

Эффекты медикаментозного лечения разных типов дислипотеидемий при метаболическом синдроме

Н.В. Перова, О.В. Косматова, М.Н. Мамедов, И.Е. Петриченко, Р.Г. Оганов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР России.
Москва, Россия

Drug treatment of various dyslipidemia types in metabolic syndrome

N.V. Perova, O.V. Kosmatova, M.N. Mamedov, I.E. Petrichenko, R.G. Oganov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Moscow, Russia.

Цель исследования. Изучить специфику действия статинов в низких дозах и микронизированного фенофибрат в сочетании с антигипертензивными препаратами на липиды и суммарный коронарный риск (СКР) в зависимости от различных дислипотеидемий (ДЛП), сопряженных с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 55 больных с МС, которые были распределены в 3 группы комбинированного 8-недельного лечения гиполипидемическим и антигипертензивным препаратами: 1 группа (n=17) симvastатин + атенолол; 2 группа (n=17) аторvastатин + периндоприл; 3 группа (n=21) микронизированный фенофибрат + атенолол.

Результаты. При исходно повышенном содержании триглицеридов (ТГ) ≥ 180 мг/дл, во всех трех группах значительно снизились их уровни: при назначении симvastатина на 30% ($p < 0,05$), аторvastатина на 33% ($p < 0,01$), фенофибрат на 51% ($p < 0,001$), а также холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП): на 34%, 43% ($p < 0,01$) и 14% ($p < 0,05$) соответственно. При исходной величине ТГ < 180 мг/дл достоверно не изменялись ТГ во всех группах, в том числе и при лечении фенофибратом. Содержание ХС ЛНП снизилось в трех группах: на 38%, 41% ($p < 0,01$) и 26% ($p < 0,05$) соответственно. У больных с повышенными ТГ, концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) повысилась лишь в двух группах: при лечении симvastатином на 17% ($p < 0,01$) и микронизированным фенофибратом на 13% ($p < 0,001$). При исходно низких ТГ, сопряженных с более высокими значениями ХС ЛВП, уровень ХС ЛВП не изменился во всех группах. При исходном сниженном значении ХС ЛВП ≤ 39 мг/дл, достоверное его повышение наблюдалось в двух группах: при лечении симvastатином на 22% ($p < 0,01$) и микронизированным фенофибратом на 27% ($p < 0,001$). При нормальной исходной величине ХС ЛВП > 39 мг/дл, ХС ЛВП повысился лишь при назначении микронизированного фенофибрат на 16% ($p < 0,05$). Во всех группах комбинированного лечения систолическое и диастолическое артериальное давление понизились. Комбинированная терапия позволила значительно уменьшить СКР: в группах с исходно высокими ТГ, при лечении симvastатином Δ % СКР составил 7,0% ($p < 0,001$), аторvastатином 5,9% ($p < 0,01$), фенофибратом 1,7% ($p < 0,01$). В группах с низкими ТГ при назначении симvastатина Δ % СКР составил 3,3%, аторvastатина 2,3% ($p < 0,01$), микронизированного фенофибрат 0,6% (с тенденцией к достоверности).

Выводы. Целесообразно для снижения СКР у больных с МС использовать комбинированную гиполипидемическую (статины или фибраты) и антигипертензивную (бета-адреноблокаторы или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) терапию, которая должна быть дифференцированной в зависимости от типа ДЛП. При высоких уровнях ТГ и низком ХС ЛВП достоверное повышение ХС ЛВП достигается при применении симvastатина и фенофибрат, но не аторvastатина.

Ключевые слова: Метаболический синдром, дислипотеидемии, артериальная гипертензия, гиполипидемические препараты, антигипертензивное лечение, суммарный коронарный риск.

Aim. To study specific effects of low-dose statins and micronised fenofibrate, combined with antihypertensive drugs, on lipid profile and total coronary risk (TCR), according to various manifestations of dyslipoproteinemia (DLP) in metabolic syndrome (MS).

© Коллектив авторов, 2004

101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Тел./факс: (095) 923 27 74

e-mail: oganov@online.ru

Material and methods. Fifty-five patients with MS were divided into three groups, receiving 8-week combined lipid-lowering and antihypertensive therapy: Group 1 (n=17) – simvastatin + atenolol; Group 2 (n=17) – atorvastatin + perindopril; Group 3 (n=21) – micronised fenofibrate + atenolol.

Results. Initially elevated triglyceride (TG) level (≥ 180 mg/dl) significantly lowered in all three groups: simvastatin reduced it by 30% ($p < 0.05$), atorvastatin – by 33% ($p < 0.01$), and fenofibrate – by 51% ($p < 0.001$). Low-density lipoprotein (LDL-C) cholesterol level also decreased – by 34%, 43% ($p < 0.01$), and 14% ($p < 0.05$), respectively. With baseline TG level < 180 mg/dl, TG concentration remained stable in all three groups, even during fenofibrate treatment; LDL-C concentration lowered by 38%, 41% ($p < 0.01$), and 26% ($p < 0.05$), respectively. In patients with initially high TG concentration, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level increased only in two groups – during simvastatin (+17%; $p < 0.01$) and micronised fenofibrate treatment (+13%; $p < 0.001$). Higher concentration of HDL-C at baseline, associated with low TG level, did not change in all three groups. Lower initial concentration of HDL-C (≤ 39 mg/dl) increased significantly in simvastatin group (+22%; $p < 0.01$) and micronised fenofibrate group (+27%; $p < 0.001$). Normal initial level of HDL-C (> 39 mg/dl) rose in micronised fenofibrate group only (+16%; $p < 0.05$). Systolic and diastolic blood pressure decreased in all groups of combined therapy. TCR rates diminished, too: in patients with initially high TG levels, treatment with simvastatin, atorvastatin, or fenofibrate was associated with TCR decrease by 7.0% ($p < 0.001$), 5.9% ($p < 0.01$), and 1.7% ($p < 0.01$), respectively. In patients with initially low TG level, these figures were 3.3%, 2.3% ($p < 0.01$), and 0.6% (borderline significance), respectively.

Conclusion. To reduce TCR in MS patients, it is rational to use combined lipid-lowering (statins, fibrates) and antihypertensive (beta-adrenoblockers, ACE inhibitors) therapy, that should be adapted to DSL type. With high TG / low HDL-C levels at baseline, simvastatin and fenofibrate, but not atorvastatin, significantly increased HDL-C concentration.

Key words: Metabolic syndrome, dyslipoproteinemia, arterial hypertension, lipid-lowering agents, antihypertensive therapy, total coronary risk.

В последнее время при анализе патогенеза коронарной болезни сердца (КБС) большое внимание уделяется метаболическому синдрому (МС), который представляет собой сочетание основных факторов риска (ФР) заболеваний, связанных с атеросклерозом: дислипотеидемии (ДЛП), артериальной гипертензии (АГ), абдоминального ожирения (АО) и нарушения углеводного обмена, которое может быть манифестировано сахарным диабетом 2 типа (СД-2), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и другими проявлениями инсулинорезистентности (ИР). Опубликованные данные [1,2] свидетельствуют о том, что МС существенно ускоряет развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь потому, что каждый из его компонентов сам по себе является атерогенным, а их сочетание у одного человека обуславливает чрезвычайно высокий уровень суммарного коронарного риска (СКР). Исходя из этого, необходима разработка подходов к адекватной коррекции основных модифицируемых компонентов МС, и в первую очередь ДЛП и АГ.

Принято считать, что у больных с МС нарушения липидного обмена в основном проявляются в виде повышенного содержания триглицеридов (ТГ) и сниженного уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [3]. Однако зарубежные [4] и отечественные

авторы отмечают, что ДЛП у пациентов с МС может быть также выражена изолированной гиперхолестеринемией (ГХС). В предыдущем исследовании селективной выборки москвичей с МС авторы обнаружили, что ДЛП представлена в большинстве случаев в виде комбинированной гиперлипидемии (ГЛП), а у 25% пациентов – в виде изолированной ГХС без повышенного уровня ТГ [5]; высота уровней липидов при МС значительно варьировала.

Известно, что фибраты отличаются более выраженным действием на содержание ТГ, а статины – на общий ХС (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Одновременно показано, что отдельные представители из группы статинов снижают ТГ при их изначально высоких концентрациях, а повышение ХС ЛВП наблюдается при исходно низком содержании.

В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение специфики действия наиболее часто употребляемых препаратов статинов в низкой терапевтической дозе и микро-низированного фенофибрат в сочетании с антигипертензивными препаратами на уровень липидов и СКР в зависимости от различных типов ДЛП, сопряженных с МС.

Задачи исследования – оценить эффективность назначения широко распространенных в клинической практике гиполипидемичес-

ких препаратов из групп статинов: симвастатин, аторвастатин, и фибратов — микронизированный фенофибрат, в сочетании с антигипертензивными средствами из классов бета-адреноблокаторов (атенолол) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) — периндоприл, а именно:

- ✓ выяснить, как проявляется гиполипидемический эффект статинов и фибратов в комбинации с антигипертензивными препаратами у больных с МС, сопряженным и не сопряженным с повышенным уровнем ТГ;
- ✓ изучить зависимость изменений ХС ЛВП от его исходного уровня при назначении низких доз симвастатина и аторвастатина, а также обычных доз микронизированного фенофибрата при их комбинации с антигипертензивными средствами;
- ✓ проследить за изменением СКР при комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии у лиц с МС и II А и II В типом ГЛП.

Материал и методы

В исследование включены 55 больных с МС, 23 мужчины и 32 женщины 40-59 лет, ранее проходивших обследование в ГНИЦ ПМ.

Критерием включения в исследование служило наличие хотя бы трех из пяти компонентов МС:

- ✓ ДЛП — при уровне ОХС > 250 мг/дл (6,5 ммоль/л) и/или уровне ТГ > 180 мг/дл (2,0 ммоль/л) в плазме крови [1];
- ✓ мягкая и умеренная АГ (по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 г): диастолическое артериальное давление (ДАД) 90-109 мм рт.ст. и/или систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. [6];
- ✓ Абдоминальное ожирение (АО) — при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² и отношении окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) $\geq 0,9$ у мужчин и $\geq 0,8$ у женщин [7];
- ✓ ИР, установленная по наличию одного или нескольких из следующих показателей:
 - ⇒ базальная гиперинсулинемия (ГИ) — уровень инсулина натощак ≥ 22 мкЕд/мл (8), и/или уровень глюкозы плазмы крови $\geq 6,0$ ммоль/л (110 мг/дл) [2];
 - ⇒ отношение концентраций глюкозы (мг/дл) и инсулина (мкЕд/мл) в сыворотке крови натощак $< 6,0$ [9];
 - ⇒ отношение уровней глюкозы (мг/дл) и инсулина (мкЕд/мл) $< 6,0$ через 2 часа после пероральной нагрузки 75 г глюкозы [7,10];
 - ⇒ НТГ — содержание глюкозы в сыворотке венозной крови до 120 мг/дл натощак и 140-200 мг/дл через 2 часа после пероральной глюкозной нагрузки.

Критериями исключения из исследования служили: СД-1 и СД-2; болезни щитовидной железы; хронические заболевания печени и почек; тяжелые нарушения ритма и проводимости; нарушение мозгового кровообращения; хроническая сердечная недостаточность II-III ст.; онкологические заболевания.

Схема исследования

Случайным образом были составлены группы больных для назначения комбинаций гиполипидемических и антигипертензивных препаратов: 1 группа (n=17) — симвастатин 10 мг/сут (Зокор®, Мерк Шарп и Доум Идеа, Инк. Швейцария, США) + ателолол в дозе 50 мг/сут (Ателолол, Нортон, Хелф Кэр ЛТД, Великобритания); 2 группа (n=17) — аторвастатин в дозе 10 мг/сут (Липримар®, Пфайзер Интернэшнл Инк., США) + периндоприл в дозе 4 мг/сут (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция); 3 группа (n=21) — микронизированный фенофибрат в дозе 200 мг/сут (Липантил 200 М, Лаборатории Фурнье СА, Франция) + ателолол в дозе 50 мг/сут.

Все ранее назначенные гиполипидемические препараты были отменены за 1 месяц, а антигипертензивные — за 2 недели до начала лечения. В начале исследования (точка 0) все пациенты прошли физикальное и антропометрическое обследование с определением роста, веса, ИМТ, который рассчитывали как отношение МТ в кг к росту в м², измерением ОТ и ОБ, расчетом ОТ/ОБ; 2-кратным измерением АД в покое сидя. В сыворотке крови определяли уровни липидов: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, аполипопротеинов (апо) В и АІ. При выполнении теста толерантности к углеводам: в сыворотке крови определяли концентрации глюкозы и инсулина, рассчитывали отношение глюкоза/инсулин натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки 75 г глюкозы. В точке 0 была проведена стратификация пациентов по уровню ТГ ≥ 180 мг/дл и ТГ < 180 мг/дл. Затем больным случайным образом назначалась одна из трех комбинаций гиполипидемического и антигипертензивного препаратов.

Все пациенты получали комбинированное гиполипидемическое и антигипертензивное лечение в течение 8 недель. После этого, в точке + 8, были проведены повторные исследования, аналогичные таковым в точке 0.

При оценке содержания ОХС и ТГ (мг/дл) в сыворотке крови использовали ферментные наборы фирмы “Human” (Германия) на автоанализаторе “Aigone-200” (США), уровни ХС ЛВП в мг/дл — тем же методом после осаждения из сыворотки ХС ЛНП и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) фосфовольфрамом Na с MgCl₂ [11,12]. Уровень ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald WT, et al. 1972:

$\text{ХС ЛНП (в мг/дл)} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/5 + \text{ХС ЛВП})$ [13]. Содержание апо АІ и В в сыворотке крови определяли методом иммунонефелометрии на автоанализаторе “Behring Nephelometer Analyser” (Германия) с применением анти-сывороток и контрольно-калибровочного материала той же фирмы [14,15]. Содержание глюкозы в венозной крови — глюкозооксидазным методом на глюкометре “Эксан-Г”. Уровень иммунореактивного инсулина в плазме крови оценивали с использованием стандартных радиоиммунологических наборов Института биохимии АН Белоруссии “Рио-Инс-ПГ-125” [16].

Для оценки среднего уровня СКР (в %), в расчете на ближайшие 10 лет была использована схема измерения индивидуального общего риска клинических проявлений ИБС, составленная по данным Фремингемского исследования для использования в первичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) по варианту, предложенному Американской ассоциацией сердца [17].

Результаты статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ “Statistica”, пятая версия для Microsoft Windows 95. Достоверность различия для

оценки анализируемых параметров на фоне медикаментозной коррекции, рассчитывали по методу Вилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Достоверность различий между группами анализировали по парному критерию Стьюдента.

Результаты исследования

Исходно средний уровень ИМТ находился в диапазоне 31,2-33,2 кг/м², отношение ОТ/ОБ — 0,92-0,94, отношение глюкоза (мг/дл)/инсулин (мкЕд/мл) после углеводной нагрузки — в пределах 3,9-4,4.

При исходно повышенном содержании ТГ ≥ 180 мг/дл (ІІБ тип ГЛП), во всех трех группах лечения произошло значительное и

достоверное снижение уровня ТГ (таблица 1): при назначении симвастатина (1 группа) на 30% ($p<0,05$); аторвастатина (2 группа) на 33% ($p<0,01$), фенофибрата (3 группа) на 51% ($p<0,001$). В группах с повышенным содержанием ТГ наблюдалось уменьшение концентрации ХС ЛНП: в 1 группе на 34%, 2 — на 43% (в обоих случаях $p<0,01$), 3 — на 14% ($p<0,05$), снижение уровня апо В на 32%, 35% и 33% соответственно, и аполипопротеинового индекса атерогенности (апо В/апо АІ) на 28%, 37% и 32% соответственно. Во всех случаях $p<0,05$.

При исходных ТГ < 180 мг/дл (ІІ А тип ГЛП) не отмечено достоверного изменения

Таблица 1

Изменения уровня в сыворотке крови липидов и апобелков липопротеинов (в мг/дл) в зависимости от исходной концентрации ТГ у больных с МС при лечении различными комбинациями гиполипидемических и антигипертензивных препаратов ($M \pm m$)

Исследуемые параметры (мг/дл)	Группы	ТГ ≥ 180 мг/дл		ТГ < 180 мг/дл	
		Точка 0 (исходная)	Точка + 8 (после лечения)	Точка 0 (исходная)	Точка + 8 (после лечения)
ТГ	1. Симвастатин + ателолол	242 $\pm$ 7,5	169 $\pm$ 16,2*	124 $\pm$ 10,1	115 $\pm$ 14,6
	2. Аторвастатин + периндоприл	321 $\pm$ 34,1	216 $\pm$ 22,6**	118 $\pm$ 6,9	123 $\pm$ 8,8
	3. Фенофибрат + ателолол	296 $\pm$ 22,6	144 $\pm$ 11,7***	158 $\pm$ 4,9	138 $\pm$ 8,5
ХС ЛНП	1. Симвастатин + ателолол	196 $\pm$ 12	129 $\pm$ 10,7**	188 $\pm$ 8,1	117 $\pm$ 12,3**
	2. Аторвастатин + периндоприл	177 $\pm$ 9,1	100 $\pm$ 8,6**	179 $\pm$ 5,6	106 $\pm$ 5,7**
	3. Фенофибрат + ателолол	151 $\pm$ 8,4	130 $\pm$ 7,6*	170 $\pm$ 17,9	126 $\pm$ 13,3*
ХС ЛВП	1. Симвастатин + ателолол	29 $\pm$ 8,4	34 $\pm$ 2,1**	42 $\pm$ 1,0	41 $\pm$ 2,0
	2. Аторвастатин + периндоприл	40 $\pm$ 3,9	42 $\pm$ 3,0	44 $\pm$ 1,4	47 $\pm$ 2,5
	3. Фенофибрат + ателолол	38 $\pm$ 1,5	43 $\pm$ 2,2***	37 $\pm$ 2,0	42 $\pm$ 2,6
апо В	1. Симвастатин + ателолол	195 $\pm$ 5,9	132 $\pm$ 9,4*	165 $\pm$ 3,5	122 $\pm$ 3,1 т
	2. Аторвастатин + периндоприл	187 $\pm$ 6,7	115 $\pm$ 8,6*	138 $\pm$ 3,09	86 $\pm$ 3,0*
	3. Фенофибрат + ателолол	182 $\pm$ 4,7	122 $\pm$ 6,9*	177 $\pm$ 8,5	129 $\pm$ 19,5 т
апоВ/апо АІ	1. Симвастатин + ателолол	1,3 $\pm$ 0,06	0,94 $\pm$ 0,07*	1,18 $\pm$ 0,05	0,91 $\pm$ 0,02
	2. Аторвастатин + периндоприл	1,19 $\pm$ 0,05	0,75 $\pm$ 0,05*	0,92 $\pm$ 0,04	0,60 $\pm$ 0,04
	3. Фенофибрат + ателолол	1,3 $\pm$ 0,05	0,88 $\pm$ 0,07*	1,3 $\pm$ 0,2	0,86 $\pm$ 1,2

Примечание: достоверность изменений по парному критерию Вилкоксона, по сравнению с точкой 0 (исходной), обозначена: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$; т — $p<0,1$.

Таблица 2

Изменения содержания ХС ЛВП в сыворотке крови (мг/дл) в зависимости от исходного уровня ХС ЛВП у больных с МС при лечении различными комбинациями гиполипидемических и антигипертензивных препаратов ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группы	ХС ЛВП ≤ 39 мг/дл		ХС ЛВП > 39 мг/дл	
		Точка 0 (исходная)	Точка + 8 (после лечения)	Точка 0 (исходная)	Точка + 8 (после лечения)
ХС ЛВП	1. Симвастатин + ателолол	27 $\pm$ 10,5	33 $\pm$ 3,5**	41 $\pm$ 1,0	42 $\pm$ 2,0
	2. Аторвастатин + периндоприл	34 $\pm$ 2,1	37 $\pm$ 0,8	50 $\pm$ 1,8	47 $\pm$ 1,9
	3. Фенофибрат + ателолол	33 $\pm$ 0,9	42 $\pm$ 2,4***	44 $\pm$ 1,0	51 $\pm$ 3,3*

Примечание: достоверность изменений по парному критерию Вилкоксона, по сравнению с точкой 0 (исходной), обозначена: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

уровня ТГ во всех группах, в т.ч. и при лечении фенофибратом. ХС ЛВП снизились во всех трех группах: на 38%, 41% ($p < 0,01$) и 26% ($p < 0,05$) соответственно. Снижение апо В наблюдалось во всех группах: на 38% ($p < 0,05$) во 2 группе; тенденция к достоверности ($p < 0,1$) в 1 и 3 группах. Соотношение апо В/апо АI не изменилось во всех случаях.

Поскольку содержание ХС ЛВП, как правило, обратно коррелирует с концентрацией ТГ, целесообразно понять, как зависят изменения уровня ХС ЛВП при комбинированной гиполипидемической и антигипертензивной терапии от исходно различной концентрации ТГ. При исходном уровне ТГ ≥ 180 мг/дл, ХС ЛВП повысился лишь в двух группах: при лечении симвастатином на 17% ($p < 0,01$) и микронизированным фенофибратом на 13% ($p < 0,001$); при назначении аторвастатина он не изменился. При начальном содержании ТГ < 180 мг/дл, сопряженным с более высокими исходными значениями ХС ЛВП, их уровень не изменился во всех трех группах.

Известно, что при лечении гиполипидемическими препаратами, статинами и фибратами, повышение ХС ЛВП зависит от более низкого его содержания и обычно имеет место при применении высоких доз статинов [18], тогда как при терапии фенофибратом этот показатель может повышаться независимо от его исходной концентрации [19].

В связи с этим была прослежена динамика ХС ЛВП на фоне комбинированной гиполипидемической и антигипертензивной терапии в подгруппах, стратифицированных по уровню ХС ЛВП: ХС ЛВП ≤ 39 и > 39 мг/дл (таблица 2). При

исходном ХС ЛВП ≤ 39 мг/дл, ХС ЛВП достоверно повысился в двух группах – при назначении симвастатина на 22% ($p < 0,01$) и микронизированного фенофибрата на 27% ($p < 0,001$), тогда как при аторвастатине ХС ЛВП не изменился даже при низком исходном содержании.

При нормальных исходных показателях ХС ЛВП (> 39 мг/дл), ХС ЛВП повысился лишь при назначении микронизированного фенофибрата на 16% ($p < 0,05$).

При применении аторвастатина уровень ХС ЛВП не изменился во всех случаях.

Во всех группах комбинированного лечения наблюдалось снижение САД: в 1 группе на 18%, 2 группе на 12%, в 3 группе 14%, и ДАД: в 1 группе на 15%, 2 группе на 9%, в 3 группе на 11%. Все изменения были высоко достоверными ($p < 0,001$).

В таблице 3 и на рисунке 1 представлена динамика СКР, определенная по таблице, составленной по данным Фремингемского исследования для целей первичной профилактики ИБС [17] у пациентов с ГЛП II А и II Б типа на фоне лечения симвастатином, аторвастатином или фенофибратом в комбинации с антигипертензивными препаратами. В группах с ГЛП II Б типа комбинированная терапия позволила значительно снизить СКР: в группе лечения симвастатином Δ % СКР составил 7,0% ($p < 0,001$), аторвастатином 5,9% ($p < 0,01$), фенофибратом 1,7% ($p < 0,01$). В группах с нормальным содержанием ТГ исходный СКР был, естественно, ниже (достоверность различий в 1 группе – $p < 0,05$, во 2 и 3 группе наблюдалась тенденция к достоверности); это можно объяснить более высокими значениями ХС ЛВП. Комбинированная тера-

Таблица 3

Средняя величина суммарного коронарного риска (%) в группах больных с МС и ГЛП II А и II Б типов до и после комбинированной гиполипидемической и антигипертензивной терапии ($M \pm m$)

Исследуемый параметр	Группы	ТГ ≥ 180 (мг/дл)		ТГ < 180 (мг/дл)	
		Точка 0 (исходная)	Точка + 8 (после лечения)	Точка 0 (исходная)	Точка + 8 (после лечения)
Суммарный коронарный риск	1. Симвастатин + атенолол	19,1 $\pm$ 3,4	12,1 $\pm$ 2,8***	9,4 $\pm$ 1,7#	6,1 $\pm$ 1,4**
	2. Аторвастатин + периндоприл	15,9 $\pm$ 2,4	10,0 $\pm$ 1,9**	10,0 $\pm$ 1,9 т	7,7 $\pm$ 1,9**
	3. Фенофибрат + атенолол	12,4 $\pm$ 2,8	10,7 $\pm$ 2,7**	7,0 $\pm$ 2,0 т	6,4 $\pm$ 1,8тен

Примечание: достоверность изменений по парному критерию Вилкоксона, по сравнению с точкой 0 (исходной), обозначена: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; тен – $p < 0,1$. Достоверность различий по сравнению с группой ТГ ≥ 180 мг/дл по парному критерию Стьюдента обозначена: # – $p < 0,05$, т – $p < 0,1$.

пия в этих группах снизила СКР, хотя и в меньшей степени, чем при высоких ТГ: в 1 группе Δ % составил 3,3%, во 2 – 2,3% ($p < 0,01$), в 3 – 0,6% (с тенденцией к достоверности).

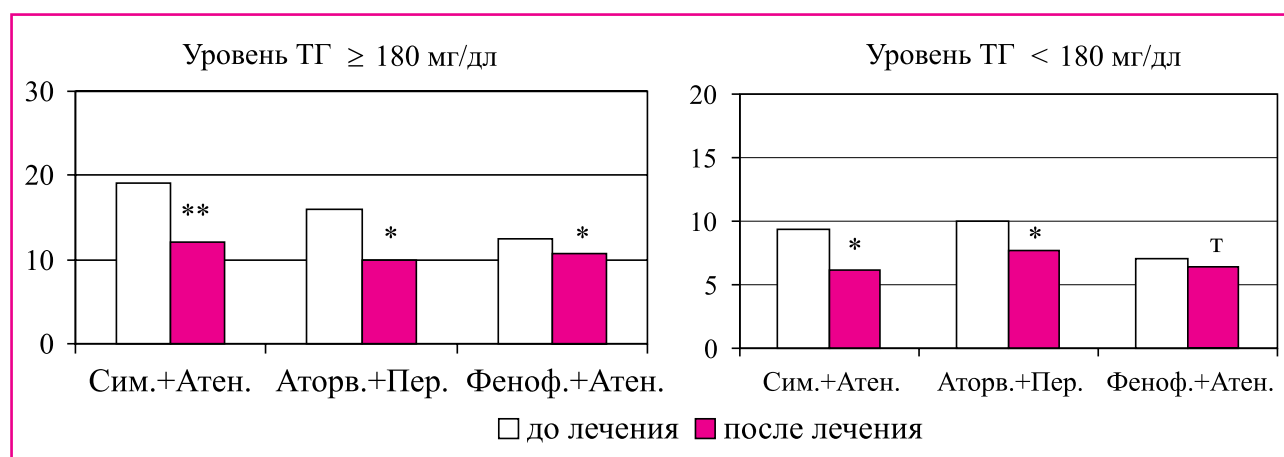
Обсуждение

Интерес исследователей к изучению МС связан с высокой атерогенностью составляющих его компонентов, основными из которых, наряду с ИР и АО, служат ДЛП и АГ. Доказано, что повышенное содержание ХС ЛНП в крови – высокий ФР развития сердечно-сосудистых осложнений, однако анализ 8-летнего исследования PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study) показал, что риск развития ИМ у больных с повышенным содержанием ХС ЛНП возрастает, если при этом у них имеет место ГТГ, а также низкое значение ХС ЛВП [20]. При мета-анализе 17 проспективных исследований было установлено, что повышение

концентрации ТГ на 1 ммоль/л приводит к росту относительного сердечно-сосудистого риска на 30% у мужчин и на 8% у женщин [21].

В настоящем исследовании прослежена динамика показателей липидного спектра при применении симвастатина, аторвастатина и микронизированного фенофибрата в зависимости от исходного содержания ТГ и ХС ЛВП у больных с кластером компонентов МС. Отмечено, что лишь при исходно повышенных значениях ТГ > 180 мг/дл, проявился значительный ТГ-снижающий эффект симвастатина и аторвастатина на 30% и 33% соответственно, и более выраженный (на 51%) микронизированного фенофибрата.

При нормальных величинах ТГ < 180 мг/дл не наблюдалось ТГ-снижающего эффекта ни у обоих статинов, ни у фенофибрата. Эти данные позволяют заключить, что при оценке ТГ-снижающего эффекта любого гиполипид-



Примечание: достоверность изменений по Вилкоксона обозначена: ** – $p < 0,001$; * – $p < 0,01$; т – тенденция к достоверности.

Рис. 1 Средний уровень СКР в группах больных с II А и II Б типами ГЛП до и после комбинированной терапии

демического препарата необходимо обращать внимание на исходный уровень ТГ. Поскольку ТГ служат показателем содержания в сыворотке крови частиц ЛОНП — предшественников частиц ЛНП, целесообразно выяснить, не влияет ли исходная концентрация ЛОНП и, соответственно, ТГ на снижение ХС ЛНП под действием симвастатина, аторвастатина и микронизированного фенофибрат. Оказалось, что независимо от исходных уровней ТГ, снижающее ХС ЛНП действие низких терапевтических доз симвастатина и аторвастатина (10 мг/сут) было выраженным (34% и 43% соответственно) при повышенных ТГ и 38% и 41% при нормальных ТГ; несколько меньшим было снижающее ХС ЛНП действие микронизированного фенофибрат при повышенных и нормальных ТГ — 14% и 26% соответственно. Очевидно эти данные связаны с тем, что действие статинов осуществляется преимущественно на уровне активизации процесса рецепторного захвата ЛНП, в меньшей степени оно зависит от синтеза ЛОНП в печени и не зависит или мало зависит от липопротеидполиза. Влияние микронизированного фенофибрат на содержание ХС ЛНП, частично определяющееся активностью липопротеидполиза, в большей степени проявляется при исходно низких ТГ (ГЛП II А типа) т.е. в тех случаях, когда есть основание считать липопротеидполиз активным.

При распределении больных на подгруппы с нормальным и сниженным уровнями ХС ЛВП отмечено, что только при сниженном ХС ЛВП ≤ 39 мг/дл симвастатин в низкой дозе (10 мг/сут) и микронизированный фенофибрат значительно повысили содержание ХС ЛВП — на 22% и 27% соответственно. Аторвастатин достоверно не изменил содержание ХС ЛВП даже при исходно низкой его величине. Отсутствие повышения этого показателя на фоне лечения аторвастатином отмечали и другие исследователи [22]. При исходно нормальных значениях ХС ЛВП ни статины в низких дозах, ни фенофибрат его не повысили.

Литература

1. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
2. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by invited experts). Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
3. Bergstrom E, Hernell O, Persson L, Vessby B. Insulin resistance syndrome in adolescents. Metab 1997; 45: 908-14.
4. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999; 83(9B): 25F-9.

Исходно, во всех группах имел место относительно высокий СКР. Этому способствовало сочетание основных ФР КБС: ДЛП, АГ, ИР у больных с МС. В группах с ГТГ (ГЛП II Б типа) исходно СКР был более высоким 12,4%-19,1% чем в группах без ГТГ (ГЛП II А типа) 7,0%-9,4%, однако во всех случаях необходимость медикаментозной коррекции АГ и ДЛП была очевидной.

Применение статинов (симвастатина и аторвастатина) позволило значительно снизить СКР в подгруппах с ГТГ до уровней 10,0%-12,1% и в подгруппах без нее до уровней 6,1%-7,7%. Снижение этого показателя при применении микронизированного фенофибрат было менее выражено и достоверно только в подгруппе с исходной ГТГ, а при нормальных ТГ оно было минимальным (0,6%) и имело лишь тенденцию к достоверности.

Таким образом, значительная степень уменьшения СКР в группах комбинированного лечения обусловлена выраженным снижением ХС ЛНП и ТГ при назначении симвастатина и аторвастатина и повышением уровня ХС ЛВП при применении симвастатина и микронизированного фенофибрат в сочетании с адекватным антигипертензивным эффектом атенолола или периндоприла. Трудно объяснить остается факт отсутствия повышения ХС ЛВП при значительном падении ТГ, который наблюдался в группе, где в качестве гипотипидемического препарата использовался аторвастатин. Это, очевидно, сказалось на его меньшем понижающем действии на СКР, чем для симвастатина в той же дозе.

Результаты проведенного исследования позволяют считать целесообразным использование в широкой медицинской практике комбинированной гипотипидемической (статины или фибраты) и антигипертензивной (β -адреноблокаторы или иАПФ) терапии у больных с МС, которая должна быть дифференцированной в зависимости от типа ГЛП.

5. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией. Тер архив 1998; 12(70): 19-23.
6. 1999 World Health Organization-International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension. Bull of the Intern Soc hypertens 1999; 1: 1-30.
7. Перова Н.В., Метельская В.А., Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома. Профил забол укреп здор 2001; 1: 18-31.
8. Vitelli LL, Folsom AR, Shachon I, et al. Association of dietary composition with fasting cerum insulin level: the ARIC study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1996; 6: 194-202.
9. Caro FJ. Insulin resistance in obese and nonobese men. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 691-5.
10. Metelskaya V, Serdyuk A, Mamedov M. Insulin resistance markers for coronary heart disease high risk subjects selection. Advances in lipoprotein and atherosclerosis research, diagnostics and treatment. Proceedings of the 9th International Dresden Lipid Symposium 1997; 192-5.
11. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem 1973; 19: 476-9.
12. Roeschlau P, Berndt E, Gruber W. Enzymatische bestimmung des gesamtcholestrines in ferum. Z Scand Clin Hem 1974; 12: 226-31.
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of the low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
14. Ballantyne FC, Williamson J, Shapiro D. Estimation of apolipoprotein B in man by immunonephelometry. Clin Chem 1978; 24: 788-92.
15. Lopes-Virella MFL, Virella G. Immunonephelometric assay of human apolipoprotein A I. Clin Chem 1980; 26: 1205-8.
16. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диabetологию. Москва "Берер" 1998.
17. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA.2001; 285(19): 2486-96.
18. American Diabetes Association Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 2001; 24(Suppl.1): S58-S61.
19. Kirchgassler KU, Schmitz H, Bach G. Effectiveness and Tolerability of 12-week Treatment with Micronised Fenofibrate 200 mg in a Drug-Monitoring Programme Involving 9884 Patients with Dyslipidemia. Clin Drug Invest 1998; 15(3): 197-204.
20. Assmann G. Pro and Con: high -density lipoprotein, triglycerides, and other lipid subfractions are the future of lipid management. Am J Cardiol 2001; 87: 2B-7.
21. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level as a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-9.
22. Schrott H, Knapp H, Davila M, et al. Effect of atorvastatin on blood lipid levels in the first 2 weeks of treatment: A randomised, placebo-controlled study. Am Heart J 2000; 140: 249-52.

Поступила 20/01-2004