

ЭФФЕКТЫ ФЛУВАСТАТИНА НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Ж.Д. Кобалава, Т.Ш. Мирилашвили,
С.В. Виллевальде, Ю.В. Котовская

Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Российский университет дружбы народов
Ул. Вавилова, 61, ГКБ № 64, 117292 Москва, Россия

Изучено влияние монотерапии флувастатином в течение 8 недель у 15 больных артериальной гипертонией и дислипидемией без ассоциированных клинических состояний на функциональное состояние эндотелия и уровень неспецифического воспаления. Монотерапия флувастатином сопровождалась увеличением эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и снижением содержания вЧСРБ и концентрации интерлейкинов ФНО- α , ИЛ6, ИЛ-1 β .

Актуальность проблемы. Основные факторы риска развития ИБС — дислипидемия, артериальная гипертония (АГ), курение, сахарный диабет, — реализуют свое патологическое влияние через эндотелиальную дисфункцию. Наличие эндотелиальной дисфункции, по данным оценки степени вазодилатации при реактивной гиперемии, обладает прогностическим значением у больных АГ в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время активно обсуждается роль воспаления в патогенезе АГ, ассоциированных с ней поражений «органов-мишеней» и их дисфункции. Прежде всего, это связано с участием иммунных механизмов в ремоделировании артерий и ускорении процессов атерогенеза при АГ.

Известно, что, несмотря на достижение целевого уровня АД в процессе антигипертензивной терапии, не всегда удается улучшить прогноз, снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Возможно, одной из причин является отсутствие благотворного влияния препаратов на состояние эндотелия и активность воспаления. В связи с этим особое внимание привлекают препараты, потенциально влияющие на эти процессы — статины.

Статины могут улучшать эндотелиальную функцию при помощи механизмов, независимых от снижения липидов. Эти эффекты могут быть обусловлены противовоспалительными свойствами. Таким образом, представляется актуальным анализ динамики функционального состояния эндотелия и маркеров воспаления на фоне применения статинов.

Цель исследования: изучить влияние монотерапии флувастатином на функциональное состояние эндотелия, выраженность неспецифического воспаления у больных с неосложненной АГ.

Материалы и методы. В исследование включено 15 пациентов (7 мужчин) в возрасте от 30 до 65 лет (в среднем $51,5 \pm 1,4$ лет) с ранее не леченной эссенциальной АГ I степени без ассоциированных клинических состояний с длительностью заболевания $2,7 \pm 0,4$ года, индексом массы тела (ИМТ) $26,5 \pm 0,6$ кг/м² и дислипидемией.

Степень, стадия АГ и риск развития сердечно-сосудистых осложнений определялись в соответствии с рекомендациями по АГ (ЕОГ/ЕОК, 2003 г.; ВНОК, 2004 г.) [1]. Дислипидемия регистрировалась при наличии любого из признаков: ОХС $>6,5$ ммоль/л, ЛПНП $>4,0$ ммоль/л, ЛПВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,3$ ммоль/л у женщин или ТГ $>1,7$ ммоль/л.

Клиническое измерение АД осуществляли методом Короткова с помощью ртутного сфигмоманометра после 5 минут отдыха в положении сидя по стандартной методике, трижды с интервалом 2 минуты. Среднее значение трех измерений принимали за уровень АД на визите.

Всем пациентам определено количество лейкоцитов, выполнен биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывался по формуле: $ЛПНП = ОХС - ТГ/2,18 - ЛПВП$.

Определяли концентрацию в сыворотке крови цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Использовались коммерческие ИФА-наборы ProCon фирмы «Протеиновый контур» (Россия). Для высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) использовали иммунометрический тест на анализаторе IMMULITE.

Исследование эндотелий зависимой дилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА) проводили в пробе с реактивной гиперемией, 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). Если показатель ЭЗВД был $<10\%$ или наблюдалась вазоконстрикция, то диагностировалась эндотелиальная дисфункция.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica версии 6,0 для Windows. При $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными.

Результаты исследования. На фоне монотерапии флувастатином 80 мг в течение 8 недель 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 ДАД.

Терапия флувастатином сопровождалась снижением ОХС и ЛПНП (на 19% и 26%, соответственно) при отсутствии динамики ЛПВП и ТГ (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика показателей липидного профиля
у больных гипертонической болезнью и дислипидемией
на фоне терапии флувастатином**

Показатели	Исходные данные	8 недель терапии
ОХС, ммоль/л	$6,3 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,2^{***}$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$4,3 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2^{***}$
ТГ, ммоль/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$

Примечание: *** $p < 0,001$.

Наряду с улучшением липидного спектра монотерапия флувастатином сопровождалась уменьшением выраженности неспецифического воспаления: снижением количества лейкоцитов, содержания вчСРБ и концентрации интерлейкинов (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика маркеров неспецифического воспаления
у больных гипертонической болезнью и дислипидемией
на фоне терапии флувастатином**

Показатели	Исходные данные	8 недель терапии
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,9 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,2^*$
вчСРБ, мг/дл	$0,41 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,04^{***}$
ФНО- α , пг/мл	$82,9 \pm 16,2$	$57,6 \pm 9,7^{**}$
ИЛ-1 β , пг/мл	$275,9 \pm 78,8$	$202,4 \pm 50,6^*$
ИЛ-4, пг/мл	$212,1 \pm 20,4$	$207,4 \pm 24,4$
ИЛ-6, пг/мл	$257,9 \pm 37,2$	$199,4 \pm 19,6^{**}$
ИЛ-4/ИЛ-6	$0,87 \pm 0,02$	$1,09 \pm 0,03^*$

Примечание: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

На фоне монотерапии флувастатином выявлено улучшение функционального состояния эндотелия по степени прироста ЭЗВД ПА при отсутствии изменений ЭНЗВД и прироста линейной скорости кровотока в пробе с реактивной гиперемией (табл. 3). Повышение ЭЗВД ПА в пробе реактивной гиперемией коррелировало со снижением концентрации ФНО α ($r = -0,667$; $p < 0,01$), ИЛ 1 ($r = -0,700$; $p < 0,01$) и ИЛ 6 ($r = -0,817$; $p < 0,001$).

Таблица 3

**Динамика структурно-функциональных параметров сосудов
у больных гипертонической болезнью на фоне монотерапии флувастатином**

Показатели	Исходные данные	8 недель терапии
Диаметр ПА исходный, мм	$3,9 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$
ЛСК исходная, м/с	$0,90 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,03$
ЭЗВД ПА, %	$7,6 \pm 0,4$	$12,1 \pm 0,5^{***}$
Прирост ЛСК, %	$164,1 \pm 7,1$	$165,1 \pm 5,2$
ЭНЗВД (5 мин), %	$15,0 \pm 0,9$	$15,3 \pm 0,7$

Примечание: *** $p < 0.001$.

Обсуждение. Липидные нарушения могут оказывать влияние на регуляцию АД посредством изменения механизмов ЭЗВД, секреции вазоактивных субстанций, клеточного транспорта кальция и натрия [2]. Гиполипидемическая терапия может улучшить контроль АД [3]. У пациентов с гиперхолестеринемией и изолированной систолической АГ на фоне терапии аторвастатином наблюдалось небольшое, но достоверное снижение САД и ДАД [3]. G.K. Goode с соавторами выявили положительную связь между снижением уровня холестерина и уменьшением АД на фоне гиполипидемической терапии [4]. В настоящем исследовании монотерапия флувастатином у больных с АГ и дислипидемией сопровождалась снижением САД при отсутствии динамики ДАД.

В исследовании С. Borghi гиполипидемическая терапия оказывала антигипертензивный эффект только у пациентов с высоким уровнем АД. Подобное селективное действие статинов наблюдалось как в общей популяции пациентов, так и в подгруппах пациентов, получающих антигипертензивную терапию [5]. Эти результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими об отсутствии какого-либо антигипертензивного влияния статинов у пациентов с АГ

и адекватным контролем АД [6]. Таким образом, влияние статинов на АД, возможно, ограничено пациентами с гиперхолестеринемией и неконтролируемой АГ.

Литературные данные о влиянии гиполипидемической терапии на показатели неспецифического воспаления и цитокиновый статус противоречивы. Так, монотерапия правастатином 40 мг/сутки в течение 8 недель у пациентов старше 70 лет с гиперхолестеринемией сопровождалась достоверным снижением концентрации ФНО- α , причем только в группе курящих, при отсутствии динамики вчСРБ, ИЛ-6 [7]. В исследовании J. Musail с соавторами на фоне терапии симвастатином 20-40 мг/сутки в течение 3 месяцев пациентов с дислипидемией наблюдалось достоверное снижение ФНО- α , ИЛ-6 и вчСРБ [8]. В настоящем исследовании монотерапия флувастатином XL в течение 8 недель у больных АГ с дислипидемией сопровождалась наряду с улучшением липидного спектра снижением количества лейкоцитов, содержания вчСРБ и концентрации интерлейкинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β . Также наблюдалось увеличение коэффициента ИЛ4/ИЛ6, косвенно свидетельствующее об уменьшении провоспалительной активности.

J. Tomas с соавторами выявили увеличение степени ЭЗВД ПА в пробе с реактивной гиперемией у пациентов с дислипидемией без клинических проявлений атеросклероза на фоне лечения аторвастатином 20 мг/сутки в течение 3 месяцев. Обнаружена отрицательная связь увеличения ЭЗВД ПА с возрастом, исходными уровнями ХС ЛПНП и ЭЗВД ПА [9]. Напротив, в рандомизированном исследовании Т. Ипоше и соавторов лечение больных с дислипидемией в течение 16 недель флувастатином, но не правастатином, сопровождалось улучшением функционального состояния эндотелия по величине ЭЗВД ПА в пробе с реактивной гиперемией [10]. В настоящем исследовании на фоне монотерапии флувастатином выявлено увеличение степени ЭЗВД ПА в пробе с реактивной гиперемией. Улучшение функционального состояния эндотелия ассоциировалось со снижением выраженности воспаления: обнаружена связь между повышением ЭЗВД ПА и снижением концентрации ФНО- α .

Выводы.

1. Монотерапия флувастатином XL у пациентов с АГ и дислипидемией может потенциально улучшать контроль САД.
2. Наряду с улучшением липидного спектра флувастатин XL уменьшает выраженность неспецифического воспаления, оцениваемого по концентрациям вчСРБ и цитокинов.
3. Назначение флувастатина XL у больных АГ улучшает функцию эндотелия независимо от снижения САД и изменений показателей липидного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эксперты ВНОК. Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (второй пересмотр). Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2004.
2. Barreto-Filho J.A.S., Consolim-Colombo F.M. et al. Hypercholesterolaemia blunts forearm vasorelaxation and enhances the pressorresponse during acute systemic hypoxia // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* — 2003. — Vol.23. — P. 1660-1666.
3. Ferrier K.E., Muhlmann M.H., Baguet J.P. et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension // *J Am Coll Cardiol.* — 2002. — Vol.39. — P. 1020-1025.

4. Goode G.K., Miller J.P., Heagerty A.M. Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 362-364.
5. Borghi C., Veronesi M., Prandin M. et al. Effects of different doses of pravastatin on blood pressure control and forearm hemodynamic in hypercholesterolemic patients with borderline hypertension // *J hypertens*. — 2001. — Vol. 19.
6. D'Agostino R.B., Kannel W.B., Stepanians M.N. Efficacy and tolerability of lovastatin in hypercholesterolemia in patients with systemic hypertension // *Am J Cardiol*. — 1993. — Vol. 71. — P. 82-87.
7. Solheim S., Seljeflot I., Arnesen H. et al. Reduced levels of TNF alpha in hypercholesterolemic individuals after treatment with, pravastatin for 8 weeks // *Atherosclerosis*. — 2001. — Vol. 157. — №2. — P. 411-415.
8. Musail J., Elisaf M., Mikhailidis D. et al. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia // *Int. J Cardiology*. — 2001. — Vol. 77. — №3. — P. 247-253.
9. Tomas J.P., Moya J.L., Campuzano R. et al. Noninvasive assessment of the effect of atorvastatin on coronary microvasculature and endothelial function in patients with dyslipidemia // *Rev Esp Cardiol*. — 2004. — Vol. 57. — P. 909-915.
10. 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. — Vol. 160. — №2. — P. 369-376.

FLUVASTATIN MONOTHERAPY IMPROVES ENDOTHELIAL FUNCTION AND INFLAMMATION MARKERS IN UNTREATED HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA

**Z.D. Kobalava, T.S. Mirilashvili,
S.V. Villevalde, Y.V. Kotovskaya**

Department Propedeutic of Internal Diseases
Peoples' Friendship University of Russia
Vavilova st., 8, 117292 Moscow, Russia

Fifteen untreated non-diabetic patients (9 women, $51,5 \pm 1,4$ years ($M \pm m$), with stage 1 arterial hypertension (BP $148,2 \pm 2,2/93,3 \pm 2,0$ mmHg) were enrolled into the study. All patients had LDL cholesterol levels $>4,0$ mmol/l (total serum cholesterol (TCh) $6,3 \pm 0,3$ mmol/l, LDL $4,3 \pm 0,3$ mmol/l, HDL $1,4 \pm 0,1$ mmol/l, triglycerides (Tg) $1,3 \pm 0,1$ mmol/l). IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF-a and ultrasensitive C-reactive protein (usCRP) serum concentrations, white blood cells (WBC) and endothelial-dependent (EDV) and endothelial-independent vasodilation count were assessed before and after 8 week monotherapy with fluvastatin XL 80 mg od. The patients were not administered any anti-hypertensive drugs during study period. Changes were considered statistically significant at $p < 0,05$. Small but statistically significant reduction of systolic BP was observed (2%, $p < 0,05$). Fluvastatin monotherapy resulted in significant TCh and LDL reduction (19% and 26% from baseline respectively, $p < 0,001$), LDL and Tg changes were insignificant. Fluvastatin XL monotherapy improves EDV and decreases inflammation markers in hypertensive patient with dyslipidemia. Statin therapy may result in systolic BP reduction in untreated hypertensive patients.