

Нарушения липидного обмена и метаболический синдром: особенности клинических проявлений и подбор лекарственной терапии

М.Н. МАМЕДОВ,
Т.Б. КОНЦЕВАЯ,
Н.В. КИСЕЛОВА

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины
Росмедтехнологий

На рубеже веков демографическая ситуация в мире заметно меняется: в 2000 г. в популяции преобладали лица молодого возраста, тогда как через 30 лет ожидается заметное старение человеческой популяции. Эксперты ВОЗ прогнозируют увеличение темпов неинфекционных заболеваний, к числу которых относятся ССЗ, ИБС, нарушение мозгового кровообращения, СД типа 2 и онкологические заболевания. В развитии «заболеваний цивилизации» существенную роль играют факторы риска. Если в 60-х гг. XX в. основными факторами риска считались гиперхолестеринемия, курение и артериальная гипертензия, то в настоящее время доминируют метаболические факторы риска, такие, как ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет (1).

В 2007 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета, в которых анализируется роль метаболического синдрома (МС) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. МС является сочетанием инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, дислипидемии (гипертриглицеридемия, повышение холестерина ЛНП, низкий уровень холестерина ЛВП), микроальбуминурии, гиперурикемии, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления. В настоящее время существует по крайней мере 5 определений, предложенных: ВОЗ в 1998 г., Европейской группой по

изучению инсулинорезистентности (ЕГИР) в 1999 г., Советом экспертов национальной образовательной программы по холестерину (АТР III NCEP) в 2001 г., Американской ассоциацией клинических эндокринологов в 2003 г. и Международной федерацией диабета в 2005 г. Критерии ВОЗ и ЕГИР были предназначены для исследовательских целей, а критерии NCEP и Международной федерации диабета нацелены на клиническую практику. В нескольких европейских проспективных исследованиях было показано, что МС ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности. Однако в американском исследовании NHANES II с участием 2341 взрослых американцев в возрасте 30-75 лет МС сопровождался умеренным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, но не оказывал достоверного влияния на риск смерти от любых причин или инсульта. Мета-анализ проспективных исследований показывает, что МС по сравнению с отдельными факторами риска ССЗ имеет более выраженный атерогенный потенциал, что способствует высокому риску развития ССЗ (2).

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ МС

Термин дислипидемия более точно характеризует нарушения липидного обмена при МС, которые проявляются в виде увеличения апо-В-содержащих частиц, таких, как триглицериды, холестерин ЛОНП, мелкие и плотные частицы холестерина ХС ЛНП и снижения апо-А1-содержащих частиц холе-

стерина ХС ЛВП. Эти нарушения имеют определенную последовательность или патогенетическую цепь развития (рисунок 1). При инсулинорезистентности в жировой клетке происходит липолиз, что приводит к выбросу большого количества свободных жирных кислот в кровоток через воротную вену. Они служат субстратом для синтеза триглицеридов печени и избыточной продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). Под воздействием фермента печеночная липаза, ЛОНП превращаются в мелкие и плотные частицы ЛНП. Такие частицы подвергаются быстрому окислению и проникают в субэндотелиальное пространство, что усиливает процесс развития атеросклеротического поражения. В то же время увеличение активности белка, переносящего эфиры холестерина, приводит к переходу триглицеридов от ЛОНП к ЛВП (взамен на холестерин). В результате этого уменьшается концентрация ЛВП – основных частиц, осуществляющих обратный транспорт холестерина. Более того, они изменяются качественно (более мелкие частицы), что является причиной их быстрого выведения из кровообращения (9). Таким образом, нарушения липидного обмена при СД отличаются изменением соотношения «плохого» (ХС ЛНП и ХС ЛОНП) и «хорошего» (ХС ЛВП) холестерина, а также увеличением концентрации триглицеридов. В практической медицине эти нарушения именуются как липидная триада (3).

В 2007 г. завершено одномоментное российское исследование по

выявлению МС в случайной выборке взрослой популяции в отдельно взятом городе Приволжского федерального округа (г. Чебоксары). В исследовании участвовали 1800 мужчин и женщин в возрасте 30-69 лет. Отклик составил 88,7% (n = 1718). Было показано, что 20,6% лиц имеют МС, причем у женщин он встречается в 2,4 раза чаще, а с возрастом число больных увеличивается. Так, в возрастном диапазоне 30-39 лет МС выявлен у 1%, в 40-49 лет – у 3,6%, в 50-59 лет – у 9%, а в возрасте 60-69 лет – у 7% респондентов. Для диагностики метаболического синдрома использовали критерии NCEP (наличие 3 и более компонентов, включая гипертриглицеридемию и низкий уровень холестерина ЛВП). В целом, у 78% пациентов с МС выявлен низкий уровень холестерина ЛВП, тогда как гипертриглицеридемия диагностирована у 44%. Несмотря на то, что гиперхолестеринемия не включена в критерии диагностики, у 76% пациентов с МС диагностирована мягкая и умеренная гиперхолестеринемия (52 и 24% соответственно) (4).

По данным Британского проспективного исследования по диабету (UKPDS), прогностическая значимость факторов риска в плане развития ИБС (стенокардия напряжения и/или инфаркт миокарда) составляет следующую последовательность: холестерин ЛНП, холестерин ЛВП, гликированный гемоглобин, систолическое АД. В исследовании определяли влияние на риск развития ИБС повышения уровней ключевых факторов риска на одну ступень. Так, повышение уровня холестерина ЛНП на 1 ммоль/л вызывало увеличение риска развития ИБС на 57%, а повышение уровня холестерина ЛВП на 0,1 ммоль/л приводило к снижению риска на 15% (5).

Учитывая сложное взаимодействие триглицеридов и других липопротеидов и вариабельность концентрации триглицеридов, очевидно, что подтвердить их прогностическое значение с помощью математических методов сложно. При мета-анализе популяционных ис-

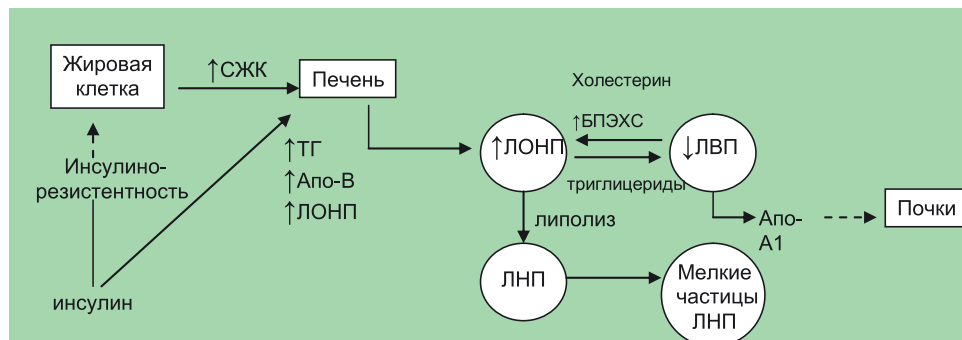


Рисунок 1. Механизм развития дислипидемии при МС

следований было показано, что при увеличении уровня триглицеридов на 1 ммоль/л сердечно-сосудистый риск повышается на 32% у мужчин и 76% у женщин. С поправкой на уровень холестерина ЛВП степень повышения сердечно-сосудистого риска уменьшилась вдвое, но сохранила статистическое значение (2).

Таким образом, повышенный уровень холестерина ЛНП и низкая концентрация холестерина ЛВП в крови является сильным предиктором развития ИБС у больных с МС.

ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДИСЛИПИДЕМИИ И МС

Поиск эффективных методов лечения дислипидемии берет свое начало с 70-х гг. XX в. Применение секвестрантов желчных кислот, никотиновой кислоты и в дальнейшем фибратов (в частности, гемфиброзил) показало, что имеется достоверная корреляция между снижением уровня холестерина и уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений. По различным причинам эти группы препаратов не нашли широкого применения для коррекции дислипидемии у больных с метаболическими нарушениями и высоким сердечно-сосудистым риском. С появлением статинов открылись новые возможности эффективного и безопасного снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Американский ученый W. Rob-

erts определил значение статинов при лечении атеросклероза таким, каким было значение пенициллина в лечении инфекционных болезней. Основным механизмом действия статинов является умеренное

На фоне терапии с применением аторвастатина (Аторис, 10 мг в сутки) продолжительностью 5 месяцев общий холестерин снизился на 32%, холестерин ЛНП на 44%, триглицериды на 22,5%, а холестерин ЛВП увеличился на 15%. На фоне терапии целевые уровни общего холестерина достигнуты у 20%, ХС ЛНП у 25% и триглицеридов у 55% пациентов с МС. Наряду с этим начальные дозы аторвастатина способствуют снижению уровня гликированного гемоглобина на 1,1%. По данным исследования UKPDS, снижение HbA1c на 1% сопровождается снижением риска ССЗ на 25%.

снижение содержания холестерина в клетках печени за счет обратимого подавления ключевого фермента синтеза холестерина – ГМК-КоА редуктазы, что приводит к увеличению количества рецепторов для ЛНП и повышению выведения их из кровотока. В экспериментальных исследованиях было показано, что статины способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки за счет уменьшения объема липидного ядра, укрепления оболочек (противовоспалительный эффект) и улучшения локальной функции эндотелия. В 90-х гг. были проведены масштабные клинические ис-

Таблица 1. Мета-анализ крупных исследований по влиянию статинов на риск сердечно-сосудистых осложнений в общей группе и подгруппе больных сахарным диабетом

Исследование	Препарат	Число пациентов: общая группа/ группа с сахарным диабетом	↓ риска сердечно-сосудистых осложнений в общей группе	↓ риска сердечно-сосудистых осложнений в группе больных сахарным диабетом
Первичная профилактика				
AFCAPS/TexCAPS	Ловастатин 20-40 мг	6605/155	25%	25%
Вторичная профилактика				
4S	Симвастатин 20-40 мг	4444/202	32%	42%
CARE	Правастатин 40 мг	4159/623	23%	25%
CREACE	Аторвастатин 10-80 мг (средняя доза 24 мг)	1600/313	51%	58%

следования, в которых изучалось влияние терапии статинами на различные конечные точки, характеризующие сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, обусловленных атеросклерозом (6). Мета-анализ результатов 4 крупных проспективных исследований показал, что применение статинов у больных с умеренной и выраженной гиперхолестеринемией привело к достоверному снижению сердечно-сосудистой и общей смертности (таблица 1) (7-10). В большинстве исследований также отслеживалась эффективность статинов у больных СД типа 2 и метаболическими нарушениями (примерно 10-15% общего числа участников). Несмотря на одинаковые исходные уровни холестерина ЛНП, в подгруппе пациентов с СД риск сердечно-сосудистых осложнений снижается достоверно на 7% (от 2 до 10%) больше по сравнению с общей группой больных. Эти данные свидетельствуют

о том, что применение статинов у больных СД в сочетании с гиперхолестеринемией приводит к заметному снижению общего риска сердечно-сосудистых осложнений. Более того, эти результаты превосходят таковые по сравнению с общей группой больных (с наличием или без ИБС) без СД. Эксперты Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета на основании проспективных исследований с твердыми конечными точками статины рекомендуют средством первого ряда в лечении высокого уровня холестерина ЛНП у больных СД и метаболическими нарушениями (класс I, уровень A) (2).


РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ У ЛИЦ С МС

Одной из актуальных проблем первичной и вторичной профилактики ССЗ является выявление и коррекция нарушений липидного

обмена в реальной клинической практике. По сравнению с европейскими странами (по данным исследования REALITY, 58223 пациентов из 10 стран Европы) в России липидснижающая терапия (в частности, статины) назначаются в 5-6 раз реже. В 2006 г. были представлены результаты двух российских исследований (МСС – Московское исследование по статинам и ОСКАР – Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике), которые дали представление об адекватности терапии гиперлипидемии в учреждениях первичного здравоохранения. В частности, в исследовании ОСКАР, состоявшего из 2 этапов, было показано, что в клинической практике только 5,3% больных среди пациентов, имеющих факторы риска ССЗ, получают гиполипидемическую терапию статинами, причем только 4,3% достигают целевых уровней липидов. Во второй части программы ОСКАР всем 7098 пациентам рекомендована статинотерапия: большинство пациентов принимали симвастатин (Вазилип, 20 мг в сутки), 20% пациентам был рекомендован аторвастатин (Аторис, 10 мг в сутки). Через 8 недель терапии удалось достичь снижения уровня холестерина на 23%, при этом целевые уровни холестерина (< 2,6 ммоль/л) достигли 17% пациентов. Положительная динамика липидных изменений способствовала снижению общего риска развития ССЗ на 34% (11).

В двух крупных исследованиях, посвященных первичной профилактике ССЗ (ASCOT-LLA, n = 2532 и CARDS, n = 2838), показано, что терапия с применением аторваста-

В клинической практике только 5,3% больных среди пациентов, имеющих факторы риска ССЗ, получают гиполипидемическую терапию статинами, причем только 4,3% достигают целевых уровней липидов. Во второй части программы ОСКАР всем 7098 пациентам рекомендована статинотерапия: большинство пациентов принимали симвастатин (Вазилип, 20 мг в сутки), 20% пациентам был рекомендован аторвастатин (Аторис, 10 мг в сутки). Через 8 недель терапии удалось достичь снижения уровня холестерина на 23%, при этом целевые уровни холестерина (< 2,6 ммоль/л) достигли 17% пациентов. Положительная динамика липидных изменений способствовала снижению общего риска развития ССЗ на 34%.



Надежный партнер
сегодня и завтра

АТОРИС[®]

таблетки по 10 мг, 20 мг и 40 мг аторвастатин

Россия, 08/2008, 2009-5037.

Показания: Гиперлипидемия (первичная гиперхолестеринемия типов IIa и IIb, включая полигенную гиперхолестеринемию, гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемию, смешанную гиперлипидемию, гомозиготную наследственную гиперхолестеринемию). **Способ применения и**

дозы: Аторис принимается один раз в сутки, независимо от приема пищи, в одно и то же время. Начальная доза – 10 мг, максимальная доза 80 мг. **Форма отпуска:** Только по рецепту врача. **Упаковка:** 10 и 30 таблеток, покрытых оболочкой, по 10 мг, 20 мг и 40 мг.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

тина в дозе 10 мг на протяжении не менее 3 лет способствует снижению кумулятивного показателя сердечно-сосудистых событий на 36 и 37% соответственно.

Недавно опубликованы результаты клинического исследования А.Л. Хохлова и соавт., посвященного изучению эффективности применения аторвастатина у лиц с дислипидемией и МС. В исследовании были включены 40 пациентов в среднем возрасте $54,4 \pm 5,0$ лет с МС (АГ I-II ст., абдоминальное ожирение, СД типа 2 и дислипидемия). Исходно пациенты имели умеренную гиперхолестеринемию ($7,5 \pm 1,1$ ммоль/л) и мягкую гипертриглицеридемию ($2,4 \pm 0,9$ ммоль/л), при этом коэффициент атерогенности составил $6,1 \pm 1,2$. На фоне терапии с применением аторвастатина (Аторис, 10 мг в сутки) продолжительностью 5 месяцев общий холестерин снизился на 32%, холестерин ЛНП на 44%, триглицериды на 22,5%, а холестерин ЛВП увеличился на 15%. На фоне терапии целевые уровни общего холестерина достигнуты у 20%, ХС ЛНП у 25% и триглицериды у 55% пациентов с МС. Наряду с этим начальные дозы аторвастатина способствуют снижению уровня гликированного гемоглобина на 1,1%. По данным исследования UKPDS, снижение HbA1c на 1% сопровождается снижением риска ССЗ на 25%.

В результатах исследования представлены данные о динамике уровня С-реактивного белка – маркера хронического воспаления. Так, высокочувствительный С-реактивный белок снизился на 37% (12). Плейотропные эффекты аторвастатина доказаны в крупном российском исследовании ФАРВАТЕР. В частности, применение Аторис 10-20 мг у лиц с документированными ИБС и гиперлипидемией на протяжении 24 недель способствовало снижению С-реактивного белка на 20%, улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации на 52%, увеличению растяжимости на 45% и уменьшение жесткости сосудистой стенки на 25% (13).

В целом применение аторвастатина у лиц с МС и ИБС, стенокардией напряжения приводит к снижению частоты ангинозных приступов ($1,95 \pm 1,76$ до исследования и $0,8 \pm 0,7$ после лечения, $p < 0,05$). Терапия с применением Аториса способствует улучшению состояния физического и психического здоровья.

Таким образом, включение аторвастатина в среднесуточной дозе в стандартную терапию пациентов с МС снижает уровень атерогенных частиц, снижает коэффициент атерогенности, а также достоверно уменьшает уровни гликированного гемоглобина и высоко чувствительного С-реактивного белка, что способствует снижению суммарного


показателя сердечно-сосудистого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, атерогенная дислипидемия является важным фактором развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с метаболическими нарушениями.

Данные доказательной медицины убедительно показывают, что статины являются препаратами первого ряда для первичной и вторичной профилактики ССЗ. У больных с СД и ССЗ статины назначают независимо от исходного уровня холестерина ЛНП. У взрослых больных с СД и метаболическими нарушениями статины применяются, если уровень холестерина ЛНП превышает 3,5 ммоль/л.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов целевые уровни липидов при первичной профилактике у больных с метаболическими нарушениями и СД соответствуют таковым у больных с ССЗ: общий холестерин $< 4,5$ ммоль/л, ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л, триглицериды $< 1,7$, ХС ЛВП > 1 ммоль/л у мужчин и $> 1,2$ ммоль/л у женщин.

В некоторых случаях для снижения уровня холестерина не ЛВП требуется применение высоких доз статинов или комбинированная терапия с использованием эзетимиба, никотиновой кислоты или фибратов. 

Литература

1. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. Руководство для врачей. Мультипринт, 2008: 6-9.
2. Рекомендации по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Рабочая группа по диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета // *European Heart Journal*. 2007; 28: 88-136.
3. Modan M., Halkin H., Lusky A., Segal P., Fusch Z., Chetrit A. Hyperinsulinemia is characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL and HDL levels. A population-based study // *Arteriosclerosis*, 1988; 8: 227-236.
4. Mamedov M.N., Suslonova N.V., Lisenkova I.Yu., Tokareva Z.N., Evdokimova A.A., Shalnova S.A., Oganov R.G. Metabolic syndrome prevalence in Russia: preliminary results of a cross-sectional population study. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007; Vol. 4 (suppl1): 46.
5. Turner R.C., Millns N., Neil H.A. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin depend diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23) *BMJ*. 1998; 316: 823-28.
6. Аметов А.С., Сокарева Е.В. Статины в профилактике и управлении сахарным диабетом 2 типа // *Русский медицинский журнал*. 2007; Том 15, № 12: 1-3.
7. Gotto A., Whitney E., Stein E. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101: 477-484.
8. Pyorala P., Pedersen T., Kjekshus J., Fraergeman O. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
9. Goldberg R., Mellies M., Saks F. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513-19.
10. Athyros V.G. et al. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation Study (GREACE). *Curr Med Res Opin*. 2002; 18: 220-228.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР – эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006; 6(1): 1-7.
12. Хохлов А.Л., Жилина А.Н., Буйдина Т.А. Анализ эффективности применения аторвастатина в терапии пациентов с метаболическим синдромом // *Русский медицинский журнал*. 2006; Том 14, № 13: 36-40.
13. Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость, и жесткость сосудистой стенки // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007; 6(3): 68-75.