

# ПОРІВНЯННЯ ВПЛИВУ АТОРВАСТАТИНУ ТА СИМВАСТАТИНУ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ЛІПОПРОТЕЇДІВ ВИСОКОЇ ЩІЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

*В.Г. Лизогуб, О.О. Волошина, Т.С. Брюзгіна,  
Г.В. Лизогуб, О.М. Бондарчук, О.С. Левіщенко*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ*

**Ключові слова:** метаболічний синдром, атеросклероз, жирні кислоти ліпопротеїдів високої щільності, ендотеліальна функція, статини.

Метаболічний синдром (МС) на сьогодні вважається однією з важливих проблем для сучасної системи охорони здоров'я, оскільки в ньому поєднуються ті патологічні складові, що призводять до надзвичайно швидкого прогресування атеросклеротичних змін судин, вірулентного перебігу атеросклерозу, раннього розвитку ішемічної хвороби серця і високої ймовірності серцево-судинних подій [1, 2, 5]. Важливу роль у виникненні й розвитку атеросклеротичних змін судин відіграють порушення ліпідного обміну, і ЖК зокрема, які мають певні особливості в пацієнтів із МС [11]. Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) є важливою ланкою у процесі зворотнього транспорту холестерину, від їхньої кількості, а також функціональної активності значною мірою залежить інтенсивність атеросклеротичного процесу. Вважається, що при дисліпідемії не лише зменшується кількість ЛПВЩ, а й змінюється якісно їхній склад, що може впливати на антиатеросклеротичну активність ЛПВЩ. Жирнокислотний склад ЛПВЩ у пацієнтів з МС, а також його зв'язок з показниками атеросклеротичного процесу залишаються невивченими. На сьогодні найбільш уживаними препаратами, що використовують для корекції дисліпідемії, є статини. У низці досліджень визначено, що аторвастатин та симвастатин одночасно зі зниженням рівня загального холестерину нормалізують рівні його фракцій — підвищують вміст ЛПВЩ і знижують — ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Вплив статинів на жирнокислотний спектр ЛПВЩ у пацієнтів з МС не досліджували.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Досліджено ЖК складу ЛПВЩ у 88 пацієнтів з МС без симптомів ІХС віком від 32 до 58 років, середній вік ( $39,7 \pm 3,4$ ) року, жінок — 43, або 48,9%), а також у 16 практично здорових осіб віком від 31

до 59 років (середній вік ( $40,1 \pm 6,1$ ) року, жінок — 10, або 55,6%). Діагноз МС встановлювали за критеріями АТР ІІІ [7]. Спектр ЖК ЛПВЩ досліджували на газорідному хроматографі «Цвет 500». Визначали найінформативніші вищі ЖК: міристинову (С14:0), пальмітинову (С16:0), пальмітоолеїнову (С16:1), стеаринову (С18:0), олеїнову (С18:1), лінолеву (С18:2), ліноленову (С18:3), ейкозатрієнову (С20:3), арахідонову (С20:4), докозагексаєнову (С22:5). Усім пацієнтам і особам контрольної групи визначали масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії, співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС). У сироватці крові визначали концентрацію холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності, тригліцеридів. У таблиці наведено основні показники пацієнтів із МС та осіб контрольної групи. Пацієнтів з МС шляхом випадково-последовного відбору було розподілено на дві групи залежно від застосованого лікування. До 1-ї групи увійшло 45 хворих з МС, які, окрім антигіпертензивних та за потреби протидіабетичних препаратів, вживали 1 раз на добу аторвастатин («Туліп», фармацевтична компанія «Сандоз») у дозі 10 мг, 2-гу групу становили — 43 пацієнти, котрі отримували симвастатин («СимваГЕКСАЛ», «Сандоз») у дозі 20 мг 1 раз на добу. Лабораторні дослідження проводили до та через 3 міс від початку лікування.

Групи пацієнтів були однорідними за віком та статтю, середнім ІМТ, відсотком осіб та середніми показниками глікозильованого гемоглобіну. Середні показники ЖК також не мали вірогідної різниці. У пацієнтів з МС до лікування значно (у 1,26 разу) зростала насиченість ЛПВЩ ( $P < 0,001$ ). Сума насичених ЖК зростала переважно за рахунок міристинової кислоти, вміст якої збільшувався у 5,3 разу. Вважається, що накопичення міристинової кислоти характерне для атеросклеротичного процесу високої інтенсивності [6, 10].

Таблиця. Характеристика осіб контрольної групи і пацієнтів з МС

| Показник                                | Контрольна група (n = 18) | Пацієнти з МС (n = 88) |
|---|---------------------------|------------------------|
| ІМТ                                     | 23,1 ± 1,9                | 35,9 ± 4,7*            |
| ОТ/ОС: чоловіки                         | 0,89 ± 0,08               | 1,17 ± 0,05*           |
| жінки                                   | 0,81 ± 0,07               | 1,02 ± 0,06*           |
| Глікозильований гемоглобін, %           | 4,1 ± 0,5                 | 7,18 ± 0,8*            |
| Глюкоза натще, ммоль/л                  | 3,9 ± 0,7                 | 7,15 ± 1,2*            |
| Загальний холестерин, ммоль/л           | 4,14 ± 0,8                | 7,24 ± 0,65*           |
| Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л                | 1,65 ± 0,3                | 4,43 ± 0,18*           |
| Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л                | 2,35 ± 0,4                | 0,89 ± 0,12*           |
| Тригліцериди, ммоль/л                   | 0,84 ± 0,1                | 3,2 ± 0,4*             |
| Товщина ІМ загальної сонної артерії, мм | 0,71 ± 0,06               | 1,22 ± 0,14*           |

Примітка. \* Різниця вірогідна щодо показників контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

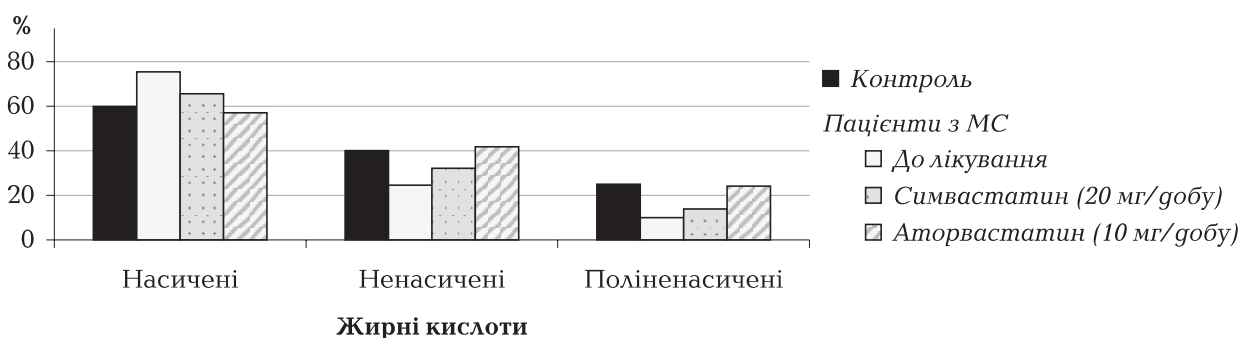
Вміст пальмітинової ЖК не зазнавав вірогідних змін ( $P = 0,45$ ), а стеаринової вірогідно ( $P < 0,001$ ) знижувався у 1,8 разу. Зменшувалася сума ненасичених ЖК (у 1,63 разу), також зазнавав змін і якісний склад ЖК — у значних кількостях визначалася пальмітоолеїнова кислота, яку деякі автори вважають маркером запалення, в осіб контрольної групи не виявлено. Вміст олеїнової кислоти вірогідно ( $P < 0,001$ ) знижувався у 1,53 разу порівняно з показниками здорових донорів. Сума поліненасичених ЖК зменшувалася в 2,5 разу порівняно з показниками контрольної групи. Рівні лінолевої та арахідонової вірогідно знижувалися, а ліноленової — зростали. Подібні зміни у складі ЖК вказують на підвищення інтенсивності перекисації та зниження антиоксидантних властивостей ЛПВЩ [9]. Вміст ейкозапентаєнової кислоти, що має виразні антиоксидантні властивості, а отже, протидіє атерогенезу, в пацієнтів з МС знижувався у 7,9 разу [8].

Привертало увагу зростання вмісту ейкозатриєнової кислоти, якої у практично здорових осіб контрольної групи виявляли сліди. Згідно з теорією В.Н. Титова, вказана кислота є майже єдиною ПНЖК, яка може синтезуватися ендогенно з олеїнової кислоти. Остання також має ендогенне походження. Синтез С20:3 є компенсаторною реакцією на брак в організмі есенціальних жирних кислот. Проте ейкозаноїди, що синтезуються з ей-

козатриєнової кислоти, мають низку негативних впливів на мікроциркуляторне русло [3].

Повторний аналіз жирнокислотного спектра ЛПВЩ проводили через 3 міс від початку застосування аторвастатину та симвастатину. Динаміку вмісту окремих ЖК під впливом лікування відображено на рисунку.

Після застосування аторвастатину та симвастатину зменшувалася сума насичених жирних кислот у 1,42 та 1,15 разу відповідно (різниця між показниками вірогідна,  $P < 0,001$ ), збільшувалася сума ННЖК у 1,77 та 1,31 разу відповідно ( $P < 0,001$ ), а також сума ПНЖК у 2,41 та 1,39 ( $P < 0,001$ ) разу відповідно. Відбувалися виразні зміни і в межах кожного пулу ЖК. Привертало увагу істотне зниження міристинової ЖК, яка має виразні атерогенні властивості. Відповідно у разі застосування симвастатину та аторвастатину вміст стеаринової ЖК не змінювався. Рівень пальмітоолеїнової ЖК, яка вважається маркером запалення, виразніше зменшувалася в групі пацієнтів, що вживали аторвастатин — у 1,43 разу, в 1-й групі спостерігалось також вірогідне її зниження в 1,24 разу (різниця показників між групами вірогідна,  $P = 0,014$ ), хоча її рівні залишалися вірогідно вищими, ніж у 2-й групі ( $P < 0,005$ ). Рівні олеїнової збільшувалися у пацієнтів, що приймали аторвастатин, у 1,35 разу, а в групі симвастатину — в 1,16 разу (між показниками 1-ї та 2-ї групи,  $P < 0,001$ ), лінолевої у 2,68 і 1,51 ра-



Рисунк. Зміни спектра жирних кислот у пацієнтів з метаболічним синдромом до та під впливом лікування

зу відповідно (між показниками 1-ї та 2-ї груп,  $P < 0,001$ ), арахідонової у 1,9 та 1,26 разу відповідно (між показниками 1-ї та 2-ї групи,  $P < 0,005$ ), а вміст ліноленової вірогідно знижувався у 2,1 та 1,38 разу відповідно (між показниками 1-ї та 2-ї груп,  $P < 0,001$ ). Такі зміни ненасичених ЖК вказували на зниження пероксидації арахідонової кислоти. Рівні ейкозапентаєнової ЖК, яка має найвиразніші анитатерогенні властивості, порівняно з іншими жирними кислотами вірогідно зростає лише в групі пацієнтів, що вживали аторвастатин, в ЛПВЩ пацієнтів, що приймали симвастатин, спостерігалася лише тенденція до її зростання, яка не досягла вірогідних рівнів.

Таким чином, у пацієнтів із МС спостерігаються значні зміни спектра ЖК ЛПВЩ, що виявляються не лише змінами в бік виразного підвищення його насиченості, а й глибокими змінами якісного складу ЖК. Порівняно з практично здоровими особами відповідного віку в пацієнтів з МС вірогідно зростає вміст пальмітинової, ліноленової ЖК, знижуються рівні стеаринової, олеїнової, лінолевої, арахідонової, ейкозапентаєнової кислот у ЛПВЩ. Привертає увагу високий вміст міристинової та

ейкозатрієнової кислот, яких у контрольній групі визначали сліди. Такі зміни спектра ЖК ЛПВЩ вказують на глибокі метаболічні зрушення в їх обміні й можливо, є хімічною основою їхніх змінених антиатерогенних властивостей. Під впливом аторвастатину та симвастатину відбувалися позитивні зміни не лише кількісних показників ЛПВЩ, а й відновлювався жирнокислотний спектр. Виразніші позитивні зміни зафіксовано в ЛПВЩ пацієнтів, що вживали аторвастатин у дозі 10 мг/добу.

#### ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із МС спостерігаються значні кількісні та якісні зміни вмісту ЖК ЛПВЩ, які можуть бути біохімічним підґрунтям їхніх змінених антиатерогенних властивостей.

2. Застосування аторвастатину в дозі 10 мг/добу та симвастатину 20 мг/добу протягом 3 міс має виразний позитивний вплив на жирнокислотний склад ЛПВЩ у пацієнтів з МС.

3. У порівнюваних дозах аторвастатин виявляється ефективнішим, ніж симвастатин у нормалізації складу ЖК ЛПВЩ у пацієнтів з МС.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза.— М.: Триада-Х, 2000.— 412 с.
2. Мітченко О.І. Ожиріння як фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань // Нова медицина.— 2006.— № 3.— С. 24—29.
3. Тутов В.Н. Клиническая химия атеросклероза // Клини. лабор. диагностика.— 1998.— № 4.— С. 3—11.
4. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987—1993 // Am. J. Epidemiol.— 1997.— Vol. 146.— P. 483—494.
5. Dagenais G.B., Yi Q., Mann J., Bosch J. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease // Am. Heart J.— 2005.— Vol. 149.— P. 54—60.
6. Denke M.A. Dietary fats, fatty acids, and their effects on lipoproteins // Curr. Atheroscler. Rep.— 2006.— Vol. 8 (6).— P. 466—471.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 (ATP III) // JAMA.— 2001.— Vol. 285.— P. 2486—2497.

8. Hjerkin E.M., Abdelnoor M., Breivik L. et al. Effect of diet or very long chain omega-3 fatty acids on progression of atherosclerosis, evaluated by carotid plaques, intima-media thickness and by pulse wave propagation in elderly men with hypercholesterolaemia // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.— 2006.— Vol. 13 (3).— P. 325—333.

9. Loustarinen R., Boberg M., Saldeen T. Fatty acid composition in total phospholipids of human coronary arteries in sudden cardiac death // Atherosclerosis.— 1993.— Vol. 99.— P. 187—193.

10. Nicolosi R.J., Wilson T.A., Rogers E.J., Kritchevsky D. Effects of specific fatty acids (8:0, 14:0, cis-18:1, trans-18:1) on plasma lipoproteins, early atherogenic potential, and LDL oxidative properties in the hamster // J. Lipid. Res.— 1998.— Vol. 39 (10).— P. 1972—1980.

11. Staub D., Meyerhans A., Bundi B. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality. Comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness // Stroke.— 2006.— Vol. 37 (3).— P. 800—805.

### СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АТОРВАСТАТИНА И СИМВАСТАТИНА НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР ЛИПОПРОТЕИДОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В.Г. Лизогуб, О.О. Волошина, Т.С. Брюзгина, Г.В. Лизогуб, О.М. Бондарчук, О.С. Левищенко

Изучены особенности жирнокислотного состава липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных с метаболическим синдромом (МС) без симптомов ишемической болезни сердца (средний возраст  $39,7 \pm 3,4$  года) и влияние на него аторвастатина и симвастатина. У пациентов с МС отмечены выразительные изменения спектра и содержания ЖК в ЛПВП: увеличение насыщенных и значительное снижение ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), что, возможно, является причиной снижения их антиатерогенных

свойств. Под влиянием аторвастатина и симвастатина происходят положительные изменения качественного состава ЛПВП: возрастает ненасыщенность, а также содержание ПНЖК. Соответственно снижаются уровни миристиновой и пальмитоолеиновой кислот, которые в контрольной группе определяются в следах.

**COMPARATIVE EFFECT OF SIMVASTATIN AND ATORVASTATIN  
ON FATTY ACIDS COMPOSITION OF HIGH DENSITY LIPOPROTEIDS IN PATIENTS  
WITH METABOLIC SYNDROME WITHOUT CORONARY HEART DISEASE**

**V.G. Lizogub, O.O. Voloshyna, T.S. Bruzgina, G.V. Lizogub, O.M. Bondarchuk, O.S. Levishchenko**

The objective of the work was to study the peculiarities of fatty acids (FA) composition of the high density lipoproteins (HDL) in patients with metabolic syndrome (MS) (aged  $39.7 \pm 3.4$  years old) without ischemic heart disease symptoms as well as atorvastatin and simvastatin effects on these indices. The patients with MS showed more pronounced alterations of the FA spectrum and FA levels in HDL: the increase of saturated FA and significant decrease of unsaturated and polyunsaturated FA, which could serve as the reason for the reduction of their antiatherogenic properties. Under the influence of atorvastatin and simvastatin the positive changes of the qualitative HDL composition took place: the increase of nonsaturation and concentrations of the polyunsaturated FA and respective decrease of the levels of myristic and palmito-oleic acids which in control group are detected as trace substances.