

Влияние амлодипина и atorvastatina на вазоактивные медиаторы эндотелия у больных с метаболическим синдромом

Н.В.Блинова[✉], В.П.Масенко, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Цель – изучить влияние монотерапии амлодипином, atorvastатином и их комбинации на уровни эндотелиальных вазоактивных медиаторов у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов с МС, артериальной гипертензией и дислипидемией, которые были рандомизированы на 3 группы лечения: монотерапия амлодипином, монотерапия atorvastатином, комбинированная терапия амлодипином и atorvastатином. До и через 24 нед лечения всем пациентам проводились измерение офисного артериального давления, суточное мониторирование артериального давления и определение уровня тромбоксана B₂ (TxB₂), 6-кето-простагландина F_{1α} (6-кето-ПГФ_{1α}), эндотелина-1, метаболитов оксида азота (NO).

Результаты. Использование atorvastatina и амлодипина как в режиме монотерапии, так и при сочетанном применении привело к достоверному улучшению некоторых исследуемых показателей. На фоне монотерапии амлодипином выявлено достоверное снижение уровня TxB₂ и 6-кето-ПГФ_{1α} плазмы крови. Монотерапия atorvastатином также сопровождалась достоверным снижением исходно повышенных уровней TxB₂, 6-кето-ПГФ_{1α}, а также значимым повышением уровня метаболита NO. Комбинированная терапия амлодипином и atorvastатином привела к достоверному снижению уровня вазоконстрикторов (эндотелина-1 и TxB₂) и повышению уровня метаболита NO.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии исследуемых препаратов на уровни вазоактивных медиаторов, исследуемые препараты приводят к улучшению эндотелиальной дисфункции у больных с МС и артериальной гипертензией 1-й степени.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, амлодипин, atorvastatin.

✉nat-cardio1@yandex.ru

Для цитирования: Блинова Н.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. Влияние амлодипина и atorvastatina на вазоактивные медиаторы эндотелия у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2015; 1: 37–42.

Effects of amlodipine and atorvastatin on endothelial vasoactive mediators in patients with metabolic syndrome

N.V.Blinova[✉], V.P.Masenko, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation, 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Aims: to study the effects of the amlodipine and atorvastatin on the blood levels of vasoactive mediators in patients with metabolic syndrome (MS).

Design and methods. There were included 60 patients with MS, hypertension and dyslipidemia who were randomized into three treatment groups: monotherapy with amlodipine, atorvastatin monotherapy and a combination therapy with amlodipine and atorvastatin. Office blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, measurements of the NO metabolite levels, endothelin-1, thromboxane B₂ (TxB₂) and 6-keto-prostaglandin F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}) were performed at baseline and after 24 weeks of the therapy.

Results. Amlodipine and atorvastatin in monotherapy or in a combination were associated with the significant improvement of certain studied parameters. Amlodipine treatment significantly decreased TxB₂ and 6-keto-PGF_{1α} levels. There was a significant reduction of TxB₂, 6-keto-PGF_{1α} levels and increase of NO metabolite in atorvastatin group. Treatment with combination of amlodipine and atorvastatin was characterized by significant decrease of TxB₂ and endothelin-1 and increase of NO metabolite.

Conclusion. Amlodipine and atorvastatin treatment showed positive effects on the levels of vasoactive mediators thereby leading to the improvement of endothelial function in patients with MS.

Key words: metabolic syndrome, endothelial dysfunction, amlodipine, atorvastatin.

✉nat-cardio1@yandex.ru

For citation: Blinova N.V., Masenko V.P., Chazova I.E. Effects of amlodipine and atorvastatin on endothelial vasoactive mediators in patients with metabolic syndrome. Systemic Hypertension. 2015; 1: 37–42.

В настоящее время проблема метаболического синдрома (МС) является одной из важных задач здравоохранения развитых и развивающихся стран. Это обусловлено высокой частотой развития у данной категории больных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сахарного диабета (СД), что в свою очередь сопровождается возрастанием смертности населения. Большинство ССО при МС ассоциировано с развитием микро- и макроангиопатий. В условиях сниженной чувствительности тканей к инсулину нарушается функция эндотелия, который является одним из главных органов-мишеней при инсулинорезистентности (ИР).

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань. Способность эндотелия секретировать большое количество разнообразных биологически активных веществ определяет его многочисленные функции: регуляция свертываемости крови, процесс адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, ремоделирование сосудов,

ангиогенез, регуляция проницаемости и тонуса сосудов. Регуляция тонуса сосудистой стенки осуществляется путем выработки эндотелием вазоактивных веществ, обладающих диаметрально противоположными эффектами: вазодилаторов – оксид азота (NO), натрийуретический пептид С, простаглицлин, брадикинин, и вазоконстрикторов – эндотелин-1, ангиотензин II, простагландин (ПГ) F₂, тромбоксан A₂ [1]. Нормально функционирующий эндотелий характеризуется непрерывной базальной выработкой NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов. В настоящее время установлено, что у больных с МС нарушение функции эндотелия характеризуется снижением вазодилатирующего ответа, что прежде всего связано с компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ) и формирующейся гипергликемией, которые способствуют образованию свободных радикалов [2].

На фоне сниженного уровня NO возрастает продукция вазоконстрикторов, в частности одного из мощных его представителей – эндотелина-1, что приводит к увеличению тонуса и проницаемости сосудистой стенки, активации пролиферации эндотелиоцитов. Установлено, что базальный уровень циркулирующего эндотелина-1 существенно повышен у лиц с ИР, а в условиях *in vivo* острая ГИ как у лиц с ИР, так и у здоровых индивидов сопровождалась возрастанием концентрации эндотелина-1 [3]. С другой стороны, повышенный уровень эндотелина-1 может еще в большей степени увеличить резистентность тканей к инсулину, что способствует формированию порочного круга.

Новые данные свидетельствуют о том, что сосудистая дисфункция при ожирении не ограничивается изолированным поражением эндотелия, а затрагивает и другие слои сосудистой стенки. Вызванные ожирением изменения гладкомышечных клеток среднего слоя приводят к нарушению физиологического действия инсулина на чувствительность к вазодилатирующим стимулам, а адвентиция и периваскулярная жировая ткань становятся источником провоспалительных и вазоактивных факторов [4].

При ИР показано уменьшение инсулин-опосредованной и поражение эндотелийзависимой вазодилатации. Представленные данные дают основание полагать, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является интегральным аспектом синдрома ИР и может способствовать ее усугублению. [5]. ИР и ЭД тесно связаны друг с другом, формируя порочный круг, приводящий к метаболическим нарушениям и ССО.

В настоящее время в литературе выделяют группы лекарственных препаратов, потенциально способных воздействовать на эндотелий сосудов, нивелируя проявления его дисфункции. Наиболее широко изучено влияние на эндотелиальную функцию ингибиторов редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А – статинов. Улучшение эндотелиальной функции статинами в настоящее время расценивается как класс-эффект и отражает их плейотропные свойства. Доказано, что положительное влияние на сосудистую стенку наблюдается в ранние сроки после назначения статинов и не зависит от гиполипидемической активности препарата [6].

К другой группе препаратов, влияющих на эндотелиальную функцию, относят блокаторы кальциевых каналов (БКК) дигидропиридинового ряда, которые продемонстрировали выраженное антиатеросклеротическое, вазопротективное действие в ряде крупных исследований (ASCOT, REGRESS, TONMS, CAMELOT).

В связи с этим представляет интерес изучение влияния статинов и БКК в монотерапии, а также при их сочетании на показатели дисфункции эндотелия у больных с МС. Было инициировано исследование по оценке влияния терапии аторвастатином и амлодипином на уровни вазоактивных медиаторов у пациентов с МС. Исследование является частью работы по изучению влияния данных препаратов на метаболические показатели, структурно-функциональные параметры сердца и сосудистой стенки у больных с МС, отдельные результаты которой были представлены ранее*.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с МС, согласно критериям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ)/Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК); 2009 г. [7]. В качестве дополнительных критериев МС все включенные пациенты имели артериальную гипертонию (АГ) 1-й степени и дислипидемию.

АГ 1-й степени соответствовал уровень систолического артериального давления (САД) 140–159 мм рт. ст. и/или уровень диастолического АД (ДАД) 90–99 мм рт. ст., со-

гласно рекомендациям РМОАГ/ВНОК (2010 г.) [7]. К нарушениям липидного обмена относили: повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности более 3,0 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л. К исследованию допускались пациенты, не получавшие ранее антигипертензивной, гиполипидемической терапии, а также терапии, направленной на снижение массы тела.

Критериями исключения были инсульт любой этиологии в анамнезе, тяжелая АГ, АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, феохромоцитома, болезнь Иценко–Кушинга, гипоталамический синдром); реноваскулярная и почечно-паренхиматозная АГ; злокачественная и рефрактерная АГ; сердечная и дыхательная недостаточность; ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия; нарушения ритма сердца (частая экстрасистолия, мерцательная аритмия); СД типа 2; нарушение функции почек (уровень креатинина крови выше 130 мкмоль/л); заболевания печени (гепатит, цирроз), исходное повышение уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы на 20% и более от верхней границы нормы; беременность, лактация; злоупотребление алкоголем; непереносимость препаратов из группы антагонистов кальция и статинов.

После предварительного скрининга пациенты, соответствующие критериям включения/исключения, методом конвертов были рандомизированы на 3 группы лечения по 20 больных в каждой: 1-я группа в виде монотерапии получала амлодипин (Тенокс, КРКА) в дозе 5–10 мг/сут, 2-я – аторвастатин (Аторис, КРКА) 10 мг/сут и 3-я – комбинированную терапию амлодипином (Тенокс, КРКА) 5–10 мг/сут и аторвастатином (Аторис, КРКА) 10 мг/сут. Общая продолжительность исследования составила 24 нед.

Показатели эндотелиальных вазоактивных медиаторов определяли в лаборатории иммунологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс». Исследование эндотелина-1 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя (Biomedica Gruppe, Австрия). Результаты выражали в фмоль/мл. Тромбоксан В₂ (TxB₂) и 6-кето-ПГF₁α определяли в плазме крови иммуноферментным анализом с предварительной экстракцией этих веществ с использованием наборов фирмы Assay designs. Результаты выражали в пг/мл. Перед определением метаболитов оксида азота (NO) пациенты получали низконитратную диету с исключением других внешних источников нитратов. Определение нитритов (NO₂) и нитратов (NO₃) как продуктов метаболизма NO в сыворотке крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Shimadzu, Япония). Результаты выражали в мкМ/л.

Учитывая отсутствие нормальных значений содержания в крови TxB₂, эндотелина-1, 6-кето-ПГF₁ и метаболитов NO, была сформирована группа здоровых некурящих добровольцев из 20 человек (7 мужчин и 13 женщин), средний возраст которых составил 34,3±7,5 года, среднее значение индекса массы тела (ИМТ) – 21,8±1,8 кг/м², среднее значение окружности талии (ОТ) – 76,8±8,2 см, средний уровень клинического САД (САД_{кл.}) – 119,5±6,7 мм рт. ст., средний уровень клинического ДАД (ДАД_{кл.}) – 73,9±5,4 мм рт. ст. Участникам данной группы проводилось определение уровня TxB₂, эндотелина-1, 6-кето-ПГF₁ и метаболитов NO в сыворотке крови. Уровень TxB₂ составил 398,68 (306,93; 636,67) пг/мл, уровень эндотелина-1 – 0,51 (0,08; 1,35) фмоль/л, уровень 6-кето-ПГF₁ – 194,8 (96,82; 516,29) пг/мл, уровень метаболитов NO – 41,42 (25,17; 78,49) мкМ/л. Полученные результаты принимались за норму.

*Блинова Н.В., Саидова М.А., Тишина Е.В., Чазова И.Е. Метаболические и органопротективные эффекты комбинации амлодипина и аторвастатина у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии 2012; 2: 38–43 (Прим.ред.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения, – точного метода Фишера и критерия χ^2 (параллельно вычисляется также традиционно используемый в биомедицинских исследованиях t-критерий Стьюдента для нормально распределенных переменных). Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводится попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций) с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты

Все включенные в исследование пациенты имели признаки абдоминального ожирения – ОТ в среднем составила $103,98 \pm 12,38$ см, АГ 1-й степени и то или иное нарушение липидного обмена. При проведении суточного мониторинга АД (СМАД) и оценке степени ночного снижения АД было выявлено, что среди исследуемых пациентов 25 (41,7%) – нон-диперы и 8 (13,3%) – найт-киперы. У больных с МС на фоне монотерапии аторвастатином отмечалось достоверное снижение офисного САД с $138,89 \pm 5,02$ до $134,17 \pm 3,54$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), однако клинически мало-значимое. Уровень офисного ДАД достоверно не изменился. Напротив, в группах монотерапии амлодипином и комбинированного лечения произошло достоверное снижение офисного АД: САД снизилось с $145,61 \pm 4,77$ до $124,44 \pm 5,66$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и с $145,63 \pm 6,8$ до $122,81 \pm 5,76$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД снизилось с $84,72 \pm 6,29$ до $76,94 \pm 4,89$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и с $84,38 \pm 4,79$ до $74,38 \pm 4,03$ мм рт. ст. соответственно.

У пациентов в группе лечения аторвастатином большинство показателей СМАД имели тенденцию к снижению, но не достигли статистической достоверности. Однако отмечалось достоверное снижение среднего САД, индекса времени (ИВ) САД, вариабельности (среднеквадратичное отклонение – STD) САД и ДАД в дневные часы и ИВ ДАД в ночные часы (табл. 1, 2). При анализе суточного

профиля АД (СПАД) на фоне терапии амлодипином отмечалось снижение практически всех показателей СМАД (см. табл. 1, 2). Достоверно снизились среднее САД и среднее ДАД как в дневное время суток, так и в ночные часы. Терапия амлодипином привела к уменьшению показателя «нагрузки давлением» САД и ДАД в дневные и ночные часы: достоверно снизился ИВ как САД, так и ДАД. Отмечалось снижение STD САД и ДАД в дневные и ночные часы, однако достоверных значений достигло STD САД в ночное время. По данным СМАД у пациентов, принимавших комбинированную терапию, выявлено достоверное снижение практически всех изучаемых показателей. В дневные часы достоверно снизились среднее САД и среднее ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД, а также STD САД (см. табл. 1). Уровень STD ДАД имел тенденцию к снижению, не достигший статистической достоверности. В ночные часы все показатели СМАД достоверно снизились на фоне комбинированного лечения (см. табл. 2).

При анализе уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов до начала терапии у пациентов с МС и АГ 1-й степени были выявлены значимые различия большинства показателей с группой контроля. Средний уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов, включенных в исследование, достоверно превышал уровень эндотелина-1 в группе контроля и составил $0,84$ ($0,65$; $1,01$) фмоль/мл ($p < 0,05$). Уровень метаболитов NO в среднем составил $38,45$ ($32,61$; $50,23$) мкм/л и значимо не отличался от группы контроля. Уровни TxB₂ и 6-кето-ПГF_{1 α} были достоверно выше по сравнению с группой контроля и составили $727,64$ ($592,38$; $850,5$) пг/мл ($p < 0,0001$) и $470,6$ ($375,32$; $807,6$) пг/мл ($p < 0,001$) соответственно.

Были выявлены корреляционные связи эндотелиальных медиаторов с рядом показателей СМАД, отражающих тяжесть АГ: у эндотелина-1 – с дневным САД, дневным ИВ САД, STD ДАД в дневные часы ($r = 0,29$, $r = 0,36$, $r = 0,4$; $p < 0,05$ соответственно); у TxB₂ – с дневным САД, дневным ИВ САД, пульсовое АД (ПАД) в дневные и ночные часы

Таблица 1. Динамика показателей СМАД в разных группах лечения (дневные часы)

	Аторвастатин			Амлодипин			Амлодипин + аторвастатин		
	до	после	p	до	после	p	до	после	p
Среднее САД, мм рт. ст.	124,0 $\pm$ 10,24	116,47 $\pm$ 8,96	0,03	137,55 $\pm$ 11,31	122,11 $\pm$ 8,41	0,0001	139,0 $\pm$ 11,08	119,75 $\pm$ 10,56	0,0001
ИВ САД, %	15,44 $\pm$ 19,69	4,62 $\pm$ 9,41	0,02	43,31 $\pm$ 22,81	12,16 $\pm$ 11,55	0,0001	48,59 $\pm$ 29,07	11,34 $\pm$ 15,48	0,0001
Среднее ДАД, мм рт. ст.	77,47 $\pm$ 6,53	74,18 $\pm$ 6,03	НД	84,56 $\pm$ 7,53	76,11 $\pm$ 5,98	0,0001	86,86 $\pm$ 6,28	75,56 $\pm$ 6,82	0,0001
ИВ ДАД, %	13,75 $\pm$ 17,41	4,58 $\pm$ 7,55	НД	31,57 $\pm$ 25,33	9,93 $\pm$ 10,06	0,0004	43,02 $\pm$ 23,91	9,87 $\pm$ 9,42	0,0001
STD САД, мм рт. ст.	12,79 $\pm$ 2,47	10,47 $\pm$ 3,21	0,02	14,69 $\pm$ 3,93	12,57 $\pm$ 3,27	НД	12,45 $\pm$ 1,85	10,54 $\pm$ 2,39	0,003
STD ДАД, мм рт. ст.	10,4 $\pm$ 3,08	8,2 $\pm$ 1,87	0,02	10,55 $\pm$ 2,51	10,1 $\pm$ 2,42	НД	9,42 $\pm$ 2,13	9,0 $\pm$ 2,89	НД
ЧСС, уд/мин	76,94 $\pm$ 9,85	75,72 $\pm$ 8,34	НД	81,83 $\pm$ 9,67	76,06 $\pm$ 9,93	НД	78,69 $\pm$ 8,33	77,25 $\pm$ 8,91	НД

Примечание. Здесь и в табл. 2: НД – недостоверно, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Динамика показателей СМАД в разных группах лечения (ночные часы)

	Аторвастатин			Амлодипин			Амлодипин + аторвастатин		
	до	после	p	до	после	p	до	после	p
Среднее САД, мм рт. ст.	110,94 $\pm$ 12,57	105,88 $\pm$ 8,87	НД	129,06 $\pm$ 11,49	112,39 $\pm$ 10,53	0,0003	132,94 $\pm$ 9,23	113,44 $\pm$ 13,15	0,0001
ИВ САД, %	23,67 $\pm$ 33,43	11,86 $\pm$ 12,68	НД	68,0 $\pm$ 28,27	29,3 $\pm$ 19,35	0,0001	79,11 $\pm$ 15,25	28,84 $\pm$ 27,65	0,0001
Среднее ДАД, мм рт. ст.	67,94 $\pm$ 8,79	65,41 $\pm$ 7,53	НД	78,5 $\pm$ 8,04	68,56 $\pm$ 7,02	0,0001	78,63 $\pm$ 6,5	68,44 $\pm$ 8,16	0,0001
ИВ ДАД, %	20,54 $\pm$ 24,25	7,4 $\pm$ 10,59	0,02	46,93 $\pm$ 28,92	15,53 $\pm$ 18,22	0,0006	49,44 $\pm$ 27,2	21,61 $\pm$ 20,08	0,001
STD САД, мм рт. ст.	10,59 $\pm$ 2,99	10,29 $\pm$ 3,87	НД	13,46 $\pm$ 4,35	10,06 $\pm$ 4,28	0,004	13,54 $\pm$ 4,17	10,47 $\pm$ 2,75	0,002
STD ДАД, мм рт. ст.	9,09 $\pm$ 2,42	8,04 $\pm$ 2,16	НД	10,2 $\pm$ 2,72	8,81 $\pm$ 3,04	нд	10,71 $\pm$ 2,63	8,770 $\pm$ 2,74	0,002
ЧСС, уд/мин	64,61 $\pm$ 10,04	64,61 $\pm$ 8,4	НД	72,89 $\pm$ 10,47	69,44 $\pm$ 7,86	нд	68,0 $\pm$ 8,47	66,88 $\pm$ 8,87	НД

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов и основных клинико-функциональных показателей у пациентов с МС и АГ 1-й степени

Показатель	ОТ	ИМТ	Дневное САД	Дневной ИВ САД	Дневное ПАД	Ночное ПАД
Эндотелин-1	0,33*	–	0,29*	0,36*	–	–
NO	–	–	–	0,28*	0,28*	0,37*
TxB ₂	0,37**	0,3*	0,25*	0,27*	0,31*	0,26*
6-кето-ПГФ _{1α}	–	–	–	0,37*	–	0,39*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

($r=0,25$, $r=0,27$, $r=0,31$, $r=0,26$; $p < 0,05$ соответственно); у 6-кето-ПГФ_{1α} – с ночным ПАД, ИВ САД в дневные часы ($r=0,39$, $r=0,37$; $p < 0,05$ соответственно); у метаболита NO – с дневным ИВ САД, ПАД в дневное и ночное время ($r=0,28$, $r=0,28$, $r=0,37$; $p < 0,05$ соответственно).

Отмечена прямая взаимосвязь уровня вазоконстрикторов с антропометрическими показателями. Уровень эндотелина-1 достоверно коррелировал с ОТ ($r=0,33$; $p < 0,05$), уровень TxB₂ – с ОТ и ИМТ ($r=0,37$, $p < 0,01$; $r=0,3$, $p < 0,05$ соответственно); табл. 3.

В группе монотерапии амлодипином исходно отмечалось значимое повышение уровня большинства вазоактивных медиаторов по сравнению с группой контроля. До начала терапии повышение уровня эндотелина-1 более 0,51 (0,26; 0,69) фмоль/л (контрольная группа) обнаружено у 17 (85%) пациентов, повышение уровня TxB₂ > 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа) – у 18 (90%) пациентов, повышение уровня 6-кето-ПГФ_{1α} > 193,45 (168,93; 311,7) пг/мл (контрольная группа) – у 17 (85%) пациентов. Средние значения этих показателей составили 0,78 (0,58; 0,89) фмоль/л, 696,4 (452,78; 751,51) пг/мл, 485,99 (336,58; 905,21) пг/мл соответственно. Концентрация метаболита NO в сыворотке крови в целом по группе не отличалась от группы контроля и в среднем составила 37,44 (26,34; 53,33) мкм/л. Монотерапия амлодипином привела к достоверному снижению уровня TxB₂ плазмы крови ($p < 0,01$) и 6-кето-ПГФ_{1α} ($p < 0,05$). Оба показателя достигли уровня нормальных значений, концентрация TxB₂ в целом по группе достоверно была ниже группы контроля ($p < 0,05$). При индивидуальном анализе у 5 (25%) пациентов после терапии амлодипином уровень TxB₂ не достиг значений менее 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа), соответствующих норме. Отмечалась тенденция к снижению уровня эндотелина-1 сыворотки крови с 0,78 (0,58; 0,89) фмоль/л до 0,63 (0,59; 0,89) фмоль/л ($p=0,06$). Концентрация метаболита NO существенно не менялась.

До начала терапии у большинства пациентов, принимавших аторвастатин, выявлено значимое повышение концентрации вазоконстрикторов (эндотелина-1, TxB₂) и 6-кето-ПГФ_{1α} по сравнению с контрольной группой. Уровень эндотелина-1 в среднем составил 0,79 (0,5; 1,02) фмоль/л ($p < 0,05$), повышение его более 0,51 (0,26; 0,69) фмоль/л (контрольная группа) обнаружено у 15 (75%) пациентов. Средний уровень TxB₂ составил 766,2 (593,95; 858,46) пг/мл ($p < 0,0001$), повышение его более 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа) выявлено у 18 (90%) пациентов. Уровень 6-кето-ПГФ_{1α} в среднем по группе был 453,72 (329,95; 737,66) пг/мл ($p < 0,001$), повышение его более 193,45 (168,93; 311,7) пг/мл (контрольная группа) отмечалось у 18 (90%) пациентов. Концентрация метаболита NO в среднем составила 38,98 (32,69; 48,55) мкм/л и значимо не отличалась от группы контроля. На фоне монотерапии аторвастатином было выявлено позитивное изменение большинства исследуемых показателей. Достоверно снизились исходно повышенные уровни TxB₂ с 766,2 (593,95; 858,46) до 220,97 (143,51; 605,74) пг/мл ($p < 0,001$), 6-кето-ПГФ_{1α} – с 453,72 (329,95; 737,66) до 249,4 (187,22; 358,1) пг/мл ($p < 0,05$) и не

отличались от группы контроля. Повышенный уровень TxB₂ > 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа) сохранился у 6 (30%) пациентов. Отмечалось значимое повышение уровня метаболита NO до 56,48 (37,81; 65,36) мкм/л ($p=0,017$), который достоверно отличался от группы контроля ($p < 0,05$). Значимой динамики уровня эндотелина-1 выявлено не было.

Исходно в группе комбинированного лечения по сравнению с группой контроля выявлены повышенные уровни большинства вазоактивных медиаторов. До начала терапии повышение уровня эндотелина-1 более 0,51 (0,26; 0,69) фмоль/л (контрольная группа) обнаружено у 19 (95%) пациентов, повышение уровня TxB₂ > 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа) – у 18 пациентов (90%), повышение уровня 6-кето-ПГФ_{1α} > 193,45 (168,93; 311,7) пг/мл (контрольная группа) – у 18 (90%) пациентов. Концентрация метаболита NO в сыворотке крови в целом по группе не отличалась от группы контроля. Комбинированная терапия амлодипином и аторвастатином привела к улучшению большинства исследуемых показателей. Уровень эндотелина-1 достоверно снизился с 0,86 (0,74; 1,01) до 0,71 (0,59; 0,9) фмоль/л ($p < 0,01$), но не достиг нормальных значений и отличался от группы контроля ($p < 0,05$). Отмечалось снижение TxB₂ с 753,42 (634,1; 848,65) до 337,35 (225,48; 679,67) пг/мл ($p < 0,005$), уровень которого не имел отличий от группы контроля. Определялось снижение концентрации 6-кето-ПГФ_{1α} с 468,21 (338,9; 815,41) до 222,47 (157,8; 360,38) пг/мл ($p < 0,05$), различий с контрольной группой не было. Уровень метаболита NO через 24 нед терапии имел тенденцию к повышению, но не достиг статистической достоверности ($p=0,07$).

Обсуждение

В нашей работе проводилось определение уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов как маркеров наличия ЭД. Было выявлено, что пациентов с МС и АГ 1-й степени отличают повышенные значения большинства определяемых показателей. Так, уровни вазоконстрикторов были достоверно выше у пациентов с МС по сравнению с группой контроля, куда вошли здоровые добровольцы. Уровень метаболитов мощного вазодилататора NO в исследуемой группе существенно не отличался от группы контроля, а концентрация 6-кето-ПГФ_{1α} в группе МС значимо превышала таковую в группе здоровых лиц.

В литературе имеются данные, свидетельствующие, что для пациентов с МС характерен повышенный уровень вазоконстрикторов [8]. В клинических исследованиях повышенная концентрация эндотелина-1 и TxB₂ определялась в плазме крови людей с ожирением и пациентов с СД [9–11], при этом показано, что адипоциты тучных людей способствуют высвобождению эндотелина-1 в 2,5 раза больше, чем адипоциты лиц с нормальной массой тела [12]. С другой стороны, при определении уровня вазодилататоров у пациентов с ИР в ряде работ выявлено его снижение, а в других работах – нормальный или повышенный уровень [13, 14]. В исследовании российских ученых продемонстрированы значимые различия в выработке вазодилататоров у тучных лиц в зависимости от степени ожирения. Так, у пациентов с избыточной массой

тела выявлен высокий уровень метаболитов NO, нарастание степени ожирения сопровождалось достоверным снижением концентрации последнего [15].

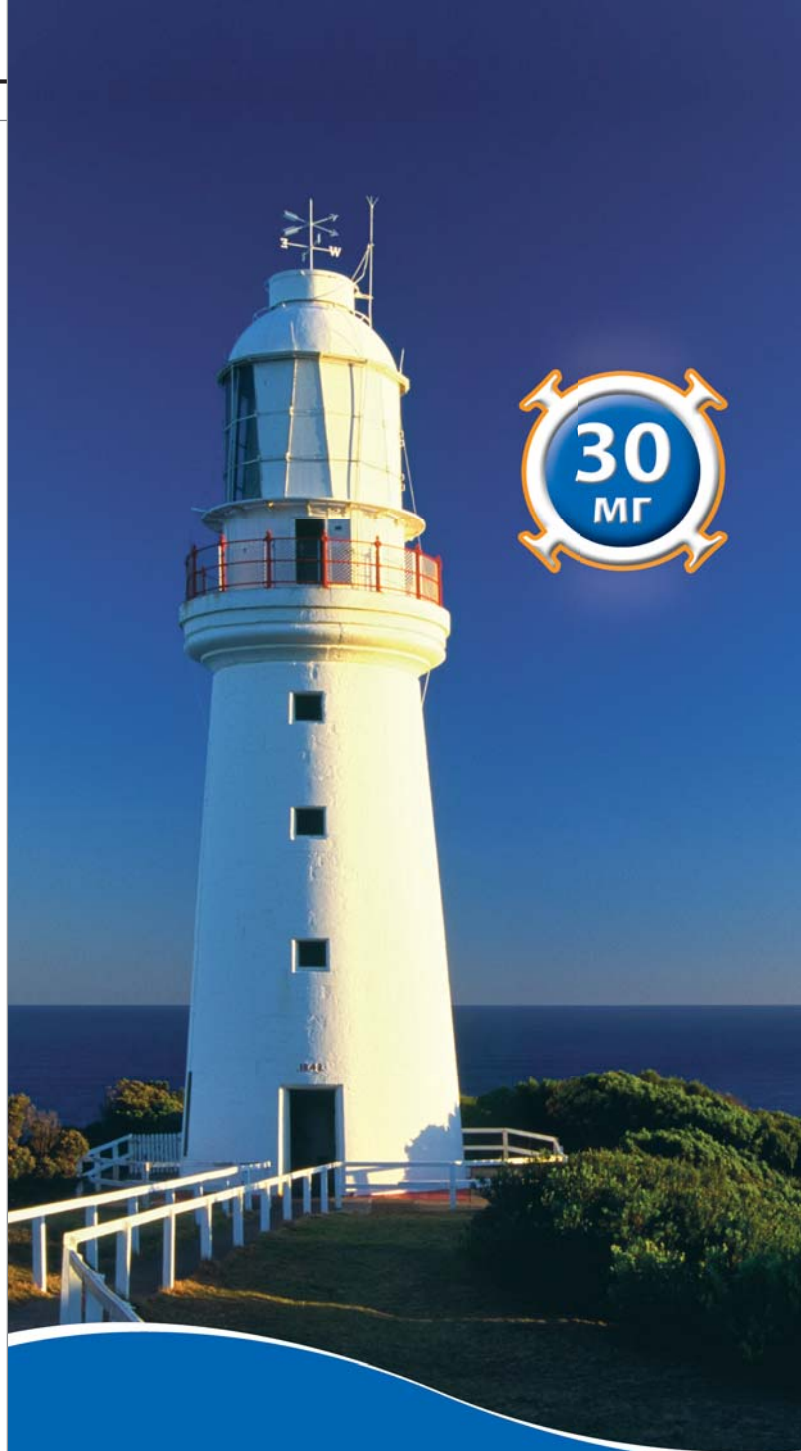
При анализе литературных данных в отношении продукции NO при ИР нами было отмечено, что в исследовании, где выявлен низкий уровень NO, чаще включались пациенты с ожирением и уже развившимися нарушениями углеводного обмена, такими как нарушение толерантности к глюкозе и СД [16, 17]. Пациентов с СД отличает более выраженная дисфункция эндотелия, на который оказывает повреждающее действие не только ГИ, но и хроническая гипергликемия и сопутствующие ей свободнорадикальные процессы и неферментативное гликозилирование белковых структур эндотелиоцитов [18]. У пациентов с МС без СД еще сохраняются механизмы компенсации, за счет которых увеличивается продукция вазодилататоров, в частности NO, как в ответ на повышенную выработку вазоконстрикторов, так и на активацию свободнорадикальных процессов. С течением времени и усилением ИР, с развитием новых патологических состояний компенсаторные механизмы истощаются и повышенный уровень вазодилататоров постепенно снижается, в конечном итоге становясь ниже нормальных значений.

Этим можно объяснить результаты, полученные в нашей работе. Нормальный уровень метаболитов NO у пациентов с МС, возможно, обусловлен сохранной компенсаторной реакцией эндотелия. Повышение базальной концентрации 6-кето-ПГФ_{1α}, очевидно, является также компенсаторным механизмом, направленным на усиление вазодилатации в ответ на высокие уровни вазоконстрикторов – эндотелина-1 и ТхВ₂.

Таким образом, воздействие на ЭД у больных с МС является патогенетической составляющей терапии данной категории больных. С этой целью широкое применение получили препараты, непосредственно влияющие на состояние эндотелия сосудов, – статины. В нашей работе на фоне монотерапии аторвастатином отмечалось позитивное изменение большинства вазоактивных медиаторов. Исходно повышенный уровень ТхВ₂ достоверно снизился и достиг уровня нормальных значений по сравнению с группой контроля. Отмечалась некая тенденция к снижению эндотелина-1. Терапия аторвастатином позитивно отразилась на уровне вазодилататоров – концентрация метаболита NO значимо повысилась, а уровень исходно повышенного 6-кето-ПГФ_{1α} снизился до нормальных значений. Позитивное действие аторвастатина на функцию эндотелия также подтверждено множеством исследований и расценивается как класс-эффект. Доказано, что аторвастатин повышает функциональную активность eNOS путем прямой стимуляции ее экспрессии, а также через ингибирование выработки белка кавеолина-1, который снижает активность данного фермента [19].

Благотворное влияние на функцию эндотелия характерно и для препаратов группы БКК, в частности для амлодипина. Большинство ученых сходятся во мнении, что амлодипин улучшает ЭД также за счет увеличения выработки NO [20]. Кроме того, существуют сведения о том, что амлодипин повышает активность NO-синтазы [21] и способствует уменьшению содержания маркеров оксидантного стресса [22]. Однако в проведенном исследовании уровень NO на фоне приема амлодипина не претерпел значимых изменений. С другой стороны, терапия амлодипином привела к снижению исходно повышенного уровня вазоконстрикторов – эндотелина-1 и ТхВ₂, динамика последнего достигла статистической достоверности. На фоне нормализации уровня вазоконстрикторов отмечалось снижение исходно высокого уровня 6-кето-ПГФ_{1α}. В ряде экспериментальных и пилотных клинических исследований при применении амлодипина выявлены аналогичные эффекты на уровень вазоконстрикторов [23, 24].

Комбинированная терапия амлодипином и аторвастатином у больных с МС и АГ 1-й степени сопровождалась



достоверным снижением уровня вазоконстрикторов – ТхВ₂ и эндотелина-1, снижением исходно повышенной концентрации 6-кето-ПГФ_{1α}, а также способствовала некоторому повышению уровня метаболита NO. В связи с этим можно говорить об определенном синергетическом действии препаратов в данной комбинации.

Сочетанное применение амлодипина и аторвастатина доказало свою перспективность в достижении целевых

уровней АД и показателей липидного обмена в ряде крупных исследований (AVALON, JEWEL). Результаты представленной работы показали значимое позитивное изменение уровней эндотелиальных вазоактивных медиаторов при применении данной комбинации у пациентов с МС и АГ 1-й степени. Выявленные изменения, бесспорно, ведут к уменьшению ЭД, снижению развития и прогрессирования атеросклероза и связанных с ним ССО.

Литература/References

1. Галицин П.В., Аксенова А.В., Елфимова Е.М. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и дисфункция эндотелия. Системные гипертензии. 2013; 10 (3): 85–92. / Galitsin PV, Aksenova AV, Elfimova EM et al. Obstructive sleep apnea syndrome and endothelial dysfunction. Systemic Hypertension 2013; 10 (3): 85–92.
2. Чазова И.Е., Мычка В.В. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2008. / Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolicheskii sindrom. M.: Media Medika, 2008. [in Russian]
3. Sarafidis PA, Bakris GL. Review: insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 379–85.
4. Campia U, Tesauro M, Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. Br J Pharmacol 2012; 165 (3): 561–73.
5. Чазова И.Е., Мычка В.В. Ожирение. Руководство для врачей под ред. И.И.Дедова. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. / Chazova I.E., Mychka V.B. Ozhirenie. Rukovodstvo dlya vrachei pod red. I.I.Dedova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2004. [in Russian]
6. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск. Рус. мед. журн. 2001; 9: 352–3. / Karpov Yu.A., Sorokin E.V. Statiny, endoteliy i serdechno-sosudisty risk. Rus. med. zhurn. 2001; 9: 352–3. [in Russian]
7. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 7 (6); Прил. 2. / Rekomendatsii ekspertov VNOK po diagnostike i lecheniyu MS (2-y peresmotr). Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2009; 7 (6); Pril. 2. [in Russian]
8. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in metabolic syndrome: vascular pathophysiology. Int J Hypertens 2013; 2013. doi: 10.1155/2013/230868. Epub 2013 Mar 20.
9. Morise T, Takeuchi Y, Kawano M et al. Increased plasma levels of immunoreactive endothelin and von Willebrand factor in NIDDM patients. Diabetes Care 1995; 18 (1): 87–9.
10. Da Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Hall JE. Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension. Hypertension 2004; 43 (2): 383–7.
11. Graziani F, Biasucci LM, Cialdella P et al. Thromboxane production in morbidly obese subjects. Am J Cardiol 2011; 107 (11): 1656–61.
12. Van Harmelen V, Eriksson A, Åström G et al. Vascular peptide endothelin-1 links fat accumulation with alterations of visceral adipocyte lipolysis. Diabetes 2008; 57 (2): 378–86.
13. Tessari P, Cecchetti D, Artusi C et al. Roles of insulin, age, and asymmetric dimethylarginine, on nitric oxide synthesis in vivo. Diabetes 2013; Mar 8.
14. Caimi G, Hopps E, Montana M et al. Evaluation of nitric oxide metabolites in a group of subjects with metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr 2012; 6 (3): 132–5.
15. Куршаков А.А. Инсулинорезистентность и оксид азота на ранней стадии метаболического синдрома. Вестн. Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И.Мечникова. 2009; 2/1 (31): 125–9. / Kurshakov A.A. Insulinorezistentnost' i oksid azota na ranney stadii metabolicheskogo sindroma. Vestn. Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii im. I.I.Mechnikova. 2009; 2/1 (31): 125–9. [in Russian]
16. Siervo M, Bluck LJ. In vivo nitric oxide synthesis, insulin sensitivity, and asymmetric dimethylarginine in obese subjects without and with metabolic syndrome. Metabolism 2012; 61 (5): 680–8.
17. Hink U, Li H, Mollnau H et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Circulation Research 2001; 88: e14.
18. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 2001; 9: 2226. / Shestakova M.V. Disfunktsiya endoteliya – prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma? RMZh. 2001; 9: 2226. [in Russian]
19. Чазова И.Е., Мычка В.В. Влияние гиполлипидемической терапии на инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2004; 1: 16–8. / Chazova I.E., Mychka V.B. Vliyaniye gipolipidemicheskoy terapii na insulinorezistentnost' u patsientov s metabolicheskim sindromom. Systemic Hypertension. 2004; 1: 16–8. [in Russian]
20. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. При всем богатстве выбора другой альтернативы нет. Исследование ЭТНА Плюс. Системные гипертензии. 2007; 2: 36–9. / Chazova I.E., Ratova L.G. Pri vsem bogatstve vybora drugoy al'ternativy net. Issledovanie ETNA Plus. Systemic Hypertension. 2007; 2: 36–9. [in Russian]
21. Batova S, DeWever J, Godfraind T et al. The calcium channel blocker amlodipine promotes the unclamping of eNOS from caveolin in endothelial cells. Cardiovasc Res 2006; 71 (3): 478–85.
22. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19 (8): 1379–86.
23. Rashidi B, Mohammadi M, Mirzaei F et al. Amlodipine treatment decreases plasma and carotid artery tissue levels of endothelin-1 in atherosclerotic rabbits. Pathophysiology 2011; 18 (2): 137–42.
24. Kara-Perz H, Kosicka T, Perz S. Is hypotensive effectiveness of amlodipine therapy in smokers connected with endothelin-1 (ET-1) concentration? Przegl Lek 2007; 64 (10): 703–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Блинова Наталья Владимировна – лаб.-исследователь отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru

Масенко Валерий Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, рук. отд. гипертензии, дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК