

ВПЛИВ СИМВАСТАТИНУ («ЗОВАТИНУ») НА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ФУНКЦІЮ У ПАЦІЄНТІВ СЕРЕДЬНОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ Х

В.Г. Лизогуб, О.О. Волошина, О.М. Бондарчук, О.С. Левіщенко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: метаболічний синдром Х, ендотеліальна дисфункція, «Зоватин».

Збільшення частки хворих із метаболічним синдромом Х (МСХ), з яким тісно пов'язане зростання захворюваності на інсуліннезалежний цукровий діабет та ішемічну хворобу серця (ІХС), змушують переглянути підходи до профілактики та лікування цих патологій. На сьогодні більшість фахівців, які займаються проблемою МСХ, схиляються до думки, що пацієнти з даною патологією потребують якомога раннього початку активної корекції метаболічних порушень [8]. Такий підхід дасть змогу знизити в майбутньому захворюваність на ІХС і, відповідно, деталність від серцево-судинних подій (ССП).

Вважається, що інгібітори ацетилкоензим редуктази (стати́ни) є основними засобами первинної і вторинної профілактики ССП у хворих із МСХ [6]. В багатоцентровому проспективному дослідженні 4S виявлено значне зниження ризику смерті від ІХС, частоти розвитку нефатальних інфарктів міокарда у пацієнтів, що приймали симвастатин, і ефект при цукровому діабеті був значно більшим [13]. У цьому ж дослідженні було показано, що частота розвитку коронарних подій знижувалася паралельно зі зменшенням рівня атерогенних ліпопротеїдів під дією симвастатину [12].

У дослідженні Heart Protection Study застосовано симвастатин у популяції пацієнтів, які мають додаткові критерії ризику розвитку ССП (діабет, тютюнокуріння, ожиріння, гіпертензія) і доведено значне зниження частоти ССП, незалежно від ініціальних рівнів холестерину ЛПНЩ [7].

Мультицентрові дослідження із застосування статинів для вторинної профілактики ССП вказують, що коронарним подіям можна запобігти тільки у третини хворих. Дві третини в майбутньому матимуть наступні ССП, незважаючи на зниження рівня холестерину в плазмі крові [10].

Однією з причин такої невтішної картини є, як вважають, неможливість подолати той вантаж атеросклеротичних змін, який вже існує на момент початку вторинної профілактики ССП. Математичне моделювання засвідчило, що найбільшого ефекту в запобіганні майбутніх ССП можна досяг-

ти, якщо розпочати заходи, спрямовані на зниження рівня холестерину в крові, у віці 35—45 років, а в разі таких факторів ризику, як ожиріння, цукровий діабет, то і в молодшому віці [15].

Порушення функціональних властивостей ендотелію є раннім проявом атеросклеротичного процесу. Дисфункцію ендотелію можна виявити ще до розвитку значних морфологічних змін у судинах [9].

Відомо, що підвищений рівень тригліцеридів і ЛПНЩ, які є невід'ємним компонентом МСХ, викликають порушення синтезу NO ендотеліальними клітинами [2, 3], що простежується під час дослідження ендотеліозалежної вазодилатації у пробі Целеймайера—Соренсена [4]. При одноразовому внутрішньовенному введенні здоровим волонтерам інтраліпиду з гепарином спостерігалось зниження активності ендотеліальної NO-синтетази [11]. Порушення ендотеліальної функції є ключовим механізмом у розвитку артеріальної гіпертензії та ІХС у пацієнтів із МСХ [14].

Дані досліджень на культурах ендотеліальних клітин і тваринних моделях МСХ вказують на можливість відновлення порушеної функції ендотелію завдяки застосуванню статинів [16]. Таких досліджень у хворих із МСХ не проводили.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вивчення впливу симвастатину на ендотеліальну функцію у пацієнтів середнього віку із МСХ без ІХС нами обстежено 45 хворих віком від 35 до 56 років з цим захворюванням, середній вік ($48,6 \pm 3,9$) року, жінок — 24 (53,3%), а також 20 відносно здорових осіб з нормальною масою тіла відповідного віку (середній вік ($47,9 \pm 5,1$) року), жінок — 11 (55%). Діагноз «метаболічний синдром Х» встановлювали за критеріями ВООЗ [1]. Для лікування застосовували «Зоватин», симвастатин виробництва турецької компанії «Eczacıbası» в добовій дозі 20 мг на добу. Усім обстеженим тричі проводили визначення ендотеліо- і нітрогліцеринзалежної вазодилатації плечової артерії: до призначення симвастатину («Зоватину»), через 1 та 3 міс

від початку прийому цього препарату в добовій дозі 20 мг. Також вивчали антропометричні показники пацієнтів: зріст, масу тіла, обвід талії і стегон, обраховували індекс маси тіла і співвідношення обводів розміру талії до розміру стегон. Визначали у сироватці крові рівні загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПНЩ і ЛПВЩ, глюкози натще. Середні показники по групах наведено у табл. 1. Ретельно проводили опитування щодо тютюнокуріння, фізичної активності та сімейного анамнезу раннього розвитку ССП.

Ендотеліальну функцію досліджували за загальноприйнятою методикою [5] на апараті ультразвукової діагностики «Аloka-5000» за допомогою лінійного датчика з частотою 7,5 МГц. Діаметр плечової артерії вимірювали у двовимірних зображеннях, які діставали під час поздовжнього сканування плечової артерії на 2—15 см вище від ліктьового згину, на правій або лівій руці. Також визначали товщину комплексу інтима—медіа плечової і загальних сонних артерій.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

До початку лікування «Зоватином» у пацієнтів із МСХ потовщення комплексу інтима—медіа плечової артерії ($1,18 \pm 0,12$) мм порівняно із контролем ($0,7 \pm 0,1$) мм; $P < 0,05$), вірогідне зниження ендотеліальної вазодилатації ($4,7 \pm 1,3$); $P < 0,01$), а також тенденція (дані недостовірні) до зниження вазодилатації у відповідь на нітрогліцерин ($15,4 \pm 3,1$); $P > 0,05$) порівняно із групою здорових (відповідно $19,8 \pm 2,9$) і $(18,1 \pm 3,4)$ %. У пацієнтів із МСХ ендотеліальна вазодилатація мала обернену залежність з індексом маси тіла ($r = -0,38$) ($P < 0,005$), співвідношенням обводу талії до обводу стегон ($r = -0,46$) ($P < 0,005$), вмістом загального холестерину ($r = -0,49$; $P < 0,001$), холестерину ЛПНЩ ($r = -0,64$) ($P < 0,001$), тригліцеридів ($r = -0,71$) ($P < 0,001$). За допомогою факторного аналізу виявлено вірогідно нижчі показники ендотеліальної вазодилатації у пацієнтів, що курять ($F = 31,3$), і в тих хворих, які мають несприятливий сімейний анамнез щодо раннього розвитку ССП ($F = 25,7$).

Через місяць після лікування «Зоватином» у добовій дозі 20 мг на добу не виявлено суттєвих змін у показниках ендотеліальної дисфункції: ендотеліальна та ендотеліальна вазодилатація змінювалась недостовірно. Також лишалася попередньою товщина комплексу інтима—медіа у хворих із МСХ. При цьому виявлено достовірне зниження рівня холестерину ЛПНЩ, хоча і не досягнуто цільових значень.

За три місяці лікування симвастатином у 42 (93,3%) пацієнтів із МСХ вдалося досягти цільових рівнів майже всіх показників ліпідного обміну. Так, вміст загального холестерину знизився порівняно з початковим показником на 26,7% ($P < 0,005$), тригліцеридів — на 23,6% ($P < 0,005$), холестерину ЛПНЩ — на 31,7% ($P < 0,001$), В-ліпопротеїдів — на 17,5% ($P < 0,005$). Окремо слід зазначити вірогідне збільшення холестерину ЛПВЩ на 7,8% ($P < 0,01$), що на сьогодні вважається одним із показників ефективності первинної і вторинної профілактики у пацієнтів із МСХ. Відзначали вірогідне поліпшення ендотеліальної вазодилатації, зміни показників ендотеліальної функції плечової артерії відбувалися паралельно зі змінами ліпідного профілю крові. У 3 (6,7%) пацієнтів із МСХ не вдалося за 3 міс лікування досягти значимих змін показників холестерину ЛПНЩ, ЛПВЩ. У цієї категорії пацієнтів не спостерігали і вірогідних змін показників ендотеліальної функції. За період дослідження не сталося структурних змін комплексу інтима—медіа плечової та загальних сонних артерій.

У жодного з обстежених хворих за період спостереження не виявлено побічних ефектів від застосування симвастатину («Зоватину»).

ВИСНОВКИ

За даними нашого дослідження можна зробити висновок, що визначення ендотеліальної функції є додатковим високочутливим критерієм для виявлення пацієнтів, що підлягають активній первинній профілактиці ССП, а також може використовуватися для оцінки ефективності заходів профілактики атеросклерозу. Призначення симвастатину («Зова-

Таблиця. Порівняльна характеристика показників контрольної групи та в пацієнтів із МСХ

Показник	Контрольна група (n = 15)	Пацієнти із МСХ (n = 45)
Вік	$47,9 \pm 5,1$	$48,6 \pm 3,9$
ІМТ		
Обхват талії / обхват стегон: чоловіки жінки	$0,89 \pm 0,08$ $0,81 \pm 0,07$	$1,17 \pm 0,05$ $1,02 \pm 0,06$
Загальний холестерин	$4,14 \pm 0,8$	$7,24 \pm 0,65^*$
Холестерин ЛПНЩ	$1,65 \pm 0,04$	$4,22 \pm 0,08$
Холестерин ЛПВЩ	$1,85 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,06$
В-Ліпопротеїди	4842 ± 690	1018 ± 413
Тригліцериди	$0,84 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,2$
Товщина ІМ загальної сонної артерії, мм	$0,71 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,14$
Товщина ІМ плечової артерії, мм	$0,7 \pm 0,1$	$1,18 \pm 0,12$

тину») пацієнтам середнього віку з МСХ без супутньої ІХС є виправданим, ефективним і цілком безпечним методом активної профілактики розвитку атеросклерозу і пов'язаних із ним ССП. Ефективність впливу «Зоватину» на ендотеліальну функцію відстрочена у часі щодо змін у ліпідограмі хворих

на МСХ. Для досягнення корекції порушень ендотеліальної функції у хворих на МСХ потрібно приймати «Зоватин» у дозі 20 мг на добу не менше ніж 3 міс. Враховуючи це, бажано рекомендувати «Зоватин» хворим із МСХ якомога раніше з метою профілактики серцево-судинних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Alberti K.G., Zimmet P.Z.* Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. I: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation // *Diabet Med.*— 1998.— Vol. 15.— P. 539—553.
2. *Ballethofer B.M., Ritting K., Enderle M.D.* Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance // *Circulation.*— Vol. 101.— P. 1780—1784.
3. *Baron A.D.* Insulin resistance and vascular function // *J Diabetes Complications.*— 2002.— Vol. 16.— P. 92—102.
4. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D.* Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium dependent dilatation in healthy young adults // *Circulation.*— 1993.— Vol. 88.— P. 2149—2155.
5. *Coretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 39.— P. 257—265.
6. *Faergeman O.* Evolution of statin therapy: an ongoing story // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 6, Suppl. A.— P. 3—7.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.*— 2002.— Vol. 360.— P. 7—22.

8. *Hobbs F.D.* Guidelines and management of global risk: the European perspective // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 6, Suppl. C.— P. 5—14.
9. *Jambrik Z., Venneri L., Varga A.* Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease // *Am. Heart J.*— 2004.— Vol. 148.— P. 684—689.
10. *La Rosa J.C., He J., Vupputuri S.* Effect of statins on risk of coronary disease: a meta analysis of randomized controlled trials // *JAMA.*— 1999.— Vol. 282.— P. 2340—2346.
11. *Lundman P., Eriksson M.J., Stuhlinger M.* Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2001.— Vol. 38.— P. 111—116.
12. *Pedersen T.R., Ollson A.G., Faergeman O.* For the Scandinavian Simvastatin Survival Group. Lipoprotein changes and reduction of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Circulation.*— 1998.— Vol. 97.— P. 1453—1460.
13. *Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J.* Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Diabetes Care.*— 1997.— Vol. 20.— P. 614—620.
14. *Tonkin A.* The metabolic syndrome — a growing problem // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 6, Suppl. A.— P. 37—42.
15. *Ulrich S., Hingorani A.D., Martin J.* What is the optimal age for starting lipid-lowering treatment? A mathematical model // *BMJ.*— 2000.— Vol. 320.— P. 1134—1140.
16. *Vaughan C.J., Gotto A.M. Jr., Basson C.T.* The evolving role of statins in the management of atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2000.— Vol. 35.— P. 1—10.

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА («ЗОВАТИНА») НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ X

В.Г. Лизогуб, О.А. Волошина, А.Н. Бондарчук, О.С. Левищенко

В статье рассматривается вопрос нарушения эндотелиальной функции у больных с метаболическим синдромом X и ее коррекция с помощью ингибитора ацил-КоА-редуктазы симвастати́на («Зоватина»). Установлено, что у пациентов с МСХ эндотелийзависимая вазодилатация имеет обратную корреляцию с индексом массы тела, соотношением окружности талии к окружности бедер, концентрацией общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов. Отмечается улучшение эндотелийзависимой вазодилатации только через 3 мес регулярного приема «Зоватина» в общепринятых дозах, хотя уменьшение уровня холестерина ЛПНП регистрировалось к исходу 1-го месяца. Обосновано более раннее начало применения «Зоватина» у больных с МСХ с целью профилактики сердечно-сосудистых происшествий.

EFFECTS OF SIMVASTATIN (ZOVATIN) ON ENDOTHELIAL CELL FUNCTION IN MIDDLE-AGED PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME X

V.G. Lizogub, O.O. Voloshyna, O.M. Bondarchuk, O.S. Levishenko

The article considers endothelial function disorders in patients with metabolic syndrome X and its correction with the use of acetyl-CoA reductase inhibitor - simvastatin. It has been established that in patients with metabolic syndrome X, endothelium-related vasodilatation inversely correlates with body mass index, waist-to-hip ratio, levels of total and LDL cholesterol, triglycerides. Significant improvement of endothelium-related vasodilatation was detected after 3 months of Zovatin administration in conventional doses, though the LDL cholesterol level reduction was marked as early as by the end of the first month of simvastatin treatment. The earlier beginning of Zovatin administration in patients with metabolic syndrome X aimed on cardiovascular events prophylaxis has been substantiated.