

В.В. Силуянов,
Гомельский государственный медицинский университет

Применение симвастерола при постменопаузальном метаболическом синдроме

Поступила в редакцию 3.02.2010 г.

Резюме

Представлены результаты применения симвастерола у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом. Отмечена высокая эффективность и безопасность применения симвастерола у данной категории пациентов.

Ключевые слова: симвастерол, постменопаузальный метаболический синдром, дислипидемия.

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание нескольких факторов, оказывающих синергичное действие на процессы атерогенеза. В настоящее время известно более 10 заболеваний и нарушений включенных в МС. К основным компонентам МС относятся артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию (повышение концентрации триглицеридов - ТГ и липопротеидов низкой плотности - ЛПНП, снижение уровня липопротеидов высокой плотности - ЛПВП), нарушение толерантности к углеводам (нарушение гликемии натощак-НГН, нарушение толерантности к глюкозе - НТГ или сахарный диабет 2 типа - СД 2 типа). Пусковым моментом в развитии МС является инсулинорезистентность, под которой понимают снижение чувствительности тканей к инсулину, и компенсаторная гиперинсулинемия. Именно инсулинорезистентность является основой каскада метаболических расстройств при МС. Она играет ведущую роль в формировании АГ, дислипидемии и нарушениях жирового обмена.

В настоящее время возрос интерес к проблеме МС у женщин в постменопаузе.

Увеличение продолжительности жизни в 20-21 столетии является причиной того что современные женщины проводят одну треть своей жизни в состоянии менопаузы. По данным статистического ежегодника США, в настоящее время возраста менопаузы достигают 95% женщин, в то время как в начале 20 века этот показатель был ниже 60%, то есть за столетие продолжительность жизни увеличилась на 20-30 лет.

Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к изменению эндокринного равновесия в организме женщины и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Среди женщин наибольшее количество лиц с МС встречается в возрасте свыше 55 лет. Выявляемость МС в постменопаузальном периоде варьирует от 38 до 49% и частота этого синдрома неуклонно увеличивается [1].

В начале менопаузы происходит снижение уровня эстрогенов и повышение содержания андрогенов, что приводит к увеличению массы тела [2] и часто к развитию абдоминального ожирения (АО). Дефицит эстрогенов в сочетании с АО ведет к возникновению дислипидемии у женщин в постменопаузе. Наиболее характерными изменениями в липидном спектре в постменопаузальном периоде являются следующие: повышение уровня ТГ и ЛПНП и снижение содержания ЛПВП [2]. Наличие данной триады у больных даже без сахарного диабета увеличивает риск развития ИБС в 35 раз [3].

Как показало исследование PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster), у женщин только после 50 лет происходят выраженные изменения содержания липидов, в то время как у мужчин тенденция к нарушению липидного спектра возникает в более раннем возрасте [4]. Несколько одномоментных и проспективных исследований показали, что при менопаузе происходит также повышение содержания общего холестерина (ОХ) и ТГ [5, 6]. Повышение уровня ОХ в постменопаузальном периоде в основном связано с повышением холестерина ЛПНП в то время как уровень холестерина ЛПВП снижается. В постменопаузальном периоде значительно повышается уровень ТГ, что оказывает неблагоприятный побочный эффект на процессы коагуляции [5, 6]. Важно отметить, что в отличие от мужчин, у которых повышенные уровни ОХ и ЛПНП являются наиболее значительным предиктором сердечно-сосудистых осложнений, у женщин гораздо большее значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний имеют высокий уровень ТГ и низкий уровень ЛПВП, чем увеличенные концентрации ОХ и ЛПНП.

Дислипидемия в сочетании с гипергликемией и АГ приводят к более раннему и быстрому развитию атеросклероза у женщин в постменопаузальном периоде.

Таким образом, необходимость гиполипидемической терапии у женщин при постменопаузальном метаболическом синдроме (ПМС) не вызывает сомнений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 40 женщин в возрасте 46-60 лет (средний возраст - 55.2±1.6 года) в период постменопаузы (длительность менопаузы составляла 5,4±1,2года). Критериями включения в исследование были следующие:

1. Дислипидемия (содержание ТГ>1,7 ммоль/л, ЛПВП<1,29ммоль/л, ЛПНП>2,5ммоль/л).
2. Уровень глюкозы натощак > 6,1ммоль/л, наличие СД 2 типа или НТГ
3. Артериальная гипертензия (АД>130/85мм рт. ст.
4. Абдоминальное ожирение (индекс массы тела>30 кг/м², окружность талии - более 94 см).

Критериями исключения из исследования были тяжелые хрониче-

Целью данного исследования являлось изучение метаболической и клинической эффективности, а также безопасности ингибитора ГМК-Коа-редуктазы симвастерола, представляющего собой симвастатин (производство компании «Polpharma», Польша) у женщин с ПМС.

Таблица 1
Клиническая характеристика пациенток
с лостменолаузальным метаболическим синдромом (n =40)

Компоненты ПМС	Абсолютное число	Процент
Артериальная гипертензия	38	95
Сахарный диабет 2 типа	28	70
Нарушение толерантности к глюкозе	12	30
Абдоминальное ожирение. Индекс массы тела >30кг/м2	36	90
Дислипидемия	32	80

ские заболевания внутренних органов, СД в стадии декомпенсации, перенесенный инсульт в течение последних 6 месяцев.

Клиническая характеристика пациенток приведена в таблице 1.

Ранее до начала исследования никто из больных не получали никакие липидснижающие препараты. В течение 3 месяцев пациентам назначался симвастерол в стартовой суточной дозе 20 мг. Допускался прием ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, вазоактивных диуретиков, антидиабетических препаратов. В период исследования исходно, через 1 и 3 месяца от начала лечения симвастеролом определялось содержание липидов и некоторых других биохимических показателей (аланинаминотрансфераза-АЛТ, аспартатаминотрансфераза-АСТ, креатинфосфокиназа-КФК, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин). Концентрация ОХ, ЛПВП, ТГ определялась на аппарате Solar диагностическими наборами отечественного производства. Содержание липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли по формуле $ЛПОНП = ТГ / 2,2$ ммоль/л. Уровень ЛПНП определяли по формуле W. Friedwald: $ЛПНП = ОХ - (ЛПВП + ТГ / 2,2)$ ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле А. М. Климова: $КА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$. Целевыми уровнями липидов в сыворотке крови в ммоль/л считались следующие: ОХ < 4,5; ЛПНП < 2,5; ЛПОНП < 0,65; ТГ < 1,7; ЛПВП > 1,29.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде М±т. По результатам вычислений всех показателей рассчитывали критерий t-Стьюдента для определения статистически достоверных различий параметров в группах сравнения. Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние арифметические значения содержания липидов в сыворотке крови у женщин с ПМС и их изменения в процессе лечения представлены в таблице 2.

У подавляющего большинства пациенток - 36 (90%) - исходно были обнаружены следующие нарушения липидного обмена: гиперхолестеринемия у 28 (70%), повышение уровня ЛПНП у 24 (60%), повышение ЛПОНП у 20 (50%), снижение уровня ЛПВП у 21 (62,5%), гипертриглицеридемия у 19 (47,5%). Как видно из таблицы 2, средние значения всех параметров липидного спектра у женщин с ПМС превышают допустимые

Таблица 2

Динамика липидного спектра в процессе лечения симвастеролом у женщин с ПМС

Показатель, ммоль/л	Исходно	1 месяц	3 месяца
ОХ	6,1±0,91	5,20±0,78*	4,40±0,8*
ЛПНП	4,14±0,65	3,24±0,71*	2,40±0,25*
ЛПОНП	0,86±0,32	0,76±0,28*	0,71±0,21*
ЛПВП	1,1±0,25	1,20±0,29*	1,29±0,3*
ТГ	1,9±0,74	1,68±0,66*	1,58±0,51*
КА	4,5±0,87	3,30±0,86*	2,40±0,61*

Примечание.

* – P < 0,05 по сравнению с исходными показателями

величины. За 4 недели применения симвастерола в суточной дозе 20 мг отмечается статистически достоверное снижение уровня ОХ на 14,7%; ЛПНП на 21,7%; ЛПОНП на 11,6% по сравнению с исходными показателями. При этом содержание ТГ уменьшилось в среднем на 11,5%; а уровень ЛПВП возрос на 9,0%. Соответственно КА уменьшился на 26,6%.

В течение последующего времени приема симвастерола происходило дальнейшее улучшение показателей липидного спектра и к концу 3 месяца концентрация ОХ уменьшилась на 27%; ЛПНП на 42%; ЛПОНП на 17,4%; ТГ на 16,8%. Уровень ЛПВП возрос на 10%, а КА снизился на 46%.

Таким образом, симвастерол оказал выраженный гиполипидемический эффект у женщин с ПМС причем в большей степени препарат снизил содержание наиболее атерогенной фракции-ЛПНП (на 42%).

Достижение целевых уровней липидов у женщин с ПМС представлено в таблице 3.

Количество пациенток, у которых были достигнуты целевые значения всех исследуемых показателей, к концу 3 месяца составило 25 человек (65,5%). Как видно из таблицы 3, в результате трехмесячного курса гиполипидемической терапии симвастеролом целевой уровень ОХ был достигнут в 67%, ЛПНП - в 60%, ЛПОНП - в 65%, ТГ - в 65%. Целевое содержание ЛПВП уже через 1 месяц было достигнуто у 65%, а через 3 месяца этот показатель возрос до 70%. Возможно, это связано с тем, что исходное содержание ЛПВП не было столь низким (1,1±0,25 ммоль/л).

Таблица 3

Достижение целевых уровней липидов при приеме симвастерола у женщин с ПМС (n=40)

Показатель, ммоль/л	Количество и процент лиц достигших целевых уровней липидов			
	1 месяц		3 месяца	
	количество	%	количество	%
ОХ	22	55	27	67,5
ЛПНП	16	40	24	60
ЛПОНП	24	60	26	65
ЛПВП	26	65	28	70
ТГ	24	60	26	65

Таблица 4

Динамика биохимических показателей крови у женщин с ПМС в процессе лечения симвастеролом

показатель	исходно	1 месяц	3 месяца
АСТ ед/л	16,5+-8	18+-4	18+-6
АЛТ ед/л	26,6+-4	20+-8	22+-8
КФК ед/л	90+-20	140+-20*	150+-30*
Креатинин ммоль/л	0,091+-0,03	0,086+-0,05	0,096+-0,04
Мочевина ммоль/л	6,4+-0,8	6,8+-0,6	7,2+-0,8
Мочевая кислота ммоль/л	0,29+-0,04	0,30+-0,06	0,32+-0,04

Примечание.

* $P < 0,05$ по сравнению с исходными показателями

Безопасность проводимой терапии симвастеролом контролировалась как клинически (тщательный осмотр пациенток при каждом визите на предмет появления новых жалоб и симптомов, так и лабораторными исследованиями (определение активности АЛТ, АСТ, КФК, а также содержания креатинина, мочевины и мочевой кислоты).

Динамика содержания биохимических показателей, позволяющих судить о переносимости и безопасности симвастерола, приведена в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, в процессе лечения симвастеролом не выявлено достоверных изменений содержания АСТ, АЛТ, КФК, мочевины, мочевой кислоты, креатинина по сравнению с исходными показателями. Выявлено достоверное повышение содержания КФК через 1 и 3 месяца применения препарата, но оно не выходило за пределы нормальных значений (25-220 ед/л). Учитывая небольшое количество наблюдений ($n=40$), динамика вышеуказанных показателей была проанализирована у каждой пациентки. Бессимптомное повышение АСТ в 1,5 раза и АЛТ в 2, 2 раза по сравнению с верхней границей нормы имело место у двух и одной пациентки соответственно. Повышение содержания КФК от 10 до 15% от верхнего предела нормальных значений имело место у двух больных. Повышение уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты не было зарегистрировано ни в одном случае.

Переносимость препарата была хорошей. Отмечались следующие побочные действия: тошнота у 1 больной, дискомфорт в эпигастрии в 1 случае и нарушение засыпания у 1 пациентки. Указанные побочные эффекты носили умеренно выраженный характер и не потребовали отмены препарата. Из 40 пациенток никто не прекратил прием симвастерола из-за нежелательных эффектов препарата.

■ ВЫВОДЫ

1. Симвастерол обладает отчетливой гиполипидемической активностью и может применяться для коррекции нарушений липидного обмена у пациенток с ПМС.
2. У лиц с ПМС симвастерол имеет хорошую переносимость и безопасен при длительном применении.

Resume

The results of use simvastrol in women with postmenopausal metabolic syndrome are presented. High efficiency and safety of simvastrol are noted in given groupe of patients.

Key words: simvastrol, postmenopausal metabolic syndrome, dyslipidemia.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Жукова В.А. Метаболический синдром у женщин в постменопаузе: сравнительная оценка влияния моксонидина и метопролола на уровень артериального давления и инсулинорезистентность // Обзоры клинической кардиологии - 2006, - №4. - С. 30-37.
2. Stevenson J., Crook D., Godslan L.F. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women // Atherosclerosis, 1993. - Vol. 98. - P. 83-98.
3. Баранова Е.Н., Большакова О.О. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе // Обзоры клинической кардиологии. - 2005. - №1. - С. 2-10.
4. Assman G., Shulte H. The importance of triglycerids: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study // Eur. J. Epidemiol. // 1992. - №8. (Suppl.1). - P. 99-103.
5. de Aloysio D., Gambacciani M., Meschia M. et al. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels // Atherosclerosis. - 1999. - Vol. 147. - P. 147-153.
6. Jensen J., Nilas L., Christiansen G. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins // Naturitas. - 1993. - № 17. - С. 181-190.