

Эффекты флувастатина и валсартана и их комбинации на состояние эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Т.Ш. Мирилашвили^{1, 2*}, С.В. Виллевальде¹, Ю.В. Котовская¹, Ж.Д. Кобалава¹

¹Российский университет дружбы народов; ²ГКБ № 64. Москва, Россия

Effects of fluvastatin, valsartan, and their combination on endothelial function in patients with arterial hypertension and dyslipidemia

T.Sh. Mirilashvili^{1, 2*}, S.V. Vilewalde¹, Yu.V. Kotovskaya¹, Zh.D. Kobalava¹

¹Russian People's Friendship University; ²City Clinical Hospital No. 64. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффекты антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА II) валсартана и статина (флувастатина XL) в монотерапии и комбинации у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и дислипидемией (ДЛП) в отношении эндотелиальной функции (ЭФ).

Материал и методы. 30 пациентов с неосложненной, ранее не леченной, эссенциальной АГ I-II ст. и ДЛП IIa и IIb типов были рандомизированы для 8-недельной монотерапии валсартаном или флувастатином XL с последующим добавлением второго компонента — флувастатина XL или валсартана, соответственно.

Результаты. На фоне монотерапии валсартаном отмечено снижение прироста линейной скорости кровотока (ЛСК) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) — $177,7 \pm 5,8$ vs $170,0 \pm 4,9\%$ ($p < 0,01$); эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии (ЭЗВД ПА) в пробе с РГ увеличилась на 14% ($p > 0,05$). На фоне монотерапии флувастатином XL 80 мг/сут. в течение 8 нед. произошло незначительное (на 2%), но достоверное снижение систолического артериального давления (САД) при отсутствии динамики диастолического АД, улучшение ЭФ по степени прироста ЭЗВД ПА при отсутствии изменений прироста ЛСК в пробе с РГ. Продолжение комбинированной терапии приводило к дальнейшему улучшению ЭФ.

Заключение. Комбинированная терапия флувастатином XL и валсартаном у больных с ранее нелеченной АГ I и II ст. с ДЛП IIa и IIb типов более эффективна в плане улучшения сосудодвигательной ЭФ в сравнении с монотерапией валсартаном и флувастатином XL.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, эндотелиальная функция, валсартан, флувастатин XL.

Aim. To study the effects of an angiotensin II receptor antagonist (ARA II) valsartan, a statin (fluvastatin XL), and their combination on endothelial function (EF) in patients with arterial hypertension (AH) and dyslipidemia (DLP).

Material and methods. In total, 30 patients with untreated, non-complicated Stage I-II AH and DLP IIA or IIB were randomised for 8-week monotherapy with valsartan or fluvastatin XL, with the subsequent addition of the second component, fluvastatin XL or valsartan, respectively.

Results. Valsartan monotherapy was associated with a reduced increase in linear blood flow velocity (LFV) during the reactive hyperemia test (RHT) — $177,7 \pm 5,8$ vs. $170,0 \pm 4,9\%$ ($p < 0,01$). At the same time, brachial artery endothelium-dependent vasodilatation (BA EDVD) increased by 14% ($p > 0,05$). Eight-week monotherapy with fluvastatin XL (80 mg/d) was linked to moderate but statistically significant reduction (-2%) in systolic blood pressure (SBP), with no effect on diastolic BP level. In RHT, LFV increase did not change, but EF improved, as manifested in BA EDVD increase. Prolonged combined therapy resulted in further EF improvement.

Conclusion. Combined fluvastatin XL and valsartan therapy in patients with untreated Stage I-II AH and DLP IIA or IIB improved EF more effectively than valsartan or fluvastatin XL monotherapy.

Key words: Arterial hypertension, dyslipidemia, endothelial function, valsartan, fluvastatin XL.

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: 8 (926) 214-02-33

e-mail: kotovskaya@bk.ru

[^{1,2}Мирилашвили Т.Ш. (*контактное лицо) — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ²заведующий терапевтическим отделением, Виллевальде С.В. — доцент кафедры, Котовская Ю.В. — профессор кафедры, Кобалава Ж.Д. — заведующая кафедрой].

Изучение состояния эндотелия в последние годы стало одной из ключевых проблем исследований в области артериальной гипертензии (АГ). Эндотелиальная дисфункция (ЭД) обсуждается в качестве этиологического фактора повышения артериального давления (АД) и выступает как одно из звеньев патогенеза. Эндотелию отводится существенная роль не только в поддержании и прогрессировании АГ, но и в развитии поражения органов-мишеней (ПОМ) [1]. Наличие ЭД по результатам оценки степени вазодилатации при пробе с реактивной гиперемией (ПРГ) обладает прогностическим значением у больных АГ в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В связи с этим улучшение эндотелиальной функции (ЭФ) рассматривается как валидированный суррогатный показатель эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) [2,3].

На ранних стадиях АГ остается актуальным поиск оптимальных препаратов, которые могли бы прервать патологические процессы, ответственные за прогрессирование ПОМ, и тем самым отдалить развитие осложнений АГ. Имеются данные о способности антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) улучшать ЭФ на фоне терапии [4]. Основным механизмом действия на систему оксида азота (NO) сартанов у больных АГ является, по-видимому, блокада ангиотензиновых (АТ₁)-рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению. Улучшать ЭФ могут статины, в т.ч. по механизмам, не зависимым от снижения липидов. Эти “эндотелий-протективные” эффекты могут быть обусловлены противовоспалительными свойствами [5]. Актуально изучение возможностей комбинированной терапии АРА II и статинами у пациентов с АГ, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов с неосложненной, ранее не леченной, эссенциальной АГ I-II степени (ст.) с дислипидемией (ДЛП) Ia и Ib типов по Фредриксону с длительностью заболевания $3,2 \pm 0,4$ года, индексом массы тела (ИМТ) $= 27,0 \pm 0,6$ кг/м². Ст. АГ, наличие ДЛП и риск развития ССО определялись в соответствии с рекомендациями по АГ ВНОК 2008г [6]. В исследовании не участвовали больные с симптоматической АГ, сахарным диабетом или ассоциированными клиническими состояниями по определению, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения.

Исследование линейной скорости кровотока (ЛСК) и эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА) проводили в ПРГ, а эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) — в пробе с нитроглицерином с использованием ультразвука высокого разрешения с применением 10,0 МГц линейного датчика на аппарате VIVID 7 (GE, США).

Изменения диаметра ПА на 60-й сек. после ПРГ, а также через 3 и 5 мин после приема нитроглицерина

оценивали в процентах к исходному значению как величины ЭЗВД и ЭНЗВД, соответственно. При ЭЗВД ПА $< 10\%$ или вазоконстрикции диагностировали ЭД. Прирост ЛСК оценивали в процентах сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение 15 сек. по формуле: $\% \text{ прироста ЛСК} = ((\text{ЛСК в ПРГ} - \text{ЛСК в ПА исходно}) / \text{ЛСК в ПА исходно}) \times 100\%$.

После получения информированного согласия больные были рандомизированы в группы монотерапии флувастатином медленного высвобождения (Лескол XL) ($n=15$) и валсартаном (Диован) ($n=15$). Доза флувастатина в течение всего исследования составляла 80 мг/сут. Стартовая доза валсартана — 80 мг/сут., через 2 недели (нед.) независимо от уровня АД доза валсартана была увеличена до 160 мг/сут. После периода монотерапии 8 нед. все больные в течение 8 нед. получали комбинированную терапию флувастатином XL 80 мг/сут. и валсартаном 160 мг/сут. Общая длительность лечения составила 16 нед. Визиты осуществлялись на 8, 16-й нед. лечения. Пациенты в подгруппах лечения были сопоставимы по антропометрическим, клиническим, гемодинамическим и лабораторным параметрам (таблица 1).

Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistica версии 6,0 для Windows. Данные приведены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего значения. При сравнении средних значений использовали двусторонний t -критерий Стьюдента. Достоверность различий в частотном распределении оценивалась по критерию Фишера. Корреляционный анализ проводили по Спирману. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовали многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по критерию Вилкоксона. При $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными.

Результаты

На фоне монотерапии валсартаном 80-160 мг/сут. в течение 8 нед. отмечалось снижение систолического АД (САД) со $154,5 \pm 3,8/96,9 \pm 1,8$ до $140,5 \pm 3,1/86,9 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). При этом нормализация АД ($< 140/< 90$ мм рт.ст.) достигнута у 7 больных (47%). На фоне терапии наблюдалось снижение прироста ЛСК в ПРГ — $177,7 \pm 5,8$ vs $170,0 \pm 4,9\%$ ($p < 0,01$), однако величина ЭЗВД ПА достоверно не изменилась; увеличение величины ЭЗВД ПА в ПРГ на 14% ($p > 0,05$).

Отдельно проанализированы больные в зависимости от достижения целевого АД на фоне монотерапии валсартаном. Вне зависимости от достижения целевого АД у больных отмечено уменьшение прироста ЛСК ПА в ПРГ.

На фоне монотерапии флувастатином XL 80 мг/сут. в течение 8 нед. выявлено незначительное (на 2%), но достоверное снижение САД со $148,2 \pm 2,2$ до $145,3 \pm 2,6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) при отсутствии динамики диастолического АД (ДАД) — исходно $93,3 \pm 2,2$, через 8 нед. — $92,2 \pm 2,6$ мм рт.ст. Терапия флувастатином XL сопровождалась снижением общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — на 19% и 26%, соответс-

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных
АГ в зависимости от исходной терапии
валсартаном или флувастатином XL

Показатель	Группа исходно валсартана (n=15)	Группа исходно флувастатина (n=15)
Возраст, годы	54,7±1,3	52,5±1,4
ИМТ, кг/м ²	27,0±0,6	26,5±0,6
Курение, n (%)	6 (40%)	5 (33%)
Клиническое САД, мм рт.ст.	154,5±1,0	148,2±1,7
Клиническое ДАД, мм рт.ст.	96,9±0,7	93,3±0,9
ОХС, ммоль/л	5,8±0,13	6,3±0,14
ЛНП, ммоль/л	3,8±0,13	4,3±0,13
ЭЗВД ПА, %	8,1±0,4	7,6±0,5

Примечание: – p>0,05.

Таблица 2

Динамика клинических и лабораторных
показателей у больных АГ I-II ст. на фоне
монотерапии флувастатином XL

Показатель	Исходно	Через 8 нед.
ОХС, ммоль/л	6,3±0,3	5,1±0,2***
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4±0,1	1,4±0,1
ХС ЛНП, ммоль/л	4,3±0,3	3,1±0,2***
ЭЗВД ПА, %	7,6±0,4	12,1±0,5***
Прирост ЛСК, %	164,1±3,2	165,1±3,5

Примечания: * p<0,05; *** p<0,001.

твенно, при отсутствии динамики липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Наряду с улучшением липидного спектра монотерапия флувастатином XL сопровождалась улучшением ЭФ по степени прироста ЭЗВД ПА при отсутствии изменений ЭНЗВД и прироста ЛСК в ПРГ (таблица 2).

Отдельно проанализированы больные в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП на фоне монотерапии флувастатином XL. Пациенты с отсутствием достижения целевого ЛНП на фоне монотерапии флувастатином по сравнению

с больными, достигшими целевого ЛНП, отличались более высоким исходным уровнем ЛНП – 4,7±0,1 и 3,7±0,1 (p<0,05) и меньшей степенью ЭЗВД ПА в ПРГ – 6,4±0,5 и 9,1±0,4 (p<0,05). У всех пациентов на фоне монотерапии флувастатином XL наблюдалось снижение ОХС и ЛНП, улучшение функционального состояния эндотелия: увеличение ЭЗВД ПА в ПРГ. Различий в динамике рассмотренных показателей в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП не обнаружено. После периода монотерапии к 8 нед. пациенты не различались по показателям функционального состояния эндотелия за исключением степени ЭЗВД ПА в ПРГ, которая у пациентов с исходной терапией флувастатином XL была выше. Добавление флувастатина XL к валсартану сопровождалось наряду с дальнейшим снижением прироста ЛСК ПА улучшением ЭФ, что проявилось в увеличении ЭЗВД ПА в ПРГ (таблица 3).

Комбинированная терапия в группе исходной терапии флувастатином XL и дальше улучшала ЭФ: повышение ст. ЭЗВД. Различия в достигнутых уровнях ЭЗВД и ЛСК ПА в ПРГ к 16 нед. лечения отсутствовали.

Обсуждение

Данные экспериментальных исследований о влиянии АРА II на NO многочисленны. В аорте крыс со спонтанной АГ под влиянием лозартана увеличивается уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и полностью предотвращается влияние АТ II на образование супероксид аниона [7]. Лозартан регулирует увеличение нейрональной NO-синтазы в надпочечниках у крыс, восстанавливая таким образом синтез NO [8]. В ответ на уменьшение натрия и инфузию валсартана происходит увеличение АТ II, который стимулирует АТ₂-рецепторы, что запускает каскад брадикинина и NO [9]. Клинические исследования пациентов с эссенциальной АГ показали улучшение ЭФ резистивных артерий на фоне терапии АРА II за счет увеличения NO, повышения активности

Таблица 3

Динамика показателей функционального состояния эндотелия у больных АГ I-II ст. на фоне
комбинированной терапии валсартаном и флувастатином XL

Показатели	Исходно валсартан (n=15)		Исходно флувастатин XL (n=15)	
	Через 8 нед. монотерапии валсартаном	Добавлен флувастатин 16 нед.	Через 8 нед. монотерапии флувастатином	Добавлен валсартан 16 нед.
Диаметр исходный, мм	4,0±0,1	4,0±0,1	3,8±0,1	3,8±0,1
ЛСК исходная, м/с	0,90±0,02	0,87±0,02	0,82±0,03	0,86±0,04
ЭЗВД, %	8,9±0,5	12,1±0,3***	12,1±0,4^	13,0±0,6*
Прирост ЛСК, %	170,0±4,9	162,0±3,8**	165,1±5,2	154,3±3,1*
ЭНЗВД (5 мин), %	14,3±0,5	14,8±0,5	15,3±0,7	14,7±0,5

Примечания: * p<0,05; ** p<0,01 – различия между 8 и 16 нед. терапии в каждой подгруппе; ^ p<0,05 различия между подгруппами терапии на 8 нед., 16 нед.

NO-синтазы в плазме и эритроцитах и увеличения концентрации стабильных метаболитов NO, улучшения ЭЗВД ПА за счет усиления тонического выделения NO [10-12]. Назначение валсартана улучшало ЭФ, нормализовывало активность почечной ксантил-оксидоредуктазы, увеличивало продукцию брадикинин-опосредованного NO в почках у пациентов с АГ [13].

В настоящем исследовании на фоне монотерапии валсартаном 80-160 мг/сут. в течение 8 нед. у больных с нелеченной АГ I и II ст. наблюдалось снижение прироста ЛСК в ПРГ, увеличение величины ЭЗВД ПА на 14%, при этом достоверной динамики сосудодвигательной функции эндотелия не было. На фоне монотерапии валсартаном отсутствие улучшения ЭФ может быть обусловлено краткосрочностью лечения.

Следует подчеркнуть, что динамика ни одного из исследуемых показателей ЭД в процессе терапии валсартаном не зависела от антигипертензивного эффекта препарата. Дальнейший анализ подтвердил гипотезу о возможности улучшения состояния эндотелия у больных, не достигших целевого уровня АД. На фоне терапии валсартаном в течение 8 нед. у больных с отсутствием достижения целевого давления наблюдалось наряду с антигипертензивным эффектом, снижение прироста ЛСК ПА в ПРГ. Более того, отсутствовали различия между пациентами, которые были более выраженными у больных, не достигших целевого АД. Такие результаты имеют принципиальное значение, т. к. указывают на преимущественную роль негемодинамических эффектов АРА II в плане улучшения ЭФ.

Таким образом, монотерапия валсартаном 80-160 мг/сут. в течение 8 нед. наряду с антигипертензивным эффектом сопровождалась уменьшением прироста ЛСК ПА в ПРГ вне зависимости от достижения целевого уровня АД.

В последние годы у статинов обнаружено множество новых терапевтических свойств, которые не связаны с их гиполипидемическим действием, хотя в некоторых случаях один и тот же эффект может быть достигнут и гиполипидемическим, и другим действием статинов. Речь идет о так называемых плейотропных, т. е. дополнительных эффектах препаратов, не зависящих от их основного механизма действия.

В настоящем исследовании монотерапия флувастатином XL 80 мг/сут. у больных с неосложненной АГ и ДЛП в течение 8 нед. по данным клинического измерения АД отмечено незначительное (на 2%), но достоверное снижение САД при отсутствии динамики ДАД. Гиполипидемическая терапия оказывала антигипертензивный эффект только у пациентов с высоким АД. Подобное селективное

действие статинов наблюдалось как в общей популяции пациентов, так и у больных, получающих АГТ [14].

В исследовании на фоне краткосрочной монотерапии флувастатином XL у больных неосложненной АГ отмечено увеличение степени ЭЗВД ПА в ПРГ. Это согласуется с данными об увеличении ст. ЭЗВД ПА в ПРГ у пациентов с ДЛП без клинических проявлений атеросклероза на фоне лечения аторвастатином в дозе 20 мг/сут. в течение 3 мес. [15]. При этом обнаружена отрицательная связь увеличения ЭЗВД ПА с возрастом, исходными уровнями ЛНП и ЭЗВД ПА. В рандомизированном исследовании [16] лечение больных с ДЛП в течение 16 нед. флувастатином, но не правастатином, сопровождалось улучшением ЭФ по величине ЭЗВД ПА в ПРГ.

Отдельно были проанализированы больные в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП на фоне монотерапии флувастатином XL. Различий в динамике ЭЗВД ПА в ПРГ в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП не обнаружено. Наряду с этим наблюдалось снижение САД, однако достоверное только у больных, не достигших целевого уровня ЛНП, хотя различия в антигипертензивном эффекте недостоверны.

Таким образом, монотерапия флувастатином XL 80 мг/сут. в течение 8 нед. наряду с гиполипидемическим эффектом сопровождалась улучшением ЭФ, вне зависимости от достижения целевого уровня ЛНП.

В настоящем исследовании комбинированная терапия флувастатином XL и валсартаном у больных АГ I и II ст. с ДЛП была наиболее эффективна для улучшения ЭФ, чем монотерапия флувастатином XL или валсартаном в отдельности. Добавление флувастатина XL к валсартану сопровождалось наряду с дальнейшим снижением прироста ЛСК увеличением ЭЗВД ПА в ПРГ. Комбинированная терапия в группе исходной терапии флувастатином XL снижала прирост ЛСК и в дальнейшем улучшала сосудодвигательную функцию эндотелия. Различия в достигнутых уровнях ЭЗВД ПА и ЛСК в ПРГ к 16 нед. терапии между двумя группами не обнаружены. Улучшение ЭФ и снижение активности воспаления на фоне комбинированной терапии валсартаном и флувастатином XL было наиболее выражено у больных с высоким риском развития ССО.

Таким образом, комбинированная терапия флувастатином XL и валсартаном у больных нелеченной АГ I и II ст. с ДЛП Ia и Ib типа более эффективна в отношении улучшения сосудодвигательной функции эндотелия в сравнении с монотерапией валсартаном и флувастатином XL, особенно у больных с высоким риском ССО.

Литература

1. Thuillez C, Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 21-5.
2. Petricone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
3. Spencer CGC, Gurney D, Blann AD, et al. Von Willebrand factor, soluble P selectin, and target organ damage in hypertension. A substudy of the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension* 2002; 40: 61-6.
4. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle: New concepts. *Hypertension* 1997; 29: 213-29.
5. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis D. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 540-56.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваск тер профил* 2008; 7(6): Приложение 2.
7. Qadri F, Arens T, Schwartz EC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and AT1-receptor antagonist restore nitric oxide synthase (NOS) activity and neuronal NOS expression in the adrenal glands of spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85: 365-9.
8. Schiffrin EL, Park JB, Touyz RM. Correction of Arterial Structure and Endothelial Dysfunction in Human Essential Hypertension by the Angiotensin Receptor Antagonist Losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653.
9. Habib JB, Bossaller C, Wells S, et al. Preservation of endothelium-dependent vascular relaxation in cholesterol-fed rabbit by treatment with the calcium blocker PN 200110. *Circ Res* 1986; 58: 305-9.
10. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, et al. Effect of the Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Candesartan on Endothelial Function in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 501.
11. Li P, Fukuhara M, Diz DI, et al. Novel angiotensin II AT (1) receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A (2)-induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 238-46.
12. Siragy HM, de Gasparo M, Carey RM. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats. *Hypertension* 2000; 35: 1074-7.
13. Ledingham JM, Lavery R. Basilar artery remodelling in the genetically hypertensive rat: effects of nitric oxide synthase inhibition and treatment with valsartan and enalapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 642-6.
14. Borghi C, Veronesi M, Prandin MG. Statins and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 281-8.
15. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, et al. Do Statins Reduce Blood Pressure?: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension* 2007; 49: 792-8.
16. Inoue T, Hayashi M, Takayanagi K, et al. Lipid-lowering therapy with fluvastatin inhibits oxidative modification of low density lipoprotein and improves vascular endothelial function in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2002; 160: 369-76.

Поступила 21/04-2009