boos, G. Y. H. Lip // Current Pharmaceutical Design. – 2006. – № 12. – P. 1623–1635.
8. Braunwald E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials / E. Braunwald // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 1093, № 10. – P. 310.
9. Gryn timer M. D. Subchondral bone in osteoarthritis / M. D. Gryn timer // Calcified tissue international. – 2010. – Vol. 49, № 1. – P. 20–26.
10. Hofman A. The Rotterdam Study: objectives and design update / A. Hofman, M. M. Breteler, C. M. Duijn [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2010. – Vol. 24. – P. 553–572.
11. Masuko K. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation / K. Masuko, M. Murata, N. Suematsu [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2009. – Vol. 27. – P. 347–353.
12. Rosenberg L. The Black Women's Health Study: a follow-up study for causes and preventions of illness / L. Rosenberg, L. Adams-Campbell, J. R. Palmer // J. Am. Med. Womens Assoc. – 1995. – Vol. 50, № 2. – P. 56–58.
13. Yang Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis / Z. Yang, X-F. Ming // Clin. Med. Res. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 53–65.

УДК 616. 12-008. 331. 1+616. 72-018. 3-007. 1 | 2 | 008. 9+616-018. 74

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ЛІЗІНОПРИЛОМ І АТОРВАСТАТИНОМ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ОСТЕОАРТРОЗ

Рогачова Т. А., Коломієць В. В.

Резюме. У 120 хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ) у поєднанні з остеоартрозом (ОА) до та після 3 місяців прийому аторвастатину в дозі 20 мг на добу на тлі лікування лізіноприлом визначали ліпіди крові, інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), туморонекротичний фактор- α (TNF- α) і С-реактивний білок (СРБ), добовий профіль артеріального тиску (ДПАТ), функцію ендотелію в пробі з реактивною гіперемією (РГ) на плечовій артерії, С-кінцеві телопептиди в сечі, альгофункціональний суглобний, індекс Лекена, транспорт кальцію між позаклітинною рідиною й кісткою. Виявлена спроможність аторвастатина коригувати дисліпідемію, ДПАТ і перебіг ОА (індекс Лекена зменшився з $8,7 \pm 0,9$ до $5,3 \pm 0,5$ бала ($p < 0,05$)) шляхом зменшення дисфункції ендотелію (вазодилатация в пробі із РГ зросла з $8,3 \pm 0,5\%$ до $10,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$)), запалення (ІЛ-1 β – на 40%, TNF- α – на 37,0%, СРБ – на 27% ($p < 0,05$)), резорбції кістки (С-кінцеві телопептиди в сечі з $252,5 \pm 16,1$ до $108,0 \pm 13,3$ мкг/ммоль/креатиніну), і прискорення в 2 рази транспорту кальцію в кістку.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, остеоартроз, дисліпідемія, лізіноприл, аторвастатин.

УДК 616. 12-008. 331. 1+616. 72-018. 3-007. 1 | 2] -008. 9+616-018. 74

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ И АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОСТЕОАРТРОЗОМ

Рогачева Т. А., Коломиец В. В.

Резюме. У 120 больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) в сочетании с остеоартрозом (ОА) до и после 3 месяцев приема аторвастатина в суточной дозе 20 мг на фоне терапии лизиноприлом определяли липиды крови, интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), туморонекротический фактор α (TNF- α) и С-реактивный белок (СРБ), суточный профиль артериального давления (СПАД), функцию эндотелия в пробе с реактивной гиперемией (РГ) на плечевой артерии, С-концевые телопептиды в моче, альгофункциональный суставной индекс Лекена, транспорт кальция между внеклеточной жидкостью и костью. Выявлена способность аторвастатина коррегировать дислипидемию, СПАД и течение ОА (индекс Лекена уменьшился с $8,7 \pm 0,9$ до $5,3 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$) путем уменьшения дисфункции эндотелия (вазодилатация в пробе с РГ возросла с $+8,3 \pm 0,5\%$ до $10,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), воспаления (ИЛ-1 β на 40 %, TNF- α – на 37,0 %, СРБ – на 27 % ($p < 0,05$), резорбции кости (С-концевых телопептидов в моче с $252,5 \pm 16,1$ до $108,0 \pm 13,3$ мкг/ммоль креатинина), и ускорения в 2 раза транспорта кальция в кость.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, остеоартроз, дислипидемия, лизиноприл, аторвастатин.

UDC 616. 12-008. 331. 1+616. 72-018. 3-007. 1 | 2] -008. 9+616-018. 74

Efficiency of Therapy with Lisinopril and Atorvastatin in Patients with Essential Hypertension and Osteoarthritis

Rogachova T. A., Kolomiyets V. V.

Summary. The purpose of research: to study the effect of dyslipidaemia correction using the therapy with atorvastatin and lisinopril on the circadian blood pressure (BP) profile (CBPP) and articular syndrome in patients with essential hypertension (EH) in combination with osteoarthritis (OA).

The study included 120 patients with EH stage II in combination with OA of the knee joints I-II x-ray Kellgren stage. There were determined the total cholesterol (TC), high-density lipoprotein – cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein – cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), interleukin 1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor – α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP), circadian blood pressure profile (CBPP), endothelial function in reactive hyperemia (RH) on the brachial artery, the degree of resorption of the bone tissue by C-terminal telopeptides determination in urine with immuno-enzyme method, calcium concentration in the serum after 18 hours after a meal and in the urine, collected in the morning on an empty stomach within 120 minutes, the intensity of the calcium transport between the kidneys, extracellular fluid and bone tissue, the joints function with the help of Lekena algofunctional articular index, and assessment of joint pain in the visual-analogue scale (VAS). All the studies were carried out before and after 1 month of therapy with lisinopril in a daily dose of 20-40 mg and then after 3 months of additional atorvastatin admission in a daily dose of 20 mg.

After the treatment with lisinopril serum lipid profile has not changed. Additional prescribing of atorvastatin caused the reduction of serum TC from 5.97 ± 0.14 to 4.11 ± 0.11 mmol/l ($p < 0,05$) and LDL-C from 3.78 ± 0.12 to 2.12 ± 0.09 mmol/l ($p < 0,05$) and did not exceed 2.60 mmol/l in all patients. No significant changes of the HDL-C level were observed (1.09 ± 0.05 before and 1.12 ± 0.06 mmol/l after the treatment). The atherogenic index decreased ($p < 0.05$) from 4.43 ± 0.19 to 2.62 ± 0.13 . The TC level decreased and in all patients did not exceed 4.50 mmol/l. The level of LDL-C did not exceed 2.60 mmol/l.

Therapy with lisinopril improved CBPP. The average circadian level of systolic blood fell to 132.3 ± 1.4 mm Hg, diastolic blood pressure – to 83.2 ± 1.0 mm Hg. The degree of night reduce of systolic blood pressure increased to 15.8 ± 1.6 mm Hg, diastolic blood pressure – up to 13.6 ± 1.2 mm Hg. After therapy with atorvastatin systolic BP decreased to 125.9 mm Hg, diastolic blood pressure – up to 76.4 mm Hg. The degree of night reduce of systolic blood pressure increased to 16.7 ± 1.7 mm Hg, diastolic blood pressure up to 15.1 ± 1.5 mm Hg. The average circadian variability of systolic blood pressure decreased from 14.1 ± 0.4 mm Hg to 12.7 ± 0.5 mm Hg. Therapy with ACE-inhibitor and statin reduced the severity of endothelial dysfunction. Vasodilation in the RH has increased from $+6,8 \pm 0.5\%$ to $+8,3 \pm 0,5\%$ ($p < 0.05$) during treatment with lisinopril and to $+10.4 \pm 0.3\%$ after treatment with atorvastatin.

Therapy with atorvastatin was accompanied by a significant decrease ($p < 0.05$) of the level of proinflammatory factors: IL-1 β decreased by 40 % (from 26.7 ± 0.4 pg/ml to 16.0 ± 0.3 pg/ml), TNF- α – 37.0 % (from 16.5 ± 0.2 pg/ml to 10.4 ± 0.1 pg/ml) and CRP – by 27 % (from 2.64 ± 0.05 pg/ml to 1.93 ± 0.04 pg/ml).

After statin using, a significant decrease of the concentration of C-terminal telopeptides in the urine from 252.5 ± 16.1 to 108.0 ± 13.3 mg/mmol creatinine ($p < 0.05$) was noted in patients. Accelerated bone tissue resorption leads to its demineralization. Calcium transport between the extracellular and bone sectors in patients with EH and OA (-0.047 ± 0.007 mmol/l; $p < 0.05$) is slowed down in comparison with healthy persons (-0.108 ± 0.009 mmol/l) and patients with EH (-0.076 ± 0.007 mmol/l). The intensity of the calcium transport between the extracellular fluid and bone tissue has increased almost in 2 times ($p < 0.05$). The biggest slowdown calcium transport between

extracellular and bone sectors was observed in patients with the CBPP – “night-peakers” (-0.043 ± 0.003 mmol/l), which is associated with a greater risk of cardiovascular complications. In patients with other CBPP he was -0.066 ± 0.007 mmol/l ($p < 0.05$). Much more significant deceleration (-0.033 ± 0.004 mmol/l; $p < 0.05$) was found in individuals with a high (above average) level of TC (above 6.00 mmol/l) and LDL-C (above of 3.80 mmol/l) as compared with patients who had a lower level of TC in the blood plasma (-0.051 ± 0.005 mmol/l). It was those patients who had the highest increase in the intensity of calcium transport up to -0.093 ± 0.006 mmol/l ($p < 0.05$) after treatment with atorvastatin.

Therapy with atorvastatin and lisinopril was accompanied by the decrease of the clinical manifestations of articular syndrome and increase of tolerance to physical activity. Leken index decreased from 8.7 ± 0.9 to 5.3 ± 0.5 points ($p < 0.05$), pain when rising – from 44.4 ± 3.3 to 20.1 ± 2.0 mm, pain when passing the distance of 200 m – from 39.6 ± 3.2 to 17.7 ± 1.4 mm.

Hypocholesterolemic and the stimulating effect of atorvastatin on the endothelial synthesis of nitric oxide accompanied by vasodilation, the improvement of the CBPP and clinical-functional state of the joints due to the direct effects on the joint and indirect – on subchondral bone and its blood supply. One of the mechanisms of the atorvastatin effect is the correction of calcium metabolism disorders due to its hypocalciuretic and anti-resorption impacts.

Key words: essential hypertension, osteoarthritis, dyslipidaemia, lisinopril, atorvastatin.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 29. 04. 2013 р.