

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

Н.В.Блинова<sup>✉</sup>, 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, atorвастатином 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 гипертонией и дислипидемией, которые были рандомизированы на 3 группы лечения: монотерапия амлодипином, монотерапия atorвастатином, комбинированная терапия амлодипином и atorвастатином. До и через 24 нед лечения всем пациентам проводились измерение офисного артериального давления, суточное мониторирование артериального давления и определение уровня тромбоксана B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>), 6-кето-простагландина F<sub>1α</sub> (6-кето-ПГФ1α), эндотелина-1, метаболитов оксида азота (NO).

**Результаты.** Использование atorвастатина 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 TxB<sub>2</sub> и 6-кето-ПГФ1α плазмы крови. Монотерапия atorвастатином также сопровождалась достоверным снижением исходно повышенных уровней TxB<sub>2</sub>, 6-кето-ПГФ1α, а также значимым повышением уровня метаболита NO. Комбинированная терапия амлодипином и atorвастатином привела к достоверному снижению уровня вазоконстрикторов (эндотелина-1 и TxB<sub>2</sub>) 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 гипертонией 1-й степени.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, амлодипин, atorвастатин.

✉nat-cardio1@yandex.ru

**Для цитирования:** Блинова Н.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. Влияние амлодипина и atorвастатина 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<sup>✉</sup>, 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 B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>) and 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> (6-keto-PGF1α) 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 TxB<sub>2</sub> and 6-keto-PGF1α levels. There was a significant reduction of TxB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF1α levels and increase of NO metabolite in atorvastatin group. Treatment with combination of amlodipine and atorvastatin was characterized by significant decrease of TxB<sub>2</sub> 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 биологических 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: вазодилататоров – оксид азота (NO), натрийуретический пептид С, простаглицлин, брадикинин, и вазоконстрикторов – эндотелин-1, ангиотензин II, простагландин (ПГ) F<sub>2</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub> [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 гиполлипидемической 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 сочетанном применении 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, гиполлипидемической терапии, а также терапии, направленной на снижение массы тела.

Критериями исключения были инсульт любой этиологии в анамнезе, тяжелая АГ, АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, феохромоцитомы, 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; нарушения 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 В<sub>2</sub> (TxV<sub>2</sub>) и 6-кето-ПГФ<sub>1</sub>α 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 (NO<sub>2</sub>) и нитратов (NO<sub>3</sub>) 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 TxV<sub>2</sub>, эндотелина-1, 6-кето-ПГФ<sub>1</sub> 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/м<sup>2</sup>, среднее значение окружности талии (ОТ) – 76,8±8,2 см, средний уровень клинического САД (САД<sub>кл.</sub>) – 119,5±6,7 мм рт. ст., средний уровень клинического ДАД (ДАД<sub>кл.</sub>) – 73,9±5,4 мм рт. ст. Участникам данной группы проводилось определение уровня TxV<sub>2</sub>, эндотелина-1, 6-кето-ПГФ<sub>1</sub> и метаболитов NO в сыворотке крови. Уровень TxV<sub>2</sub> составил 398,68 (306,93; 636,67) пг/мл, уровень эндотелина-1 – 0,51 (0,08; 1,35) фмоль/л, уровень 6-кето-ПГФ<sub>1</sub> – 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  $\chi^2$  (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. ( $p < 0,0001$ ) соответственно, 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, но 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 TxB<sub>2</sub> и 6-кето-ПГФ<sub>1 $\alpha$</sub>  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 TxB<sub>2</sub> – 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 <sub>2</sub>	0,37**	0,3*	0,25*	0,27*	0,31*	0,26*
6-кето-ПГФ <sub>1α</sub>	–	–	–	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<sub>1α</sub> – 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 TxB<sub>2</sub> – 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 TxB<sub>2</sub> > 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа) – у 18 (90%) пациентов, повышение уровня 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> > 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 TxB<sub>2</sub> плазмы крови ( $p < 0,01$ ) и 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> ( $p < 0,05$ ). Оба показателя достигли уровня нормальных значений, концентрация TxB<sub>2</sub> в целом по группе достоверно была ниже группы контроля ( $p < 0,05$ ). При индивидуальном анализе у 5 (25%) пациентов после терапии амлодипином уровень TxB<sub>2</sub> 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, TxB<sub>2</sub>) и 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> 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 TxB<sub>2</sub> 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<sub>1α</sub> 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 TxB<sub>2</sub> с 766,2 (593,95; 858,46) до 220,97 (143,51; 605,74) пг/мл ( $p < 0,001$ ), 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> – 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 TxB<sub>2</sub> > 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 TxB<sub>2</sub> > 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа) – у 18 пациентов (90%), повышение уровня 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> > 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 TxB<sub>2</sub> 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<sub>1α</sub> 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 вазодилатора NO в исследуемой группе существенно не отличался от группы контроля, а концентрация 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> 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 TxB<sub>2</sub> 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 вазодилаторов 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 вазодилаторов 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 вазодилаторов, 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 вазодилаторов 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<sub>1α</sub>, очевидно, является также компенсаторным механизмом, направленным на усиление вазодилатации в ответ на высокие уровни вазоконстрикторов – эндотелина-1 и ТхВ<sub>2</sub>.

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 ТхВ<sub>2</sub> 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 вазодилаторов – концентрация метаболита NO значимо повысилась, а уровень исходно повышенного 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> 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 ТхВ<sub>2</sub>, динамика последнего достигла статистической достоверности. На фоне нормализации уровня вазоконстрикторов отмечалось снижение исходно высокого уровня 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>. 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



Надежный  
путь к цели

Регистрационный номер: «Гарант Медика Групп», 2012-17/023

Регистрационный номер: «Гарант Медика Групп», 2012-17/023

# АТОРИС®

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг аторвастатин

## Показания к применению:

1. Гиперлипидемия 2. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений 3. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС.

## Способ применения и дозы:

Аторис принимается один раз в сутки, независимо от приема пищи, в одно и то же время.

Начальная доза - 10 мг, максимальная доза - 80 мг.

**Форма отпуска:** по рецепту врача.

**Упаковка:** 10 мг и 20 мг по 30 и 90 таблеток;  
30 мг и 40 мг по 30 таблеток.

Информация предназначена для медицинских  
и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»  
123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская,  
д. 13, стр. 41, этаж 5, стр. 43, этаж 6  
Тел.: (495) 981-10-95. Факс (495) 981-10-91, www.krka.ru

 KRKA

достоверным снижением уровня вазоконстрикторов – ТхВ<sub>2</sub> и эндотелина-1, снижением исходно повышенной концентрации 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>, 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 прогрессирувания 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. Metabolicheskiy 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 vrachev 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, endotelii i serdечно-sosudistyiy 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, Cecchet 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 гиполипидемической 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, DeWeyer 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. гипертонии 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. гипертонии, дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК