

Использование симвастатина у больных артериальной гипертонией с компонентами метаболического синдрома

А.М. Инарокова, М.А. Уметов, С.А. Хадзегова, Э.К. Вок, А.Н. Бритов*

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова. Нальчик;

*Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Simvastatin in hypertensive patients with metabolic syndrome components

A.M. Inarokova, M.A. Umetov, S.A. Khadzegova, E.K. Vok, A.N. Britov*

Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkar State University. Nalchik, Russia;

* State Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель исследования. Изучить влияние симвастатина на компоненты метаболического синдрома (МС) у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материалы и методы. Симвастатин был применен у 34 больных мужчин, средний возраст $53,5 \pm 6,4$ года с МС в сочетании с АГ I-II степеней. Контрольную группу составили 22 практически здоровых мужчины, средний возраст $52,6 \pm 7,2$ года. До лечения и через 8 недель терапии у всех больных исследовали состояние углеводного, липидного обменов, уровни лептина и провоспалительных цитокинов; осуществляли контроль АД. У лиц контрольной группы изучаемые показатели определялись однократно.

Результаты. Через 8 недель лечения симвастатином в дозе 20 мг/сут, систолическое и диастолическое АД снизились на 6,8% и 7,8% соответственно ($p < 0,01$). По завершении 8 недель терапии наблюдалось статистически достоверное снижение содержания общего холестерина на 21,6% и холестерина липопротеинов низкой плотности на 36,9% ($p < 0,001$). Средний показатель триглицеридов уменьшился на 24,1%, а концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности возросла на 16,9% ($p < 0,001$). Содержание С-пептида и иммунореактивного инсулина после 8 недель терапии снизилось на 23,7% и 33,9% ($p < 0,001$) соответственно. Концентрация С-реактивного белка уменьшилась в среднем на 64,1%, содержание фактора некроза опухоли- α — на 35,9%, неоптерина — на 31,4% ($p < 0,001$), что свидетельствует об уменьшении уровня системного воспаления, в т.ч. в артериях.

Заключение. Симвастатин наряду с гиполипидемическим, оказывал антигипертензивное и противовоспалительное действия у больных АГ с компонентами МС.

Ключевые слова: Артериальная гипертония, метаболический синдром, симвастатин, провоспалительные цитокины.

Aim. To study simvastatin influence on metabolic syndrome (MS) components in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. Simvastatin was administered to 34 male patients aged 53.5 ± 6.4 , with MS and Stage I-II AH. Control group included 22 healthy males (mean age 52.6 ± 7.2 years). At baseline and after 8 weeks of treatment, lipid and carbohydrate profiles, leptin and pro-inflammatory cytokines, blood pressure (BP) levels were assessed. In control group, these parameters were measured only once.

Results. After 8 weeks of simvastatin therapy (20 mg/d), systolic and diastolic BP levels declined by 6.8% and 7.8%, respectively ($p < 0.01$). Total cholesterol level decreased by 21.6%, low-density lipoprotein cholesterol — by 36.9% ($p < 0.001$). Triglyceride concentration diminished by 24.1%, and high-density lipoprotein cholesterol level increased by 16.9% ($p < 0.001$). C-peptide and immuno-reactive insulin levels decreased by 23.7% and 33.9%, respectively ($p < 0.001$), C-reactive protein — by 64.1%, TNF- α — by 35.9%, neopterin — by 31.4% ($p < 0.001$), that confirmed reduction in systemic and intra-arterial inflammation activity.

Conclusion. Simvastatin demonstrated not only hypolipidemic, but also antihypertensive and anti-inflammatory effects in AH patients with MS components.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, simvastatin, pro-inflammatory cytokines.

© Коллектив авторов, 2004

Тел.: (8662)49-75-58,

Факс: (8662)42-19-57,

e-mail: umetovma@yandex.ru

Серьезной проблемой в клинике внутренних болезней является сочетание артериальной гипертонии (АГ) с нарушениями углеводного, липидного обменов, избыточной массой тела (МТ), которые в значительной степени ухудшают течение и прогноз заболевания [2]. Данный симптомокомплекс известен в литературе в основном под названием «метаболический синдром» (МС), а объединяющей основой всех его проявлений считают инсулиновую резистентность периферических тканей [13]. Смертность больных с МС от ишемической болезни сердца (ИБС) в 2-4 раза выше, чем в общей популяции [10,13]. Поэтому необходимы раннее выявление компонентов МС и их коррекция.

Эффективность статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений неоспоримо доказана [1,8,15]. Многие годы считалось, что гиполипидемическая терапия приводит к регрессии атеросклероза главным образом, за счет снижения уровней липидов. Однако результаты первых крупных исследований статинов с использованием ангиографии: MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study), CCAIT (Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial), MAAS (Multicentre Anti-Atheroma Study), PLAC 1 (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary arteries), принятых для оценки влияния статинов на прогрессирование коронарного атеросклероза, оказались парадоксальными. Терапия статинами по сравнению с группой контроля в среднем сопровождалась небольшим, но достоверным замедлением прогрессирования стеноза коронарных артерий. Однако небольшое отличие в изменении диаметра просвета сосуда (0,03-0,06 мм) не могло объяснить значительного (на 24-42%) снижения кардиальных событий [6,12]. Объяснением данному явлению может стать обнаружение у статинов множества новых терапевтических свойств, которые не связаны с их гиполипидемическим действием. Речь идет о, так называемых, плеотропных, т.е. дополнительных эффектах препаратов, не зависящих от их основного механизма действия. Среди них заслуживают особого внимания такие эффекты, как: сохранение и восстановление барьерной функции эндотелия, антипролиферативный на гладкомышечную мускулатуру сосудов, противовоспалительный, иммунодепрессивный, антиаритмический, антитромбогенный и сосудорасширяющий [1,4,5,7,9].

Целью исследования было изучение влияния симвастатина (Симгал, Айвекс А.С., Чешская Республика) на компоненты МС у больных АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 34 мужчины, страдающие мягкой — диастолическое артериальное давление (ДАД) 90-100 мм рт.ст. и умеренной АГ — ДАД 100-110 мм рт.ст.; средний возраст $53,5 \pm 6,4$ года. У 21 пациента диагностирована умеренная АГ, у 13 — мягкая. Продолжительность АГ в среднем составила $11,2 \pm 3,5$ лет. Избыточная МТ — индекс МТ (ИМТ) >25 кг/м², имела место у 26 (76,5%), нарушение толерантности к глюкозе — у 12 (35,3%), компенсированный инсулин-независимый сахарный диабет (СД) — глюкоза сыворотки крови $>6,1$ ммоль/л у 6 (17,6%), дислипидемия (ДЛП) — общий холестерин (ОХС) $>5,2$ ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) $<0,9$ ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) $>3,4$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) $>2,3$ ммоль/л, у 29 (85,3%). Контрольную группу составили 22 практически здоровых мужчины, средний возраст $52,6 \pm 7,2$ года, у которых вышеуказанные показатели определялись однократно. Критериями исключения служили тяжелые хронические заболевания внутренних органов, острые и обострение хронических воспалительных заболеваний, почечная и печеночная недостаточность, клинические признаки ИБС и сердечной недостаточности, эндокринные заболевания (кроме СД 2 типа).

Исследование продолжалось в течение 8 недель. За 2 недели до включения антигипертензивную терапию отменяли у тех пациентов, кто ранее принимал антигипертензивные препараты — 14 пациентов. Симгал назначали в дозе 20 мг один раз в сутки. Исходно и каждые две недели контролировали АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Тест на толерантность к глюкозе выполняли глюкозо-оксидным методом, рекомендованным ВОЗ 1985г. С помощью ферментативного метода определяли содержание ОХС, ТГ и ХС ЛВП. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedwald WT, et al. 1972 [11]: $\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - \text{ТГ} / 2,2 - \text{ХС ЛВП}$ (ммоль/л); индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по соотношению $\text{ОХС} / \text{ХС ЛВП}$. Специфическую липид-снижающую эффективность Симгала оценивали по степени снижения ОХС, ХС ЛНП и ТГ, а также изменения ХС ЛВП после 8 недель приема препарата.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) измерялись уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак и после нагрузки глюкозой, лептина, С-реактивного белка (СРБ) высокой чувствительности и неоптерина. Использовались диагностические наборы для ИФА фирм “DRG instruments”, “DSL diagnostics”, “Алкор-Био”.

При статистической обработке данных использовали пакет прикладных программ Statistica методом вариационной статистики, включая вычисление средних величин (М), стандартных ошибок средних величин ($\pm m$). Для оценки достоверности (значимости) различий двух средних величин применяли критерий Стьюдента (t). Корреляционный анализ между показателями выполняли по методу Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Пациентов, не закончивших 8-недельный курс липид-снижающей терапии Симгалом, в

Таблица 1

Влияние Симгала на АД (мм рт.ст.) и ЧСС у больных АГ с компонентами МС

Показатели	Исходно	Неделя терапии				% изменения на 8 неделе по сравнению с исходным
		2	4	6	8	
САД	178,4±3,8	174,7±2,5***	168,6±3,4*	166,8±2,9**	166,3±3,1**	6,8
ДАД	102,7±2,9	101,3±3,5***	97,6±3,2***	94,3±2,6*	94,7±2,4*	7,8
ЧСС	78,6±5,7	79,3±7,2***	76,5±5,4***	75,9±6,2***	76,6±7,1***	-

Примечание: (*) – $p < 0,05$, (**) – $p < 0,01$, (***) – $p > 0,05$ по сравнению с исходными показателями

этом исследовании не было. Исходное АД составляло 178,4±3,8/102,7±2,9 мм рт.ст. (таблица 1). Через 8 недель лечения Симгалом САД и ДАД снизились на 6,8% и 7,8% соответственно ($p < 0,01$). ЧСС существенно не изменилась. Антигипертензивный эффект Симгала был статистически значимым через 4 недели лечения, причем снижение САД и ДАД продолжалось до 6 недель со стабилизацией к 8 неделе лечения на цифрах 166,3±3,1 мм рт.ст. и 94,7±2,4 мм рт.ст. соответственно.

По завершении 8 недель терапии Симгалом в дозе 20 мг/сутки, наблюдалось статистически достоверное снижение содержания ОХС на 21,6% и ХС ЛНП на 36,9% ($p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями (таблица 2). При этом средний показатель ТГ уменьшился на 24,1%, а концентрация ХС ЛВП возросла на 16,9% ($p < 0,001$).

Содержание С-пептида и ИРИ у больных в основной группе превышало контрольный уровень почти в два раза, а после 8 недель терапии Симгалом снизилось на 23,7% и 33,9% ($p < 0,001$) соответственно.

Концентрация лептина у пациентов с признаками МС составила 14,2 ± 3,5 нг/мл, что более чем в четыре раза превышало значения этого показателя в контрольной группе (3,1±2,2 нг/мл). Аналогичные результаты получены при оценке концентрации СРБ: у пациентов с признаками

МС 15,6±2,7 мг/л vs 3,4±1,5 мг/л в контрольной группе (таблица 3). Под влиянием терапии через 8 недель концентрация лептина имела достоверную тенденцию к снижению, содержание СРБ уменьшилось в среднем на 64,1%, концентрация фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) – на 35,9%, а неоптерина – на 31,4% ($p < 0,001$).

Обсуждение результатов

Исследование Симгала показало его высокую эффективность в отношении коррекции ДЛП. Прием 20 мг Симгала позволил достигнуть целевого уровня ХС ЛНП почти у половины пациентов (48,7%), а ИА снизился на 32,9%. Полученные результаты подтверждают результаты, полученные другими авторами [4,5,7,9] о наличии антигипертензивного эффекта у статинов. Несмотря на то, что антигипертензивное действие Симгала недостаточно для его использования в качестве самостоятельного антигипертензивного средства, можно предположить, что при сочетании его с основными антигипертензивными препаратами, эффект последних будет потенцироваться.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что Симгал уменьшил степень ИР у 47% пациентов, что подтверждается снижением уровня глюкозы в плазме в среднем на 8,6% и секреции инсулина на 33,9%, что согласуется с

Таблица 2

Изменения показателей липидного и углеводного обменов в ходе 8-недельной терапии Симгалом (M±m)

Показатель	Контроль (n=22)	Основная группа (n=34)		% изменения по сравнению с исходным показателем
		Исходно	Через 8 недель	
ОХС, ммоль/л	4,82±0,35	6,53±0,26	5,12±0,43**	-21,6
ХС ЛНП, ммоль/л	2,13±0,48	4,31±0,32	2,72±0,54**	-36,9
ХС ЛВП, ммоль/л	1,56±0,42	1,12±0,17	1,31±0,15**	+16,9
ТГ, ммоль/л	1,52±0,24	2,32±0,41	1,76±0,27**	-24,1
ОХС/ХС ЛВП	3,09±0,83	5,83±1,12	3,91±1,41**	-32,9
Глюкоза, ммоль/л	5,1 ± 0,6	6,8 ± 0,3	6,2±0,4*	-8,6
Глюкоза, через 2 часа, ммоль/л	6,3 ± 0,7	10,8 ± 0,7	8,8 ± 0,9*	-9,3
ИРИ, натошак, мкед/мл	12,6 ± 1,3	21,8 ± 1,9	14,4 ± 1,7**	-33,9
С-пептид, натошак, нг/мл	1,8±0,6	3,8±0,5	2,9±0,3**	-23,7

Примечание: (*) – $p < 0,01$, (**) – $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями

Изменения уровня лептина и провоспалительных цитокинов у больных в ходе 8-недельной терапии Симгалом ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=22)	Основная группа (n=34)		% изменения по сравнению с исходным
		Исходно	Через 8 недель	
Лептин, нг/мл	3,1 $\pm$ 2,2	14,2 $\pm$ 3,5	13,7 $\pm$ 2,2**	-3,5
СРБ, мг/л	3,4 $\pm$ 1,5	15,6 $\pm$ 2,7	5,6 $\pm$ 1,7*	-64,1
ФНО- α , пг/мл	34,4 $\pm$ 7,8	58,7 $\pm$ 4,7	37,6 $\pm$ 6,4*	-35,9
Неоптерин, нмоль/л	7,7 $\pm$ 2,7	12,1 $\pm$ 3,8	8,3 $\pm$ 2,6*	-31,4

Примечание: (*) – $p < 0,001$, (**) – $p > 0,05$ по сравнению с исходными показателями

данными других авторов [1,3].

Анализ изменения концентрации маркеров воспаления и лептина на фоне терапии показал, что наряду с отчетливым противовоспалительным действием, играющим важную роль в снижении риска коронарных событий [8,14], Симгал позитивно влияет на концентрацию лептина в плазме. Однако этот эффект Симгала требует дальнейшего изучения, т.к. длительность настоящего исследования была ограниченной.

Заключение

Полученные результаты подтверждают наличие у Симгала, как и у других статинов, не только выраженного гиполипидемического действия, но и отчетливых антигипертензивного, гипогликемического и противовоспалительного эффектов, что позволяет успешно использовать Симгал в комплексной терапии больных АГ с компонентами МС.

Литература

1. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов. РМЖ 2001; 13-14(9): 1-6.
2. Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на нее факторы. Кардиология 1999; 3-4: 80-3.
3. Старкова Н.Т., Долгов В.В., Давыдов А.Л. и др. Влияние гиполипидемической терапии на состояние углеводного и липидного обмена и их гормональных регуляторов у больных сахарным диабетом типа 2. Пробл эндокринол 2003; 1: 24-6.
4. Abetel G, Poget PN, Bonnabry JP. Hypotensive effect of an inhibitor of cholesterol synthesis fluvastatin. Schw Med Wochens 1998; 128(7): 272-7.
5. Bandinelli S, Pucci L, Bertolotto A, et al. Hypotensive effects of HMG-CoA reductase inhibitors: atorvastatin. J Hypertens 2000; 18(2): 22-3.
6. Blakenhorn DH, Azen SP, Kramsch DM, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). The MARS Research Group. Ann Intern Med 1993; 119(10): 969-76.
7. Borghi C, Prandin MG, Costa FV, et al. Effect of statins vs. diet in patients with HTN. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 549-55.
8. Coronary Heart Disease: Reducing the Risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. Nutrit Metabol Cardiovasc Dis 1998; 8(4): 212-47.
9. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. Hypertension 1999; 34: 1281-6.
10. De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabet Care 1991; 14: 173-94.
11. Fridwald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
12. Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, et al. Pravastatin limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC1); reduction in atherosclerosis progression and clinical events. JACC 1995; 26: 1133-9.
13. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
14. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation 1998; 98: 839-44.
15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.

Поступила 01/10-2004