

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОВАСТАТИНА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Демихова Н.В.

Медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) как отдельное понятие впервые описал J.P. Samus в 1966г. в статье «Подагра, диабет, гиперлипемия: метаболический трисиндром» [1]. В 1967г. исследователи из Падуи заметили частую ассоциацию сахарного диабета (СД) с гиперлипидемией и умеренным ожирением. Reaven G.M. в 1988г. ввел термин “синдром X”, включив в это понятие тканевую инсулинорезистентность с последующей компенсаторной гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и СД II типа; дислиппротеинемию, артериальную гипертензию (АГ) и абдоминальное ожирение [2].

Такой компонент МС, как дислиппротеинемия, служит фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и других заболеваний, обусловленных атеросклерозом [3,4,5], поэтому медикаментозная коррекция этого состояния имеет значение для практической кардиологии.

Согласно современным представлениям необходимым звеном терапии пациентов с ИБС являются ингибиторы ГОМК-редуктазы (статины). Результаты значительного числа многоцентровых исследований в течение последних 15 лет свидетельствует, что регулярное применение статинов приводит к снижению частоты развития инфарктов миокарда и смерти от патологии коронарных сосудов до 40% [6].

По данным пятилетнего наблюдения за более чем 6000 мужчин с гиперхолестеринемией (исследование WOSCOPS), длительная терапия правастатином способствовала снижению риска развития острых коронарных событий на 31%, а общей смертности – на 22% по сравнению с группой плацебо. Результаты Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study свидетельствуют о снижении частоты развития фатальных и нефатальных инфарктов миокарда после 4,8 года приема ловастатина у 6605 человек без клинических проявлений ИБС, имеющих повышенный уровень общего холестерина (ХС).

Центральным механизмом действия и основой клинической эффективности статинов является влияние препаратов на состояние липидного обмена. Установлено, что под их влиянием снижение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) на 25-35% ассоциируется со снижением частоты развития инфарктов миокарда и смерти от патологии коронарных сосудов на 24-37% (National Cholesterol Education Program, 1994). Наряду с влиянием на уровень липидов важным результатом терапии статинами является стабилизация атеросклеротической бляшки, что подтверждается данными ангиографии [7]. По результатам многоцентрового исследования МААС, проведенного с участием 381 пациента, регулярный прием симвастатина в течение двух лет способствовал регрессу атеросклеротических бляшек у 19% обследованных (против 12% в группе плацебо). Результаты исследования MARS (мониторированное исследование атеросклероза) доказали, что ловастатин способен предупреждать и даже вызывать обратную связь, то есть регрессию, атеросклероза коронарных артерий и уменьшать их стенозирование. Установлено также, что ловастатин замедляет прогрессирование каротидного атеросклероза.

В 1997 году впервые были представлены уникальные данные об эффективности ловастатина (мевакор) при первичной профилактике ИБС, исследование AFCAPS, которое является первым большим клиническим исследованием у пациентов без признаков ИБС с мягкой гиперхолестеринемией и пониженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Исследование AFCAPS включало 6605 мужчин (в

возрасте 45-73 лет) и женщин (в возрасте 55-73 лет) с уровнем общего ХС от 4,65 ммоль/л до 6,83 ммоль/л (180-264 мг/дл) и уровнем ХС ЛПВП <1.16 ммоль/л (<45 мг/дл) для мужчин и <1,22 ммоль/л (<47 мг/дл) для женщин. Продолжительность исследования - 5 лет. В результате было установлено, что у пациентов с мягкой гиперхолестеринемией без признаков ИБС прием мевакора позволяет предупредить развитие первого коронарного приступа – снижение риска на 36%, первого инфаркта миокарда - снижение риска на 35%, необходимости реваскуляризации – снижение риска на 33%. Мевакор – единственный препарат класса статинов, который предупреждает развитие нестабильной стенокардии – снижение риска на 34% [8].

При МС следует проводить коррекцию гиперхолестеринемии в том случае, когда она сохраняется, несмотря на коррекцию уровня глюкозы в крови, строгое соблюдение диеты, снижение массы тела. В Скандинавском исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) анализ результатов терапии статинами у 202 больных СД II типа показал снижение на 55% ($p=0,002$) возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Таким образом, на сегодняшний день с позиций доказательной медицины статины являются одной из наиболее эффективных групп препаратов для лечения сосудистой патологии атеросклеротического генеза, а также показаны для коррекции нарушений липидного обмена при МС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Цель работы - изучение влияния длительной терапии препаратом ловастатин (в течение 6 месяцев) на показатели липидного обмена и клиническое течение сопутствующей ИБС у пациентов с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 47 больных с МС и ИБС, в том числе 27 мужчин и 20 женщин, в возрасте от 56 до 82 лет. Длительность заболевания ИБС в среднем составила $13,7 \pm 1,3$ года.

У всех обследуемых был поставлен диагноз «стабильная стенокардия напряжения», причем согласно Канадской классификации 12 пациентов были отнесены к третьему функциональному классу, 35 больных – ко второму.

Для определения функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) и изучения уровня толерантности к физической нагрузке применили тест 6-минутной ходьбы. До начала ходьбы по коридору определяли частоту артериального пульса и артериальное давление (АД). Темп ходьбы был средний. Оценивали пройденное расстояние и объективный статус.

Ловастатин назначали вместе с проводимой базовой терапией внутрь по 20 мг один раз в сутки вечером во время еды. Курс лечения составил 3 недели. При выписке всем пациентам рекомендовали продолжать курс лечения ловастатином в течение года. Каждого больного обследовали до лечения и после 3 недель приема препарата. 38 пациентов (из 47) были приглашены и повторно обследованы через 6 месяцев после выписки, причем каждый подтвердил, что регулярно принимал ловастатин.

При обследовании пациентов каждый раз оценивали объективный статус, проводили антропометрическое обследование, определение АД, электрокардиографию (ЭКГ), клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, креатинин, мочевины), определение уровня глюкозы крови натощак, изучали липидный спектр плазмы крови (общий ХС, ТГ). Определение общего ХС проводили методом Златикс-Зака с использованием наборов фирмы «Simko» (Львов), определение ТГ в сыворотке крови – по методу Флетчера с помощью наборов «Філіст-Діагностика» (Днепропетровск). Уровень глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием наборов реактивов «Глюкоза-АГАТ» (Россия).

МС диагностировали согласно следующим критериям: нарушение толерантности к глюкозе (обнаружено у 27) или СД II типа (у 20); абдоминальное ожирение (АО), если индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$; дислипотеинемия (гипертриглицеридемия и/или гиперхолестеринемия). Определяли следующие антропометрические показатели: массу тела (М, кг), рост (Р, м), ИМТ (кг/м^2), окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см). ИМТ вычисляли по формуле M/P^2 . При ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ отмечали ожирение; АО устанавливали, когда отношение ОТ/ОБ было больше 0,9. В контрольную группу вошли 15 пациентов без клинических проявлений МС. Контрольная группа была сопоставима по полу, возрасту, тяжести и давности ИБС с основной группой. Результаты проведенных исследований обрабатывались методами вариационной статистики. Для оценки достоверности разности использовали критерий *t* Стьюдента и показатель достоверности *p*. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным объективного исследования клинические признаки ХСН I степени согласно классификации NYHA [10] имели место у 35 (74,47%) пациентов, II степени – у 12 (25,53%). В таблице 1 приведены основные данные исследуемой группы по сравнению с контрольной.

Таблица 1 - Клиническая характеристика больных ($M \pm m$)

Показатель	Группа (n=47)	Контроль (n=15)
Мужчины	27	8
Женщины	20	7
Средний возраст, годы	$57,13 \pm 1,61$	$52,1 \pm 1,86$
Длительность ИБС, годы	$13,7 \pm 1,30$	$12,8 \pm 1,67$
ХСН:		
I	35	11
II	12	4
ИМТ, г/м^2	$345,28 \pm 0,29^*$	$239,2 \pm 1,11$
ОТ/ОБ	$0,98 \pm 0,03^*$	$0,74 \pm 0,22$
Глюкоза, ммоль/л	$8,13 \pm 0,39^*$	$5,37 \pm 0,53$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,35 \pm 0,13^{**}$	$5,67 \pm 0,31$
Триглицериды, ммоль/л	$2,12 \pm 0,05^{**}$	$1,91 \pm 0,39$

*Примечание. * - $p < 0,001$, ** - $p < 0,05$ (по сравнению с контрольной группой)*

По данным наших исследований, на протяжении 6 месяцев терапии все 38 пациентов отмечали улучшение самочувствия: повышение физической активности, субъективное уменьшение неприятных ощущений в области сердца, снижение необходимости в приеме нитратов короткого действия. При анализе клинических показателей выявлено, что лечение препаратом ловастатин сопровождалось тенденцией к снижению количества приступов стенокардии за неделю. По данным ЭКГ, нарушений сердечного ритма, проводимости и автоматизма, изменений комплекса QRS, сегмента ST и зубца T не было выявлено, причем после 6 месяцев терапии ловастатином уменьшилась частота выявления очагов ишемии.

Обнаружена тенденция к увеличению переносимости (толерантности) физической нагрузки, что подтверждают результаты теста 6-минутной ходьбы. Ходьбу больные переносили хорошо. В то же время у 2 больных после прохождения 150 м и у 1 – после прохождения 100 м появились умеренная одышка, дискомфорт, неприятные ощущения в груди, после чего ходьбу сразу же прекратили. За 6 минут больные проходили разное расстояние, причем после лечения 8 пациентов прошли на 50 м больше, чем до лечения, а остальные то же самое расстояние в течение 6 минут. Артериальный пульс при проведении теста учащался до лечения у 20 человек, после лечения – у 42, становился реже до лечения – у 11, а после – ни у кого, был без изменений до лечения – у 16, после – у 5. Систолическое АД увеличилось до лечения у 27 больных, после – у 46, уменьшилось до лечения – у 3, после – ни у кого, осталось без изменений до лечения – у 17, после – у 1. Диастолическое АД увеличилось до лечения у 12 больных, после – у 5, уменьшилось до лечения и после – у 2, осталось без изменений до лечения – у 37, после – у 40. То есть после курса лечения у большинства пациентов определилась умеренно выраженная *нормотоническая* реакция на физическую нагрузку, что характеризуется отчетливым повышением систолического АД при небольшом снижении или неизменном диастолическом АД с учащением артериального пульса.

Изложенное выше свидетельствует об улучшении состояния коронарного кровотока, вследствие чего достигнута положительная динамика клинической симптоматики под влиянием ловастатина.

Установлено несколько механизмов действия статинов на состояние коронарного кровотока. Одним из них является влияние на размеры и состояние атеросклеротической бляшки [3]. Кроме того, антиишемическое действие ловастатина определяется, прежде всего, его влиянием на липидный состав плазмы крови. Согласно полученным данным, его влияние на уровень липидов проявилось уже к концу 3-й недели терапии и достигло стабильных показателей у 6-му месяцу лечения. Судя по результатам исследования, терапия ловастатином привела к снижению уровня общего холестерина и триглицеридов (таблица 2).

Таблица 2. Динамика показателей липидного обмена на фоне лечения ловастатином ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (n=47)	Через 3 недели (n=47)	Через 6 месяцев (n=38)
Общий холестерин, ммоль/л	6,347 ± 0,128	5,712 ± 0,126*	5,352 ± 0,126*
Триглицериды, ммоль/л	2,117 ± 0,050	1,951 ± 0,056**	1,744 ± 0,059*
<i>Примечание. Различия статистически достоверны при $p < 0,001$*, $p < 0,05$** (по сравнению с показателями до лечения)</i>			

Как свидетельствуют полученные данные, отмечена достоверная динамика показателей липидного обмена во время лечения препаратом ловастатин. Так, уровень общего холестерина снизился с 6,347±0,128 ммоль/л до 5,712±0,126 ммоль/л через 3 недели терапии ($p < 0,001$), а через 6 месяцев – до 5,352±0,126 ммоль/л ($p < 0,001$), что составляет уменьшение на 15,74% по сравнению с исходным значением; уровень триглицеридов с 2,117±0,050 ммоль/л 1,951 ± 0,056 ммоль/л через 3 недели лечения ($p < 0,05$), а через 6 месяцев – до 1,744 ± ±0,059 ммоль/л ($p < 0,001$), то есть уменьшился на 17,92%, что подтверждает правильный выбор ловастатина для лечения больных с ИБС в сочетании с МС, коррекции дислипидемии и предупреждения прогрессирования ХСН у наших пациентов.

Наряду с непосредственным влиянием на липидный состав крови и состояние атеросклеротических бляшек, важный вклад в развитие антиишемического эффекта статинов вносит влияние на функциональное состояние эндотелия. При этом основным механизмом эндотелийпротекторного эффекта статинов является нормализация уровня липидов плазмы крови [11]. Поскольку избыток ЛПНП оказывает повреждающее влияние на эндотелий сосудов путем взаимодействия ЛП с рецепторным аппаратом эндотелиоцитов, угнетения активности конститутивной эндотелиальной NO-синтазы, активации свободнорадикального окисления, нормализация липидного обмена нивелирует указанные токсические эффекты и способствует нормализации функционального состояния эндотелия.

При лечении ловастатином оценивали развитие побочных эффектов, влияние препарата на биохимические показатели и форменные элементы крови. У 4 пациентов отмечены побочные явления: сухость во рту и появление болей в животе. При анализе лабораторных показателей крови не выявлено изменений содержания билирубина, креатинина, мочевины, гемоглобина, СОЭ, эритроцитов, лейкоцитов. Клиническая переносимость ловастатина была удовлетворительной. Побочных эффектов и осложнений при длительном приеме препарата практически не отмечалось.

ВЫВОДЫ

1 Проведенное исследование показало, что длительный курс лечения ловастатином в течение 6 месяцев у больных с ИБС в сочетании с ХСН и МС сопровождается достоверным снижением уровня общего холестерина (на 15,74%) и триглицеридов крови (на 17,92%).

2 Ловастатин оказывает антиишемический эффект у пациентов с ИБС в сочетании с МС, который обусловлен непосредственным влиянием на состояние липидного обмена, а также эндотелийпротекторным эффектом.

3 После терапии ловастатином в дозе 20 мг один раз в сутки даже в течение 3 недель отмечена тенденция к снижению количества приступов стенокардии и к повышению толерантности к физической нагрузке у больных с ИБС в сочетании с ХСН и МС; при проведении теста 6-минутной ходьбы отмечено преобладание нормотонической реакции после лечения по сравнению с результатами до лечения.

4 Ловастатин хорошо переносят больные ИБС в сочетании с МС и сопутствующей ХСН, он практически не вызывает побочных явлений и осложнений. Полученные данные доказывают необходимость включения статинов в терапию хронической сердечной недостаточности у больных с ИБС и метаболическим синдромом, а также дальнейшего изучения механизмов действия статинов, а именно подробного объяснения их эндотелийпротекторного действия.

SUMMARY

The paper presents the effects of long-term (during 6 month) treatment with lovastatin on plasma lipids composition clinical course of ischaemic heart disease (IHD) in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome (MS). Forty seven IHD patients with stable angina pectoris, functional class II-III, and MS, were investigated. The results obtained show that lovastatin improved the coronary flow in people with IHD and MS. The anti-ischaemic effect of drug was determined hypolipidemic effect and protective influence of lovastatin on state of endothelium. Lovastatin has not harmful supplementary effects.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боднар П.М., Кононенко Л.О., Михальчишин Г.П., Кононенко В.О. Метаболічний синдром (огляд літератури) // Журн. АМН України. – 2000.- Т.6, №4.- С.677-685.
2. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Косматова О.В. и др. Перспективы коррекции проявлений метаболического синдрома: влияние сочетанной гипотензивной и гиполипидемической терапии на уровень суммарного коронарного риска и тканевую инсулинорезистентность // Кардиология.-2003.-№3.-С.13-19.
3. Solfrizzi V., Panza F., Colacicco A.M. Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol in patients >65 years of age // Amer. J. Cardiol. -2002.-Vol. 89, № 1.-P.825-829.
4. Bertoli A., Daniele N., Ceccobelli M. et al. Lipid profile, BMI, body fat distribution, and aerobic fitness in men with metabolic syndrome // Acta Diabetol.-2001.-№ 38.-P.130-133.
5. Потеряева О.Н., Панин Л.Е., Шевкопляс О.П. и др. Липопротеины сыворотки крови при сахарном диабете II типа // Проблемы эндокринологии.-2003.-Т.49, №4.-С.4-8.

6. Koh K. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability // Cardiovasc. Res.-2000.-№ 47.-P.648-657.
7. Waters D., Higginson L., Gladstone P. Effects of mono-therapy with an HMG CoA-reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial // Circulation.-1994.- № 89.-P.959-968.
8. Мала Л.Т., Целуйко В.Й., Чернишов В.А. Статини в первинній та вторинній профілактиці атеросклерозу та його ускладнень / Метод. рекомендації.-Харків.-1998.-40с.
9. Crespin S.R. What does the future hold for diabetic dyslipidaemia? // Acta Diabetol.-2001.-№ 38.-P.21-26.
10. Bella J.N., Palmieri V., Kitzman D.W., Liu J.E. et al. Gender difference in diastolic function in hypertension // Amer. J. Cardiol.- 2002.- Vol. 89, № 1.-P.1052-1056.
11. Lefter A., Scalia R., Lefter D. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease // Cardiovasc. Res.-2000.-№ 49.-P.281-287.

Поступила в редакцію 14 сентября 2004г.