

Противовоспалительные эффекты блокады ангиотензиновых рецепторов 1 типа у пациентов с гипертензией и сосудистым микровоспалением*

Флизер Д. и соавт. для Рабочей Группы исследования EUTOPIA (EUropean Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis)

Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation

Danilo Fliser, Konrad Buchholz, Hermann Haller; for the EUropean Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators

Department of Internal Medicine, Medical School Hannover, Hannover, Germany

Введение: Ранее выполненные экспериментальные исследования продемонстрировали наличие провоспалительных свойств у ангиотензина II (АТII). Поэтому была проведена оценка противовоспалительного эффекта блокатора ангиотензиновых рецепторов (БРА) 1 типа олмесартана медоксомила, в виде монотерапии и в сочетании с ингибитором ГМГ-КоА редуктазы правастатином у пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭАГ) и сосудистым микровоспалением.

Методы и результаты. Оценивалась динамика маркеров сосудистого воспаления, в т.ч. высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), а также изменения липидного профиля на фоне 12-недельной терапии олмесартаном (n=100) либо плацебо (n=99) в рамках многоцентрового, проспективного, двойного слепого исследования. На 6 нед. в обеих группах (гр.) терапии дополнительно назначался правастатин. Контроль артериального давления (АД) достигали за счет дополнительного приема гидрохлортиазида (Гхт). К 6 нед. лечения в гр. олмесартана отмечалось достоверное снижение сывороточных уровней вчСРБ (-15,1 %; p<0,05), высокочувствительного фактора некроза опухолей альфа (вчФНОα) (-8,9 %; p<0,02), интерлейкина-6 (ИЛ-6) (-14,0 %; p<0,05) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (-6,5 %; p<0,01). В гр. плацебо снизилось АД, однако не регистрировалось одновременного уменьшения концентраций воспалительных маркеров. Через 12 нед. терапии наблюдалось дальнейшее снижение уровней вчСРБ (-21,1 %; p<0,02), вчФНОα (-13,6 %; p<0,01) и ИЛ-6 (-18,0 %; p<0,01) на фоне лечения комбинацией олмесартана и правастатина. При приеме только правастатина (в гр. плацебо) достоверное изменение концентраций маркеров воспаления отсутствовало. Добавление правастатина приводило к значимому (p<0,001) снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности как в гр. олмесартана (-15,1 %), так и в гр. плацебо (-12,1 %).

Заключение. Блокада ангиотензиновых рецепторов приводит к достоверному снижению интенсивности сосудистого микровоспаления уже на 6 нед. терапии у пациентов с ЭАГ. Благоприятные сердечно-сосудистые эффекты БРА к АТ могут быть отчасти обусловлены противовоспалительным действием этих препаратов.

Ключевые слова: ангиотензин, атеросклероз, холестерин, гипертензия, воспаление.

Background: Experimental studies revealed pro-inflammatory properties of angiotensin II. We evaluated anti-inflammatory effects of the angiotensin II subtype 1 receptor antagonist olmesartan medoxomil alone and in co-therapy with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin, in patients with essential hypertension and microinflammation.

Methods and results: We measured a panel of vascular inflammation markers, including high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and lipid levels during 12 weeks of therapy with olmesartan (n=100) or placebo (n=99) in a prospective double-blind multicenter study. Pravastatin was added to the double-blind therapy at week 6 in both treatment arms. Blood pressure (BP) control was achieved with addition of hydrochlorothiazide. Olmesartan treatment had already significantly reduced serum levels of hsCRP (-15,1%; p<0,05), high-sensitivity tumor necrosis factor-alpha, hsTNF-alpha (-8,9%; p<0,02), interleukin-6, IL-6 (-14,0%; p<0,05), and monocyte chemotactic protein-1, MCP-1 (-6,5%; p<0,01) after 6 weeks of therapy, whereas placebo treatment (ie, BP reduction) had no major effect on inflammation markers. After 12 weeks of therapy, hsCRP (-21,1%; p<0,02), hsTNF-alpha (-13,6%; p<0,01), and IL-6 (-18,0%; p<0,01) decreased further with olmesartan and pravastatin co-therapy, but treatment with pravastatin alone (ie, co-therapy with placebo) did not significantly alter inflammation markers. In contrast, addition of pravastatin led to a significant (p<0,001) reduction in LDL

[*Адаптированный перевод из журнала Circulation 2004; 110: 1103-1107].

cholesterol serum concentrations in the olmesartan and placebo treatment groups (-15,1% and -12,1%, respectively).

Conclusions: Angiotensin II receptor blockade significantly reduces vascular microinflammation in patients with essential hypertension by as early as week 6 of therapy. This anti-inflammatory action of angiotensin II receptor antagonists may contribute to their beneficial cardiovascular effects.

Key words: Angiotensin, atherosclerosis, cholesterol, hypertension, inflammation.

В настоящее время атеросклероз рассматривается в качестве хронического сосудистого заболевания воспалительного генеза, выявляющегося при целом ряде патологических состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) [1-7]. Ключевую роль в этиопатогенезе атеросклероза играют циркулирующие иммунные клетки, концентрирующиеся в очагах сосудистого воспаления за счет взаимодействия с молекулами адгезии и хемокинами, продуцируемыми активированным эндотелием. Количественные изменения концентрации этих молекул могут рассматриваться в качестве биохимических индикаторов сосудистого воспаления. Высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) является белком острой фазы, который, согласно результатам крупных, проспективных исследований, служит предиктором сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с атеросклерозом [2,7-11]. В недавно опубликованном исследовании, куда вошли 28 тыс. женщин, вЧСРБ точнее предсказывал риск будущих сердечно-сосудистых событий (ССС), чем холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [11]. Как предиктор ССР, вЧСРБ превосходил целый ряд воспалительных и липидных маркеров при их непосредственном сравнении [12]. Ассоциация между СРБ и ССР может носить дозозависимый характер: у лиц с уровнями вЧСРБ 1-3 мг/л риск расценивается как средний, а у лиц с концентрацией вЧСРБ >3 мг/л — как высокий [2, 9].

Результаты недавно опубликованных исследований продемонстрировали, что повышение сыровоточных уровней вЧСРБ может уменьшаться под воздействием немедикаментозных терапевтических вмешательств, таких как снижение массы тела (МТ), а также при медикаментозном лечении аспиринотом и ингибиторами ГмГ-КоА редуктазы (статины) [13-18]. Однако до настоящего времени не проводились крупные, контролируемые исследования, изучающие противовоспалительные эффекты блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА) 1 типа, несмотря на хорошо известные провоспалительные свойства ангиотензина II (АТII) [19-21]. В данном многоцентровом, проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании изучались противовоспалительные эффекты БРА 1 типа олмесартана медоксомила у пациентов с эссенциальной АГ (ЭАГ) и признаками сосудистого воспаления (концентрация вЧСРБ >3 мг/л). С этой целью оценивалась динамика ряда биомаркеров воспаления, в т.ч.

сывороточной концентрации вЧСРБ, от исходного уровня до уровня через 3 мес. терапии олмесартаном. Оценивались эффекты комбинированной терапии олмесартаном и ингибитором ГмГ-КоА редуктазы правастатином.

Методы

Пациенты

Данное клиническое испытание III фазы было рандомизированным, плацебо-контролируемым и выполненным в параллельных группах (гр.) на базе 26 клинических центров Германии, Польши и Чехии в период 07.2001г-07.2003г. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом каждого центра, и у всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование включали мужчин и женщин >18 лет с ЭАГ, атеросклеротической патологией, например, коронарной болезнью сердца (КБС) либо поражением периферических артерий, СД 2 типа (СД-2) — уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 8-12 %, и/или сывороточной концентрацией ХС ЛНП 3,89-6,48 ммоль/л. Во время скрининга у больных с впервые диагностированной, нелеченной АГ либо по окончании двухнедельного периода отмывания у пациентов, ранее получавших антигипертензивную терапию (АГТ), перед включением в начальную фазу плацебо, средний уровень диастолического АД (ДАД), измеренного в положении сидя по стандартной методике (V тон Короткова), составлял 95-110 мм рт.ст. Дополнительными критериями включения были сывороточные уровни вЧСРБ > 3 мг/л, а также определяемые уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и молекул межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1). Сразу же после забора образцов крови они транспортировались в лабораторию Ганноверской Медицинской Школы, с определением уровня маркеров воспаления и сообщением результатов клиническим центрам в течение 48 ч.

Критериями исключения были следующие состояния: любой вариант вторичной АГ; злокачественная АГ; окклюзия почечных артерий; пересадка почки; креатинин (Кр) сыворотки >150 мкмоль/л и/или протеинурия >100 мг/дл; любое хроническое воспалительное заболевание (например, ревматоидный артрит); острое воспалительное заболевание и/или сывороточная концентрация вЧСРБ >20 мг/л; ЭКГ-признаки атриовентрикулярной блокады 2-3 степени (ст.); нарушения сердечного ритма, требующие антиаритмической терапии; брадикардия (<50 уд/мин в покое); сердечная недостаточность (СН); инфаркт миокарда (ИМ) в предшествующие скринингу 6 мес.; клинические либо анамнестические признаки выраженной сердечно-сосудистой патологии, например, перенесенный в последние 2 года мозговой инсульт (МИ); синдром мальабсорбции; а также любое тяжелое заболевание или состояние, которое, по мнению исследователей, могло затруднить участие в исследовании (например, онкологическая патология в последние 5 лет, психиатрические забо-

Таблица 1

Исходные демографические, клинические и лабораторные характеристики пациентов с ЭАГ в гр. олемесартана и плацебо

	Олемесартан (n=100)	Плацебо (n=99)
Пол (М/Ж)	47/53	52/47
Возраст, лет	58,0±9,8	58,0±8,6
ИМТ, кг/м ²	30,0±4,7	29,5±4,8
Необходимость фазы отмыывания вследствие предшествующего приема антигипертензивных средств, n	69	71
Атеросклеротическая патология, n	66	73
Гиперхолестеринемия, n	57	53
СД-2, n	4	12*
ЭКГ-изменения при скрининге, n	25	31
Курение, n	20	15
Прием аспирина, n	34	41
вч-СРБ, мг/л	4,69±4,07	4,51±3,95
вчФНОα, пг/мл	4,63±3,03	4,13±2,29
ИЛ-6, пг/мл	3,56±3,17	3,62±2,77
МСР-1, пг/мл	450±188	455±147

Примечание: $p < 0,05$ для сравнения гр. олемесартана и плацебо.

левания, злоупотребление алкоголем и/или наркотическими веществами). Из исследования исключались больные с измеренными в положении сидя ДАД > 110 мм рт.ст. либо систолическим АД (САД) > 200 мм рт.ст., пациенты с выраженным повышением уровней печеночных ферментов, а также лица с гиперчувствительностью либо противопоказаниями к приему БРА 1 типа, статинов, гидрохлортиазида (Гхт) или других аналогичных препаратов. Пациентки детородного возраста участвовали в исследовании при отрицательных результатах теста на наличие беременности, полученных не ранее 48 ч до начала фазы активного лечения, а также при условии регулярного использования адекватных методов контрацепции до начала и во время всего исследования.

Протокол исследования и изучаемые параметры

После 2 нед. периода отмыывания для пациентов, ранее получавших АГТ, и обязательного двухнедельного начального периода плацебо для всех участников, все больные, отвечавшие критериям включения, рандомизировались в отношении приема 20 мг/сут. олемесартана либо идентичного плацебо (один раз, утром). Во всех центрах, на протяжении всего исследования, рутинное измерение АД выполнялось с помощью ртутного сфигмоманометра, с адекватным размером манжетки. Для каждого пациента АД на каждом визите измерялось одним и тем же специалистом, с 7 до 11 ч утра. В качестве исходного уровня ДАД, измеренного в положении сидя, использовалось среднее значение, рассчитанное на основании 3 измерений давления до начала фазы двойной слепой терапии. Больным, не реагирующим на лечение (ДАД ≥ 90 мм рт.ст.), дополнительно назначался Гхт в дозе 12,5 или 25 мг/сут. Через 6 нед. двойной слепой терапии все участники начинали дополнительный прием правастатина (20 мг/сут. однократно, вечером перед сном). Приверженность терапии оценивалась с помощью подсчета таблеток. Из исследования исключались больные с неадекватной приверженностью терапии уже во время начального периода плацебо. В течение всего исследования не разрешался прием других антигипертензивных (АГП) либо гиполипидемических средств, трицикличес-

ких антидепрессантов и нитратов пролонгированного действия. Дозы всех принимаемых препаратов оставались постоянными на протяжении всего исследования. Безопасность терапии контролировалась путем регулярной оценки лабораторных и ЭКГ-параметров, а также активного выявления нежелательных явлений (НЯ).

Основной целью исследования была оценка противовоспалительного эффекта олемесартана, с использованием таких маркеров воспаления как вчСРБ, высокочувствительный фактор некроза опухолей альфа (вчФНОα), ИЛ-6, ICAM-1 и моноцитарный хемотаксический протеин-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1). Оценивался эффект комбинированной терапии олемесартаном и правастатином на эти маркеры воспаления. Уровни воспалительных маркеров, а также сывороточные концентрации общего ХС (ОХС), ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) измерялись исходно (после начального периода плацебо) и через 6 и 12 нед. терапии. Забор образцов крови выполняли утром, после ночного голодания в течение не < 12 ч. Образцы немедленно охлаждались и центрифугировались при 1500g и 4 °C в течение 10 мин. Супернатанты сохранялись для последующего анализа в виде аликвот по 1 мл, при -80 °C. Все образцы были кодированы таким образом, что специалисты, выполнявшие анализ, не могли знать, какой из гр. лечения соответствовал каждый образец. Рутинные биохимические анализы выполнялись в центральной лаборатории, с использованием стандартного оборудования, по сертифицированным методикам. Уровни маркеров воспаления определялись в лаборатории отделения нефрологии Ганноверской Медицинской Школы. Сывороточная концентрация вчСРБ измерялась с помощью клинически валидизированного, высокочувствительного нефелометрического анализа (Dade Behring) [22]. Сывороточные уровни вчФНОα, ИЛ-6, MCP-1 и ICAM-1 измерялись, используя иммуноферментный анализ ELISA, согласно инструкциям компании-производителя (R&D Systems). Коэффициенты внутренней вариации для этих тестов колебались от 4,9 % до 6,8 %, соответственно. С целью устранения внешней вариабельности, все образцы, полу-

Таблица 2

Уровни АД и липидов на фоне 12 нед. терапии олмесартаном (n=100) либо плацебо (n=99), с дополнительным назначением правастатина в обеих гр. на 6 нед.

	Олмесартан	Плацебо
САД, измеренное в положении сидя, мм рт.ст.		
Исходно	158±9	159±9
Через 6 нед.	140±15†	146±13†‡
Через 12 нед.	138±14†	140±13†
ДАД, измеренное в положении сидя, мм рт.ст.		
Исходно	100±3	100±3
Через 6 нед.	86±8†	90±8†‡
Через 12 нед.	84±7†	86±7†‡
ОХС, ммоль/л		
Исходно	6,01±1,16	5,98±1,05
Через 6 нед.	6,13±1,04	6,04±0,99
Через 12 нед.	5,40±0,96†	5,35±0,92†
ХС ЛНП, ммоль/л		
Исходно	3,98±1,06	3,87±0,94
Через 6 нед.	4,04±0,97	3,94±0,90
Через 12 нед.	3,38±0,88†	3,34±0,90†
ХС ЛВП, ммоль/л		
Исходно	1,40±0,35	1,40±0,31
Через 6 нед.	1,40±0,35	1,39±0,30
Через 12 нед.	1,42±0,33	1,45±0,33
ТГ, ммоль/л		
Исходно	2,03±1,11	2,30±1,90
Через 6 нед.	2,19±1,20	2,32±2,18
Через 12 нед.	2,02±1,23	1,93±1,07*

Примечание: * $p < 0,02$, † $p < 0,001$ по сравнению с исходными уровнями; ‡ $p < 0,01$ для сравнения гр. олмесартана и плацебо.

ченные для каждого пациента, анализировались с помощью одной и той же тест-системы.

Статистический анализ

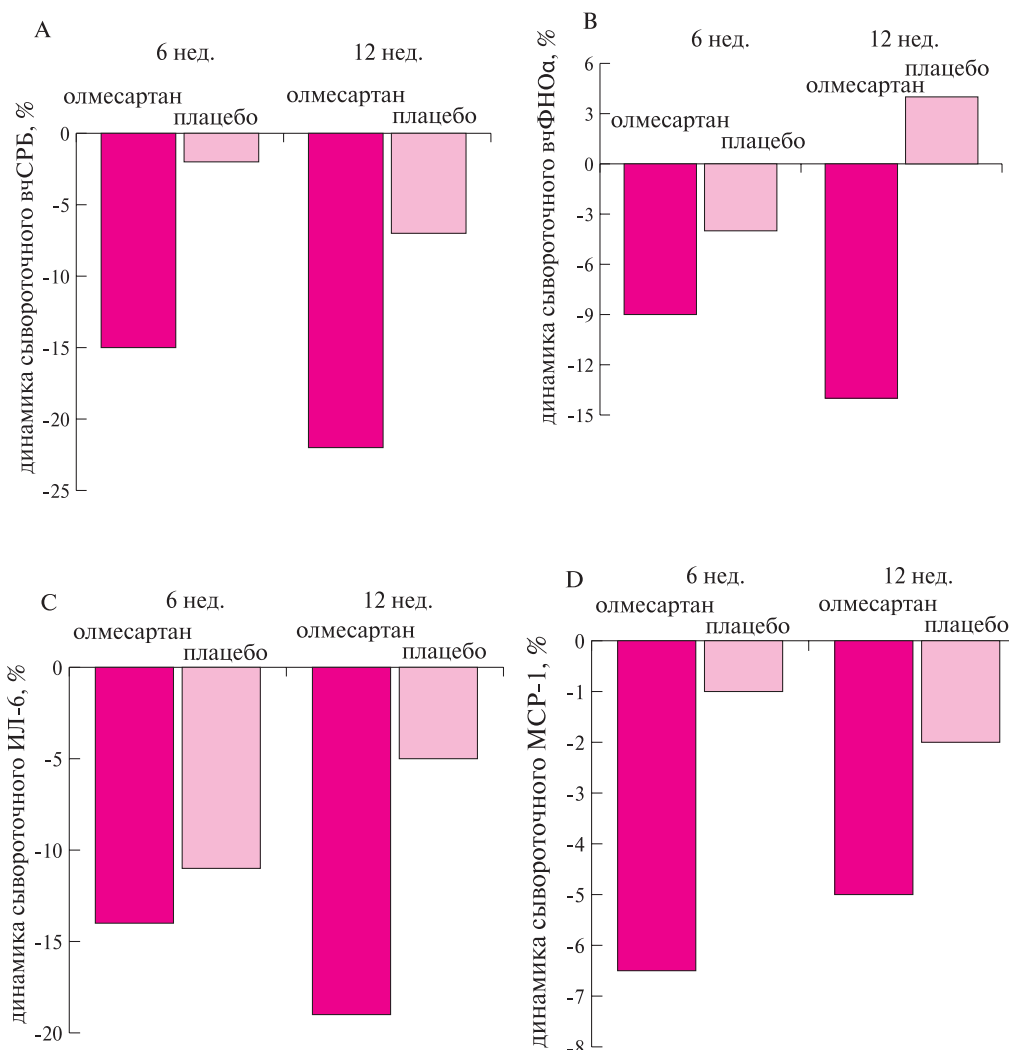
При сравнении исходных демографических и лабораторных параметров между гр. лечения, использовался критерий χ^2 для категориальных переменных (например, пола) и ранговый критерий Вилкоксона для непрерывных переменных (например, возраста). Ковариационный анализ (ANCOVA) применялся для оценки динамики исходных уровней циркулирующих маркеров воспаления, АД и липидного профиля через 6 и 12 нед. терапии у пациентов, получавших олмесартан и плацебо, с учетом гр. вмешательства и клинического центра. Анализ данных проводился в гр. рандомизации. Отсутствующие данные заменялись последними доступными значениями (метод last-observation-carried-forward). Все статистические тесты были двусторонними, с уровнем значимости 5 %. Данные представлены в виде «средняя величина ± стандартное отклонение».

Результаты

Из 507 скринированных пациентов, 266 соответствовавших критериям включения больных ЭАГ вошли в исследование и были рандомизированы. По окончании 12 нед. терапии, 211 участников полностью выполнили протокол исследования. 12 больных были исключены из анализа данных вследствие нарушений протокола либо несоблюдения, как минимум, одного критерия приверженности графику визитов в клинику. Таким образом, в окончательный анализ вошли данные 199 пациентов, из которых 100 получали олмесартан и 99 — плацебо. Исходные

демографические и клинические характеристики этих больных представлены в таблице 1. Обе гр. вмешательства были сопоставимы по возрасту и полу и значениям индекса МТ (ИМТ), однако в гр. плацебо было достоверно больше пациентов с диагностированным СД-2.

Абсолютные исходные уровни вчСРБ, вчФНО α , ИЛ-6 и МСР-1 представлены в таблице 1, в то время как относительная динамика (%) уровней этих маркеров воспаления показана на рисунке 1. Через 6 нед. терапии олмесартаном отмечалось статистически достоверное снижение содержания вчСРБ (рисунок 1А), вчФНО α (В), ИЛ-6 (С) и МСР-1 (D). Спустя 12 нед. терапии олмесартаном регистрировалось дополнительное снижение сыровоточных уровней вчСРБ, вчФНО α и ИЛ-6. Напротив, в гр. плацебо спустя 6 нед. достоверно снижалась лишь концентрация ИЛ-6, и это снижение не регистрировалось через 12 нед. вмешательства. Дополнительное назначение правастатина в гр. плацебо приводило к статистически незначимому снижению уровня вчСРБ (-8,0 %). Спустя 12 нед. двойной слепой терапии обе гр. достоверно отличались по концентрациям вчФНО α ($p < 0,05$) (рисунок 1В). В обеих гр. не было отмечено значимой динамики исходной сыровоточной концентрации ICAM-1. В гр. олмесартана уровни ICAM-1 составляли 248 ± 67 нг/мл исходно, 246 ± 92 нг/мл через 6 нед.



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$, # $p < 0,01$ по сравнению с исходными уровнями; \$ $p < 0,05$ для сравнения олмесартана и плацебо.

Рис. 1. Динамика сывороточных концентраций вч-СРБ (А), вчФНО α (В), ИЛ-6 (С) и МСР-1 (D) у пациентов с ЭАГ через 6 и 12 нед. терапии олмесартаном (n=100) либо плацебо (n=99). Правастатин дополнительно назначался в обеих гр. на 6 нед.

и 248 ± 89 нг/мл через 12 нед.; в гр. плацебо — 266 ± 71 , 258 ± 64 и 256 ± 61 нг/мл, соответственно.

Через 6 нед. терапии не отмечалось существенных изменений липидного профиля как в гр. олмесартана, так и в гр. плацебо (таблица 2). Напротив, спустя 12 нед. уровни ОХС и ХС ЛНП достоверно и сопоставимо снизились в обеих гр., вследствие дополнительного приема правастатина. АД значительно снизилось в обеих гр., в большей степени среди пациентов, принимавших олмесартан (таблица 2). Различия между гр. были статистически значимыми, за исключением уровней САД через 12 нед. В гр. плацебо дополнительное назначение Гхт потребовалось большему числу пациентов, чем в гр. олмесартана (42,4 % vs 21,0 %).

Обсуждение

Результаты этого проспективного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования показали, что БРА 1 типа олмесартан медоксомил достоверно уменьшает выраженность сосудистого микро-воспаления у пациентов с ЭАГ. Прием олмесартана

ассоциировался с достоверным снижением уровней целого ряда маркеров сосудистого воспаления, таких как вчСРБ, вчФНО α и ИЛ-6. В кардиологии наибольшее внимание уделяется вчСРБ — важному предиктору риска будущих ССС в различных клинических популяциях [2,7-11]. ВчСРБ характеризуется стабильностью уровней при хранении образцов, длительным периодом полужизни, отсутствием суточной вариабельности и независимостью от возраста и пола. На основании этих данных, было предложено использовать оценку сывороточной концентрации вчСРБ как метод мониторинга выраженности сосудистого микровоспаления у лиц с повышенным ССС [2,9,10].

Участники исследования (пациенты с ЭАГ) являлись популяцией высокого ССР, сходной с таковой для исследования Heart Outcomes Prevention Evaluation [23]. У большинства больных имели место атеросклеротическая патология и/или основные компоненты метаболического синдрома (МС), СД-2 и/или гиперлипидемии. Это проявлялось в относительно высоком исходном уровне сосудистого микровоспаления,

при средней сывороточной концентрации вЧСРБ >4,5 мг/л в обеих гр. Через 12 нед. терапии олмесартаном уровень вЧСРБ снизился более чем на 20 %, в то время как снижение АД в гр. плацебо не оказывало существенного влияния на концентрацию маркеров воспаления. Таким образом, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и БРА, могут быть частично обусловлены их противовоспалительным действием, не зависящим от снижения АД [23-26]. В пользу этой гипотезы свидетельствует наличие целого ряда провоспалительных эффектов у АП II [19-21]. Возможность благоприятного терапевтического действия долгосрочного снижения уровней СРБ при блокаде рецепторов АП II также подтверждается результатами экспериментальных работ, показавших, что СРБ не только является важным биохимическим маркером воспаления, но и обладает проатерогенными свойствами. В частности, эндотелиоциты, активируемые СРБ, экспрессируют молекулы адгезии, селектины, цитокины и хемокин MCP-1 [27, 28]. СРБ также индуцирует секрецию ИЛ-6 и снижает биодоступность оксида азота в эндотелиоцитах человека [29-31]. Этот провоспалительный ответ отмечается при концентрации СРБ *in vitro* >5 мкг/мл, что намного превышает средние сывороточные уровни вЧСРБ в общей популяции [2,9,10]. В то же время, у лиц с наличием факторов ССР, таких как курение, АГ и СД уровни вЧСРБ могут быть значительно выше с достижением значений, наблюдавшихся среди пациентов. В отличие от достоверного снижения содержания вЧСРБ и других маркеров воспаления, концентрация ICAM-1 на фоне приема олмесартана не менялась. Это может указывать на специфичность противовоспалительного действия блокады рецепторов к АП II и свидетельствует о необходимости проведения дополнительных экспериментальных исследований [20].

Назначение правастатина в гр. плацебо достоверно снижало уровни ХС ЛНП, однако не оказывало значимого влияния на концентрацию маркеров вос-

паления. На первый взгляд, данные противоречат результатам недавно выполненных клинических испытаний с использованием правастатина и симвастатина [16-18, 32]. Эти результаты были получены при апостериорном (*post hoc*) анализе данных одного крупного, проспективного исследования, а также в ходе небольших, краткосрочных, клинических исследований [16,18,32]. Таким образом, нельзя исключить наличие систематической ошибки вследствие влияния сопутствующей терапии, нередко назначаемой кардиологическим больным (например, аспирина) [15]. Среди 1702 лиц без кардиологической патологии — участников исследования по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (CC3) Pravastatin Inflammation CRP Evaluation, прием 40 мг/сут. правастатина достоверно снижал уровень вЧСРБ (-16,9 %), однако абсолютное снижение средней сывороточной концентрации этого маркера было небольшим (-0,20 мг/л) [17]. В настоящем исследовании дополнительное назначение правастатина в гр. плацебо привело к недостоверному снижению сывороточного уровня вЧСРБ на 8,0 %, при абсолютном его снижении на 0,36 мг/л. Результаты продолжающихся крупных, проспективных, клинических испытаний терапии статинами у пациентов с повышенной сывороточной концентрацией вЧСРБ могут ответить на остающийся открытым вопрос о влиянии этих препаратов на уровни СРБ [33]. В то же время, отсутствие выраженного эффекта правастатина на целый ряд маркеров воспаления среди больных из гр. плацебо свидетельствует о том, что достоверное, долгосрочное снижение уровней вЧСРБ, вЧФНО α и ИЛ-6 на фоне 12-недельного приема олмесартана преимущественно обусловлено длительной блокадой рецепторов к АП II.

Таким образом, терапия БРА олмесартаном достоверно снижает содержание биохимических маркеров сосудистого воспаления у пациентов с ЭАГ уже к 6 нед. лечения. Эти противовоспалительные свойства, наряду с антигипертензивным действием, могут объяснять благоприятные сердечно-сосудистые эффекты БРА к АП II.

Приложение

Исследователи, выполнявшие исследование EUTOPIA (в алфавитном порядке):

Германия — K. Buchholz, D. Fliser, H. Haller, A. Hanzlik, M. Küttemeyer, L. Rehn, U. Schax;

Польша — A. Doboszynska, J. Gessek, A. Januszewicz, S. Jeka, B. Kwiatkowska, S. Liszewska-Pfeijfer, F. Monies, S. Niemczyk, A. Stochmal, A. Więcek, A. Witkowski, D. Wojciechowski;

Чехия — D. Astl, R. Cifková, Z. Grosman, K. Hrubant, L. Kadlecová, I. Karen, J. Leso, V. Zemanová, E. Zídková.

Литература

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-26.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al, for the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
3. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al, for the AtheroGene Investigators. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:15-21.
4. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, et al. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*. 2003;34:58-63.
5. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, et al. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2003;167:73-9.
6. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290:2945-51.
7. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, et al. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003;108: 2993-9.
8. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.
9. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
10. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation*. 2003;107:370-1.
11. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-65.
12. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
13. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:1799-804.
14. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, et al. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. 2002;105: 564-9.
15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-99.
16. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999;100:230-5.
17. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al, for the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation CRP Evaluation (PRINCE). *JAMA*. 2001;286:64-70.
18. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*. 2002;106:1447-152.
19. Mervaala EM, Muller DN, Park JK, et al. Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension*. 1999;33:389-95.
20. Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22: 1257-66.
21. Dandona P, Kumar V, Aljada A, et al. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an anti-inflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 4496-501.
22. Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications, part 2. *Clin Chem*. 2001;47:418-25.
23. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342: 145-53.
24. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
25. Khan BV, Navalkar S, Khan QA, et al. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates the vascular oxidative state in patients with coronary artery disease. *JACC*. 2001;38:1662-7.
26. Koh KK, Ahn JY, Han SH, et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *JACC*. 2003;42: 905-10.
27. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102: 2165-8.
28. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001; 103:2531-4.
29. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105:1890-6.
30. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913-9.
31. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002;106:1439-41.
32. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001;103:1933-5.
33. Ridker PM, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108:2292-7.

Поступила 13/09-2010