

Изучение микроциркуляторных эффектов розувастатина у пациентов с дислипидемией и артериальной гипертонией

Д.В. Небиеридзе, Г.Р. Кулиева, В.А. Выгодин

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

Rosuvastatin microcirculatory effects in patients with dyslipidemia and arterial hypertension

D.V. Nebieridze, G.R. Kulieva, V.A. Vygodin

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Оценить динамику микроциркуляции (МЦ) на фоне приема нового статина розувастатина у пациентов с дислипидемией (ДЛП) и артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследовании участвовали 25 пациентов с уровнями общего холестерина (ОХС) > 5,0 ммоль/л и ХС липопротеинов низкой плотности > 3,0 ммоль/л, величиной систолического артериального давления (САД) 140-179 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст. В течение 12 недель пациенты принимали 10 мг розувастатина без коррекции дозы. Состояние МЦ изучалось методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. Положительное влияние розувастатина было отмечено при различных патологических типах МЦ: спастическом и гиперемическом. Об этом свидетельствует динамика показателя МЦ и резерва капиллярного кровотока. Повышение миогенных амплитуд указывает на о снижение периферического сосудистого сопротивления. Другой позитивный сосудистый эффект розувастатина — достоверное снижение САД на 8 мм рт.ст., ДАД на 6 мм рт.ст. В исследовании подтвержден выраженный гиполипидемический эффект препарата.

Заключение. Новый статин — розувастатин обладает не только выраженным гиполипидемическим действием, но и положительными сосудистыми эффектами: улучшает МЦ и снижает АД у больных с ДЛП в сочетании с мягкой и умеренной АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

Aim. To assess microcirculation (MC) dynamics during rosuvastatin therapy in patients with dyslipidemia (DL) and mild to moderate arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 25 patients with total cholesterol (TCH) level >5,0 mmol/l, low-density lipoprotein CH (LDL-CH) level > 3,0 mmol/l, systolic blood pressure (SBP) 140-179 mm Hg, and diastolic BP (DBP) 90-109 mm Hg. For 12 weeks, all participants received rosuvastatin, in constant dose of 10 mg/d. MC was assessed by laser Doppler flowmetry.

Results. Rosuvastatin beneficially influenced MC, in various pathological MC types — spastic and hyperemic, according to main MC parameters — MC and capillary blood flow reserve. Regulatory mechanisms' changes (myogenic amplitude increase) pointed to a decrease in peripheral vascular resistance. Another positive vascular effect of rosuvastatin manifested in significant SBP and DBP reduction, by 8 and 6 mm Hg, respectively. Rosuvastatin also demonstrated a substantial lipid-lowering effect.

Conclusion. A new statin, rosuvastatin, demonstrated not only substantial lipid-lowering effect, but also beneficial vascular action: it improved MC and reduced BP in patients with DL and mild to moderate AH.

Key words: Arterial hypertension, dyslipidemia, microcirculation, laser Doppler flowmetry.

Научной основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, является концепция факторов риска (ФР). Один из важнейших ФР — дислипотеинемия (ДЛП), при которой повышено содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) и понижена концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). В крупных, эпидемиологических исследованиях была установлена прямая связь между уровнем ХС и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) [1,2]. С другой стороны, было показано, что снижение уровня ХС ЛНП уменьшает риск развития ИБС [3,4]. В настоящее время наиболее эффективными и безопасными медикаментозными средствами гиполипидемической терапии являются статины. Статины снижают ХС ЛНП на 20-60%, ТГ — на 10-40%, повышают ХС ЛВП на 5-15% [5]. Длительное применение статинов приводит к значительному уменьшению риска кардио- и цереброваскулярных осложнений [6]. Эффективность статинов доказана не только у больных ИБС, но и у пациентов без нее. В исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm) доказана эффективность статинов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией [7].

Вместе с тем, статины обладают рядом дополнительных, плейотропных эффектов, к которым относятся способность улучшать эндотелиальную функцию, снижать вязкость крови, противовоспалительное, антигипертензивное действия. Одно из важнейших свойств статинов — улучшение эндотелиальной функции (ЭФ) [8,9]. С улучшением ЭФ на фоне применения статинов связывают их антигипертензивный эффект [10,11].

Дисфункция эндотелия служит причиной нарушения структуры и нормальной функции сосудов микроциркуляторного русла [12]. В связи с этим логично предположить, что статины могли бы оказать благоприятное влияние и на систему микроциркуляции (МЦ), являющуюся основой адекватной перфузии органов и тканей. Поэтому, эффективность статинов целесообразно оценивать с позиции их влияния на МЦ. Известны только единичные зарубежные работы о влиянии статинов на МЦ [13]. В России таких исследований нет.

Розувастатин — новый, оригинальный, синтетический статин. В международном, открытом, сравнительном исследовании MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy) были показаны выраженное гиполипидемическое действие розувастатина в дозе 10 мг по сравнению с другими статинами и сходный с другими статинами профиль безопасности [14]. В экспериментальных исследованиях установлены положительные плейотропные эффекты розувастатина: повышение синтеза оксида азота, антигипертензивное действие и улучшение регионарной гемодинамики у крыс SHR [15]. Влияние розувастатина на МЦ ранее не описано.

Целью исследования стала оценка динамики МЦ на фоне приема розувастатина (Крестор, АстраЗенека, Великобритания) у лиц с ДЛП, а также мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

В открытое, несравнительное исследование были включены 25 пациентов, мужчины и женщины в возрасте 46-75 лет, с уровнем ОХС > 5,0 ммоль/л, ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л, а также систолическим артериальным давлением (САД) = 140-179 мм рт.ст и/или диастолическим (ДАД) = 90-109 мм рт.ст., не лечившиеся ранее гиполипидемическими и антигипертензивными препаратами. Суммарный фатальный сердечно-сосудистый риск включенных пациентов по шкале SCORE составил > 5% [16].

Критериями исключения служили: симптоматическая АГ, повышенная чувствительность к статинам в анамнезе, активные заболевания печени, сахарный диабет (СД), вторичная ДЛП, ИБС, сердечная недостаточность, пороки сердца, бронхиальная астма. Всем пациентам была рекомендована гиполипидемическая диета и лечение Крестором в дозе 10 мг/сут. в течение 12 недель. Доза препарата в ходе исследования не изменялась. В случае гипертонического криза пациентом был рекомендован сублингвальный прием антигипертензивных препаратов. Безопасность назначения статинов контролировалась определением печеночных ферментов: аспарагиновой трансаминазы (АСТ), аланиновой трансаминазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), до и после завершения исследования.

Динамика АД оценивалась по результатам обычного измерения АД и дневникам самоконтроля АД, которые рекомендовали вести всем пациентам.

Влияние Крестора на состояние МЦ изучали до и через 12 недель приема препарата. Исследование проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 НПО «Лазма», Россия. ЛДФ является простым и безопасным методом изучения МЦ и оценки ЭФ. Метод позволяет исследовать изменения потока крови в русле МЦ при помощи лазерного излучения, используя эффект Доплера. Метод ЛДФ является объективным, точным и дает воспроизводимые результаты. Обследование проводили в тихом помещении, при температуре 21-24° С.

Исследование начинали с регистрации ЛДФ-граммы покоя, при этом датчик крепился на наружной поверхности предплечья, в точке, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков. Эта область является зоной Захарьина-Геда. Она бедна артерио-венозными анастомозами, поэтому кровоток в этой области менее подвержен внешним воздействиям по сравнению с областями, богатыми анастомозами. Оценивали показатель МЦ (ПМ), среднеквадратичное отклонение (СКО), механизмы активной и пассивной модуляции кровотока по амплитудам нейрогенных (Н), миогенных (М), дыхательных (Д) и сердечных (С) колебаний [17]. Амплитуда миогенных колебаний отражает состояние тонуса прекапилляров и величину капиллярного кровотока. Повышение амплитуд миогенных колебаний свидетельствует о снижении тонуса прекапиллярных сфинктеров и повышении притока к капиллярам. Снижение этого показателя характеризует повышение тонуса прекапиллярных сфинктеров и возрастание периферического сосудистого сопротивления (ПСС).

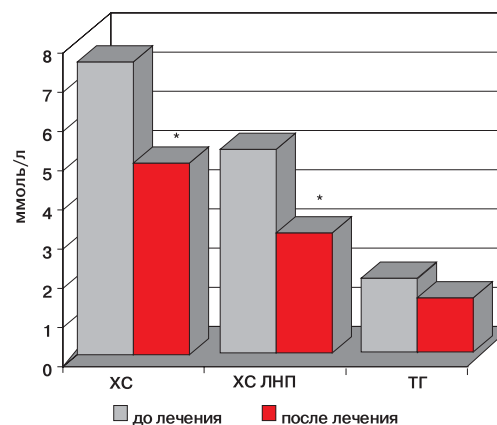
Функциональное состояние русла МЦ исследовали с помощью окклюзионной пробы. В течение 3 минут достигалась ишемия тканей раздуванием манжеты тонометра до 220–250 мм рт.ст., затем воздух быстро выпускали и регистрировали реакцию ПМ на восстановление кровотока.

Важнейшими показателями в оценке МЦ являются ПМ и резерв капиллярного кровотока (РКК). ПМ формируется в результате отражения лазерного сигнала от эритроцитов, движущихся с различной скоростью в артериальном, капиллярном и венозном звеньях русла МЦ. Снижение ПМ происходит при спазме приносящих сосудов, снижении числа функционирующих капилляров и запустевании артериального звена МЦ, либо при снижении скорости движения эритроцитов, т.е. при явлениях стаза. Увеличение ПМ происходит при уменьшении тонуса артериол и увеличении кровенаполнения в системе МЦ. ПМ рассчитывается в перфузионных единицах (перф. ед.). РКК рассчитывается по отношению ПМ максимальное/ПМ исходное, выраженному в %. РКК отражает реактивность микрососудов. Снижение РКК наблюдается как при увеличении притока в артериолы и повышении числа функционирующих капилляров, а также и при явлениях стаза и застоя. Увеличение РКК отмечается при спастических явлениях, когда исходно большая часть микрососудов находится в нефункционирующем состоянии, но сохраняет способность к расширению в ответ на стресс. По уровню РКК можно судить о сохранности ЭФ, регулирующей сосудистую реактивность. По ПМ и РКК определяется гемодинамический тип МЦ, который является интегральным показателем в оценке функции системы МЦ. Выделяют нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-стазический типы МЦ.

Статистика и планирование результатов были выполнены на основе стандартных алгоритмов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «SAS» (Statistical-Analysis-System, SAS-Institute, USA). Достоверность межгрупповых различий для количественных показателей определялась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки достоверности динамики показателей за время лечения применяли t-критерий Стьюдента для парных измерений. Различия между частотными показателями (в %) оценивались с помощью специальной модификации t-критерия Стьюдента с использованием преобразования Фишера.

Результаты

На фоне лечения Крестором отмечалось выраженное снижение содержания ОХС, ХС ЛНП, ТГ. Средний уровень ОХС до лечения — $7,47 \pm 0,4$ ммоль/л, после — $4,89 \pm 0,3$ ммоль/л; ХС ЛНП до лечения — $5,19 \pm 0,2$ ммоль/л, после — $3,06 \pm 0,2$ ммоль/л; ТГ до лечения — $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л, после — $1,21 \pm 0,3$ ммоль/л. (рисунок 1). Таким образом, снижение уровня ОХС составило $-35 \pm 3,2\%$ ($p < 0,001$), ХС ЛНП — $43 \pm 4,8\%$ ($p < 0,001$), ТГ — $21 \pm 6,2\%$ ($p < 0,01$).



Примечание: $p < 0,001$.

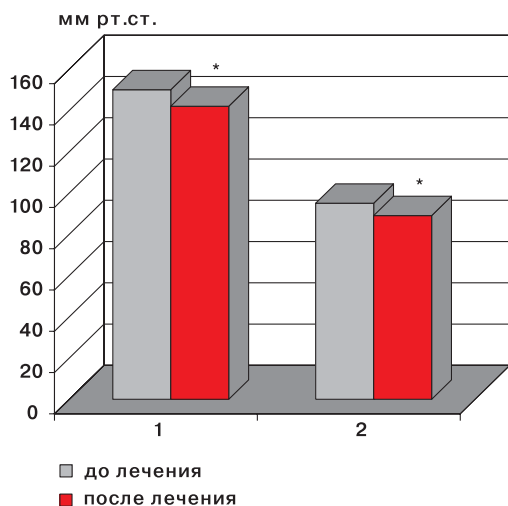
Рис. 1 Динамика показателей липидного спектра на фоне 12-недельного лечения Крестором.

На фоне 12-недельного приема Крестора понизились средние уровни и САД и ДАД: САД до лечения — $150 \pm 2,1$ мм рт.ст., после — $142 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); ДАД — $95 \pm 1,5$ мм рт.ст. до лечения и — $89 \pm 1,4$ мм рт.ст. после ($p < 0,001$). Таким образом, снижение САД составило 8 мм рт.ст., а ДАД — 6 мм рт.ст. (рисунок 2).

При анализе состояния МЦ установлено, что 12 (48%) пациентов имели спастический тип, 8 (32%) — гиперемический тип МЦ, и у 5 (20%) больных — нормальный тип МЦ.

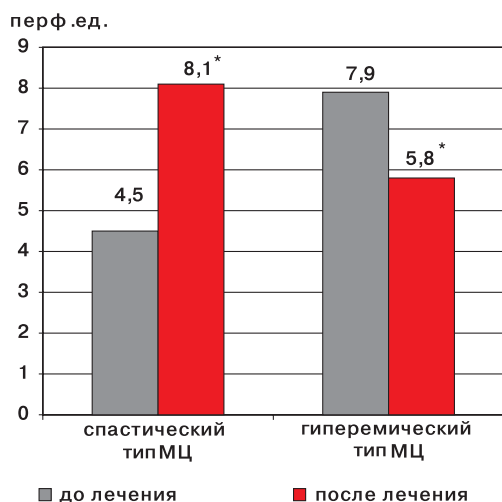
В группе пациентов со спастическим типом МЦ после 12 недель гиполипидемической терапии выражено повысился ПМ: до лечения — $4,5 \pm 0,4$ перф.ед., после — $8,1 \pm 1,1$ перф.ед., $p < 0,05$. (рисунок 3). Это свидетельствует об улучшении притока крови в системе МЦ. Это подтверждает динамика другого важного показателя — амплитуды пульсовых колебаний (АПК): до лечения — $0,27 \pm 0,04$ перф.ед. и после — $0,44 \pm 0,04$ перф.ед. Отмечалось повышение амплитуды миогенных колебаний: до лечения — $0,218 \pm 0,02$ перф.ед., после — $0,367 \pm 0,021$

перф.ед., что составило $83,63\% \pm 35,265\%$. По результатам окклюзионной пробы снизился исходно повышенный РКК с $357\% \pm 39,8\%$ до $229\% \pm 22,6\%$, что составило $33\% \pm 4,6\%$ ($p < 0,001$) (рисунок 4). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении спастических явлений, повышении числа функционирующих капилляров и улучшении перфузии тканей.



Примечание: $p < 0,001$.

Рис. 2 Динамика САД (1) и ДАД (2) на фоне 12-недельного лечения Крестором.

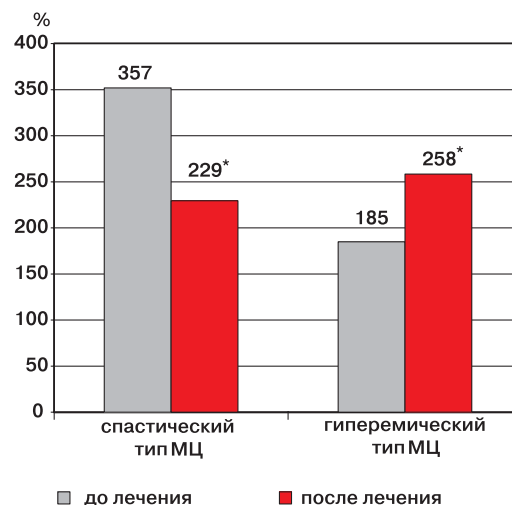


Примечание: $p < 0,05$.

Рис. 3 Динамика ПМ на фоне лечения Крестором.

У пациентов с гиперемическим типом МЦ на фоне приема Крестора снизился ПМ с $7,97 \pm 1,2$ перф.ед. до $5,8 \pm 0,6$ перф.ед. (рисунок 3); также уменьшились исходно повышенные АПК от $0,58 \pm 0,13$ до $0,29 \pm 0,05$ перф.ед. Амплитуда миогенных колебаний возросла от $0,205 \pm 0,028$ до $0,305 \pm 0,026$ перф.ед. после лечения, на $0,1 \pm 0,043$ ($p < 0,1$). Снижение ПМ и

АПК можно расценивать как положительное явление, поскольку оно свидетельствует об уменьшении явлений гиперемии. В этой группе больных отмечалось увеличение исходно сниженного РКК от $185\% \pm 19,02\%$ до $258\% \pm 30,2\%$, что составило $40\% \pm 7,6\%$ ($p < 0,01$) (рисунок 4). Это может быть связано с уменьшением избыточного кровенаполнения в артериолярном звене русла МЦ.



Примечание: $p < 0,001$.

Рис. 4 Динамика РКК на фоне лечения Крестором.

Возрастание амплитуды миогенных колебаний у всех пациентов, участвующих в исследовании от $0,2271 \pm 0,029$ до $0,3306 \pm 0,053$ перф.ед., что составило $63,36\% \pm 23,24\%$ ($p < 0,05$), после лечения Крестором, свидетельствует о снижении ПСС и повышении кровотока в капиллярах.

Состояние пациентов в течение всего периода исследования оставалось стабильным, побочные эффекты отсутствовали, биохимические параметры безопасности – без изменений.

Обсуждение

Исследование подтвердило высокую гиполипидемическую эффективность Крестора.

На фоне 12-недельного приема Крестора у пациентов ДЛП и мягкой или умеренной АГ достоверно снизились САД и ДАД. Аналогичные результаты относительно антигипертензивного эффекта статинов получены в ряде международных и отечественных исследований [10,18]. В экспериментальных работах этот эффект подтвержден и для Крестора [15].

Изучение динамики МЦ на фоне лечения Крестором показало, что действие препарата

зависит от типа МЦ. При спастическом типе на фоне лечения Крестором происходит увеличение кровотока, о чем свидетельствует прирост ПМ. Подтверждением тому же служит снижение РКК в результате увеличения числа функционирующих капилляров. При гиперемическом типе МЦ происходит уменьшение притока крови, что отражено в снижении ПМ. У этих же пациентов увеличивается РКК, что играет положительную роль, поскольку происходит разгрузка переполненного прекапиллярного звена. При обоих типах МЦ отмечалось снижение ПСС, о чем свидетельствует повышение миогенных амплитуд. В результате увеличивался приток крови к капил-

лярам, улучшалась перфузия органов и тканей.

Таким образом, на фоне лечения Крестором у пациентов с ДЛП и мягкой и умеренной АГ происходят положительные сдвиги в системе МЦ. Настоящее исследование продемонстрировало не только выраженный гипополипидемический эффект Крестора, но и дополнительные положительные сосудистые эффекты – снижение АД и улучшение в системе МЦ. Указанные сосудистые эффекты Крестора могут благоприятно повлиять на эффективность предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Данное предположение необходимо проверить результатами крупномасштабных исследований.

Литература

1. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med 1992; 152: 1490-500.
2. Abbot RD, Wilson PW, Kannel WB, et al. High density lipoprotein total cholesterol screening and myocardial infarction. The Framingham Study. Arteriosclerosis 1988; 8: 207-11.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 1994; 344: 1383-9.
4. Faergeman O. Evolution of statin therapy an ongoing story. Eur Heart Suppl 2004; 6(Suppl A): A3-7.
5. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. ВНОК. Москва 2004.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
7. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average and lower- than average cholesterol concentrations, in the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149-58.
8. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов. РМЖ 2001; 9(13-14): 578.
9. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. Circulation 1999; 99(25): 3227-33.
10. 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.
11. Judd RL. Future Trends in the Pharmacologic Treatment of Hypertension. Auburn University, Graduate Program in Biomedical Sciences, Department of Anatomy, Physiology and Pharmacology 2001.
12. Микроциркуляция в кардиологии. Под редакцией В.И. Маколкина. Москва «Визарт» 2004.
13. Binggeli CMD, Spieker LY, Corti K, Noll G. Statins Enhance Postischemic Hyperemia in the Skin Circulation of Hypercholesterolemic Patients. JACC 2003; 42: 71-7.
14. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Redactions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I study group Effects of switching statins on achievement of lipid goals Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. Am J Card 2004; 147: 705-13.
15. Susic P, Varagic O, Slama M. Beneficial pleotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. JACC 2003; 1091-7.
16. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: SCORE Project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
17. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под редакцией А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. Рук-во для врачей. Медицина 2005.
18. Небиеридзе Д.В., Тваладзе И.А., Выгодин В.А., и др. Изучение гипотензивного эффекта правастатина у больных мягкой артериальной гипертонией и гиперхолестеринемией. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 22-6.

Поступила 17/04-2006