



Гендерные особенности эффективности гиполипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом

В.В. Скибицкий, З.Т. Сокаева, А.В. Фендрикова

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар.

Абстракт

Цель. Оценить липидокорректирующий эффект, влияние на С-реактивный белок (СРБ), толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) и ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) гиполипидемической терапии у мужчин и женщин с метаболическим синдромом (МС).

Материалы. 172 пациента с МС (81 мужчина и 91 женщина), медиана возраста 59 (52-67) лет. Всем пациентам был назначен симvastатин 20 мг/сутки, обеспечивший достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у 29 больных. Остальные пациенты рандомизированы в 2 группы: в 1-ой группе дозу симvastатина увеличили до 40 мг/сутки, пациентам 2-ой группы назначили комбинацию симvastатина 20 мг и эзетимиба 10 мг.

Методы. Биохимические тесты - показатели липидного профиля, СРБ, оценивали исходно, через 1, 2 и 6 месяцев. Эхокардиографическое исследование и ультразвуковое доплеровское исследование ТКИМ сонных артерий, выполняли до и через 6 месяцев лечения.

Результаты. Монотерапия симvastатином 40 мг/сут обеспечивала достижение целевого уровня ХС ЛПНП у 81,2% мужчин и 55,9% женщин ($p < 0,05$), а комбинированная терапия - у 86,8% женщин и 64,1% мужчин ($p < 0,05$). Через 6 месяцев монотерапии симvastатином или комбинированной терапии у мужчин изменения СРБ, ТКИМ были сопоставимы; у женщин комбинированная терапия превосходила монотерапию по влиянию на изучаемые показатели. Монотерапия симvastатином и комбинированная терапия сопровождались улучшением показателей ремоделирования миокарда ЛЖ независимо от пола ($p < 0,05$), однако более выраженные позитивные изменения отмечались у женщин, на фоне комбинированной терапии. У мужчин эффективность монотерапии симvastатином и комбинированной терапии на показатели ремоделирования ЛЖ была сопоставимой.

Заключение. Монотерапия симvastатином и комбинированная терапия симvastатином и эзетимибом независимо от пола обеспечивали достоверный липидокорректирующий, противовоспалительный, антиремоделирующий эффекты у больных с МС. У мужчин обе тактики гиполипидемической терапии одинаково эффективны, у женщин более значимая динамика соответствующих показателей наблюдалась при использовании комбинированной терапии.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиполипидемический эффект, ремоделирование миокарда, симvastатин, эзетимиб.

Gender features of the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with metabolic syndrome

V.V. Skibitskiy, Z.T. Sokaeva, A.V. Fendrikova

Kuban State Medical University, Krasnodar.

Abstract

Objective. Rate lipid-correction effect, the effect on C-reactive protein (CRP), intima-media thickness (IMT) and the remodeling of the left ventricle (LV) of lipid-lowering therapy in men and women with metabolic syndrome (MS).

Materials. 1172 patients with MS (81 male and 91 female), median age 59 (52-67) years. All patients were assigned to simvastatin 20 mg daily, sufficient to reach the level of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in 29 patients. The remaining patients were randomized into two groups: the first group, the dose of simvastatin was increased to 40 mg daily, patients second group was assigned the combination of simvastatin 20 mg and 10 mg ezetimibe.

Methods. Biochemical tests - lipid profile, CRP was assessed at baseline and at 1, 2 and 6 months. Echocardiography and Doppler ultrasound IMT of the carotid arteries was performed before and after 6 months of treatment.

Results. Monotherapy with simvastatin 40 mg daily provided the achievement of the target level of LDL cholesterol in 81.2% of men and 55.9% of women ($p < 0.05$), and combination therapy - in 86.8% of women and 64.1% of men ($p < 0.05$). After 6 months of simvastatin monotherapy or combination therapy in men changes in CRP, IMT were comparable; women combined therapy was superior to monotherapy on the effect on the studied parameters. Simvastatin monotherapy and combination therapy were accompanied by improvements in left ventricular remodeling in both sexes ($p < 0.05$), but a more pronounced positive changes were observed in women on combined therapy. In men, the effectiveness of simvastatin monotherapy and combination therapy on left ventricular remodeling parameters were comparable.

Conclusion. Simvastatin monotherapy and combination therapy with simvastatin and ezetimibe, regardless of gender lipid-correction provide reliable, anti-inflammatory, anti-remodeling effects in patients with MS. In men, the tactics of both lipid-lowering therapy are equally effective in women is more significant dynamics of indicators was observed with combination therapy.

Keywords: arterial hypertension, microcirculation.

В настоящее время ключевым компонентом терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска, в том числе с метаболическим синдромом (МС), являются гиполипидемические средства, и в первую очередь статины. Применение статинов у данной категории больных ведет к снижению риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [1-3]. Важным условием улучшения прогноза на фоне использования статинов является достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), а также уменьшение толщины комплекса интимы медиа (ТКИМ) сонных артерий [4-6].

Вместе с тем, в последнее десятилетие уделяется большое внимание возможностям комбинированной гиполипидемической терапии, в частности, фиксированной комбинации симвастатина и ингибитора абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиба (Инеджи, MSD), который потенцирует гиполипидемическое действие статина и рекомендуется для коррекции дислипидемии при отсутствии достаточного эффекта от монотерапии, что нередко встречается у пациентов с метаболическим синдромом [7, 8]. В то же время гендерные особенности эффективности различных вариантов гиполипидемической терапии с оценкой ее влияния на уровень СРБ, ТКИМ сонных артерий, структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с МС изучены недостаточно.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке гиполипидемической терапии и оценке ее влияния на уровень СРБ, ТКИМ сонных артерий, ремоделирование миокарда ЛЖ у мужчин и женщин с метаболическим синдромом.

Материал и методы.

В исследование включены 172 пациента с МС (81 мужчина и 91 женщина), медиана возраста 59 (52-67) лет. Критериями включения являлись: 1) МС, диагностированный согласно критериям РМОАГ/ВНОК [9, 10]; 2) дислипидемия, требующая липидкорректирующей терапии (общий холестерин $> 4,5$ ммоль/л, ХС ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л); 3) высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE (5-10%).

В исследование не включались больные, имевшие хотя бы один из критериев исключения: перенесенный инфаркт миокарда или инсульт; хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК (по NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; симптоматическая артериальная гипертензия; сахарный диабет; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз в ближайшие годы; непереносимость статинов и эзетимиба.

На момент включения в исследование все пациенты достигли целевого уровня артериального

давления ($< 140/90$ мм рт. ст.) на фоне антигипертензивной терапии.

Всем пациентам был назначен симвастатин 20 мг/сутки. Через 1 месяц лечения пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л (10 мужчин и 19 женщин), исключили из последующего анализа. Больные, не достигшие целевого уровня ХС ЛПНП (71 мужчина и 72 женщины), были рандомизированы в 2 группы: в 1-ой группе ($n=66$, 32 мужчины и 34 женщины) дозу симвастатина увеличили до 40 мг/сут, во 2-ой группе ($n=77$, 39 мужчин и 38 женщин) монотерапию симвастатином 20 мг/сут заменили на фиксированную комбинацию симвастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг/сут.

Всем пациентам исходно, через 1, 2 и 6 месяцев определяли общий холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), С-реактивный белок (СРБ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), креатинфосфокиназу (КФК), общий билирубин (биохимический анализатор SONY-LAB, радиоиммунологический набор фирмы Hoffman La Roche, Швейцария). Холестерин липопротеидов низкой плотности рассчитывался по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$, индекс атерогенности по формуле А.Н. Климова: $(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}$. Кроме того, исходно и через 6 месяцев лечения проводилась оценка антропометрических параметров: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), отношения ОТ/ОБ; индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле.

Эхокардиографическое исследование (аппарат «Siemens Sonoline Q 10», Германия) проводилось до и через 6 месяцев гиполипидемической терапии. Оценивались следующие параметры: конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП ЛЖ) и задней стенки (ТЗС ЛЖ). Для расчета конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО) и ударного объема (УО) сердца использовался метод Teichholtz (1976). Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ вычисляли по формуле: $\text{ФВ ЛЖ} = (\text{КДО} - \text{КСО})/\text{КДО}$. Масса миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывалась по формуле Devereux (1986): $\text{ММ ЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТЗС ЛЖ} + \text{ТМЖП} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6$. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. При этом ИММ ЛЖ более 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин оценивали как гипертрофию ЛЖ (Европейское общество по гипертензии, Европейское общество кардиологов, 2003 г). На основании показателей ИММ ЛЖ, относительной толщины (ОТ) МЖП и ЗС ЛЖ, относительной толщины стенок (ОТС) при увеличенном ИММ ЛЖ (рассчитанные по формулам: $\text{ОТ МЖП} = 2 \times \text{ТМЖП}/\text{КДР}$; $\text{ОТЗС ЛЖ} = 2 \times \text{ТЗС}/\text{КДР}$; $\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС ЛЖ})/\text{КДР}$), выделяли следующие

щие типы геометрии ЛЖ: 1) нормальная геометрия ЛЖ: ИММЛЖ $\leq N$, ОТ ЗС или ОТ МЖП $< 0,45$; 2) концентрическое ремоделирование ЛЖ: ИММЛЖ $\leq N$, ОТ МЖП или ОТ ЗС $> 0,45$; 3) концентрическая гипертрофия ЛЖ ИММЛЖ $> N$, ОТС $> 0,45$; 4) эксцентрическая гипертрофия ЛЖ: ИММЛЖ $> N$, ОТС $< 0,45$. Исходно и через 6 месяцев наблюдения проводилось цветное дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий для определения толщина комплекса «интима-медиа» (ТКИМ), патологической считалась ТКИМ более 0,9 мм.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), критерий Краскела-Уоллиса и медианного теста (для трех и более независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным – построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона.

Исходно установленный уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

Результаты.

Основные клиничко-лабораторные и инструментальные показатели представлены в таблице 1, из которой следует, что до начала исследования группы мужчин и женщин статистически значимо различались по возрасту, уровню ОХС, ХС ЛПВП, СРБ, а также отдельным эхокардиографическим показателям (КДР, КСР, ФВ, ОТС) и ТКИМ.

Применение симвастатина 40 мг/сутки способствовало достижению целевого уровня ХС ЛПНП достоверно чаще у мужчин (81,2%), чем у женщин (55,9%) (таблица 2). Комбинированная терапия у пациентов 2-ой группы, напротив, обеспечивала достижение целевого уровня ХС ЛПНП преимущественно у женщин – у 33 (86,8%) против 25 (64,1%) у мужчин. Важно и то, что у женщин целевой уровень ХС ЛПНП регистрировался статистически значимо чаще при назначении комбинированной терапии, чем при удвоении дозы симвастатина (табл. 2). Больные, не достигшие

Таблица 1. Основные клиничко-лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с метаболическим синдромом до начала гиполипидемической терапии.

Показатель	Мужчины (n=81)	Женщины (n=91)	p
Возраст, лет	56,5 (50-64)	61,0 (56-69)	0,0057
Длительность АГ, лет	7 (5-11)	8 (5-12)	0,06
ИМТ, кг/м ²	32,9 (31,11- 4,23)	33,6 (32,0-35,8)	0,44
ОТ, см	104,5 (98-110,5)	103 (98-108)	0,32
ОБ, см	108 (104-113)	114 (109-119)	0,0001
ОТ/ОБ	0,97 (0,95-0,98)	0,9 (0,86-0,94)	0,0001
ОХС, ммоль/л	5,7 (5,5-5,95)	5,8 (5,6-6,1)	0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,83 (0,78-0,9)	0,84 (0,8-0,96)	0,026
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,81 (3,61-4,4)	3,79 (3,63-4,19)	0,08
ТГ, ммоль/л	2,27 (2,05-2,6)	2,12 (1,97-2,46)	0,99
СРБ, мг/л	10,2 (9,3-12,6)	9,0 (6,9-10,4)	0,0001
КДР, см	5,2 (5,0-5,3)	5,1 (4,9-5,17)	0,0001
КСР, см	3,5 (3,4-3,6)	3,4 (3,3-3,5)	0,001
ТЗС ЛЖ, см	1,23 (1,19-1,27)	1,23 (1,2-1,26)	0,82
ТМЖП, см	1,26 (1,2-1,32)	1,28 (1,22-1,32)	0,27
ММЛЖ, г	319,43 (300,67-336,54)	308,6 (283,2-325,4)	0,06
ИММЛЖ, г/м ²	150,83 (140,2-161,17)	151,5 (137,8-167,14)	0,1
ФВ, %	60,16 (58,91-62,0)	60,78 (57,86-62,37)	0,0001
ОТС, %	0,48 (0,46-0,51)	0,5 (0,48-0,52)	0,0001

Таблица 2. Количество мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения различных вариантов гиполипидемической терапии.

Вид терапии	Симвастатин 40 мг/сутки		Симвастатин 20 мг+ эзетимиб 10 мг	
Количество пациентов	До лечения	Через 2 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения
Мужчины n=71	32	26 (81,2%)*	39	25 (64,1%)**
Женщины n=72	34	19 (55,9%)	38	33 (86,8%)*

Примечание: * – достоверность различий между количеством мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на симвастатине 40 мг/сутки ($p=0,05$); ** – достоверность различий между количеством мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на комбинированной терапии ($p=0,04$); *** – достоверность различий между количеством женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии симвастатином 40 мг/сутки и комбинированной терапии ($p=0,008$)

Таблица 3. Динамика показателей липидного спектра и СРБ на фоне применения симвастатина 40 мг/сутки и комбинированной терапии у мужчин.

Вид терапии	Симвастатин 40 мг/сут(n=26)		Комбинированная терапия (n=25)		
Показатель	До лечения	Δ %	До лечения	Δ %	p1-2
	Через 24 недели		Через 24 недели		
ОХС, ммоль/л	5,8 (5,7-5,95)	-24,14	5,8 (5,3-6,1)	-24,66	н/д
	4,4 (4,34-4,49)*		4,37 (4,3-4,45)*		
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,97 (0,82-1,12)	16,5	0,95 (0,83-1,05)	16,84	н/д
	1,13 (1,05-1,18)*		1,11 (1,06-1,17)*		
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,74 (3,6-4,03)	-33,7	3,8 (3,52-4,01)	-34,74	н/д
	2,48 (2,38-2,50)*		2,48 (2,36-2,50)*		
ТГ, моль/л	2,21 (2,02-2,6)	-22,6	2,24 (2,02-2,45)	-25,5	0,001
	1,71 (1,67-1,76)*		1,67 (1,63-1,7)*		
Индекс атерогенности	5,16 (4,35-5,8)	-42,8	5,1 (4,62-5,76)	-42,9	н/д
	2,95 (2,73-3,2)*		2,91 (2,67-3,14)*		
СРБ, мг/л	9,65 (8,75-11,2)	-25,39	10,2 (9,6-12,7)	-26,47	н/д
	7,2 (6,15-9,65)*		7,5 (4,7-10,4)*		

Примечание: Δ % – разница между показателями до и через 24 недели лечения; * $p<0,001$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; p1-2 – достоверность различий степени изменения Δ % на фоне приема симвастатина 40 мг/сут и комбинированной терапии через 24 недели лечения.

через 2 месяца целевого уровня ХС ЛПНП на любом из вариантов гиполипидемической терапии, исключались из последующего анализа.

Через 6 месяцев лечения во всех группах больных отмечалась положительная динамика основных показателей липидного спектра. Как следует из таблиц 3 и 4, на фоне применения симвастатина 40 мг/сутки или комбинированной терапии у мужчин достоверно снижались ОХС, ХС ЛПНП, индекс атерогенности и увеличивался уровень ХС ЛПВП.

При этом степень снижения показателей была сопоставима в группах терапии симвастатином

и комбинированной терапии. У женщин комбинированная терапия в сравнении с монотерапией симвастатином сопровождалась достоверно более выраженными изменениями всех показателей липидного спектра (табл. 4). Кроме того, у мужчин на фоне терапии симвастатином или комбинированной терапии уменьшение показателей СРБ было сопоставимо, в то время как у женщин степень снижения уровня СРБ оказалась значимо большей при использовании комбинированной терапии по сравнению с монотерапией симвастатином.

Использование обоих вариантов гиполипид-

Таблица 4. Динамика показателей липидного спектра и СРБ на фоне применения симвастатина 40 мг/сутки и комбинированной терапии у женщин.

Вид терапии	Симвастатин 40 мг/сут(n=19)		Комбинированная терапия (n=33)		
Показатель	5,7 (5,5-6,2)	Δ %	До лечения	Δ %	p1-2
	4,36 (4,32-4,47)**		Через 24 недели		
ОХС, ммоль/л	1,0 (0,83-1,24)	-23,51	5,95 (5,75-6,2)	-26,05	0,028
	1,15 (0,96-1,22)*		4,4 (4,36-4,48)*		
ХС ЛПВП, ммоль/л	3,85 (3,58-4,2)	15,0	1,0 (0,83-1,26)	18,0	0,047
	2,47 (2,40-2,49)*		1,18 (1,01-1,32)*		
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,96 (1,89-2,0)	-33,24	4,0 (3,67-4,19)	-38,75	0,05
	1,6 (1,35-1,68)*		2,45 (2,38-2,48)**		
ТГ, моль/л	4,92 (3,28-5,56)	-18,37	2,23 (1,94-2,37)	-26,0	0,001
	2,89 (2,6-3,52)*		1,65 (1,51-1,72)*		
Индекс атерогенности	9,65 (8,5-11,0)	-41,26	4,87 (3,98-6,52)	-46	0,028
	7,25 (6,3-8,7)*		2,63 (2,4-3,42)*		
СРБ, мг/л	9,65 (8,75-11,2)	-24,87	10,2 (8,6-12,7)	-27,45	0,039
	7,2 (6,15-9,65)*		7,4 (4,5-10,8)*		

Примечание: Δ % – разница между показателями до и через 24 недели лечения; * – $p < 0,001$, ** $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; p1-2 – достоверность различий степени изменения Δ % на фоне приема симвастатина 40 мг/сут и комбинированной терапии через 24 недели лечения.

демической терапии независимо от пола сопровождалось статистически значимым улучшением структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ (табл. 5 и 6).

Вместе с тем выраженность позитивных изменений эхокардиографических показателей у мужчин была сопоставимой как на фоне монотерапии симвастатином, так и комбинированной терапии. В группе женщин комбинированная терапия сопровождалась достоверно более значимым уменьшением ТМЖП, ТЗС, ММЛЖ и ИММЛЖ в сравнении с монотерапией симвастатином.

Улучшение показателей ремоделирования миокарда ЛЖ привело к достоверному увеличению числа мужчин и женщин с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ как на фоне моно так и комбинированной терапии. Однако, нормальная геометрия и концентрическое ремоделирование ЛЖ у мужчин чаще регистрировались на фоне терапии симвастатином, а у женщин – при использовании комбинированной терапии ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ динамики ТКИМ показал, что монотерапия симвастатином и комбинированная терапия сопровождались достоверным уменьшением ТКИМ во всех группах (табл. 5 и 6). Вместе с тем у женщин применение комбинированной терапии обеспечивало более отчетливое уменьшение показателя ТКИМ в сравнении с монотерапией симвастатином, тогда как у мужчин

динамика ТКИМ была сопоставимой при обоих вариантах лечения.

Таким образом, монотерапия симвастатином, как и комбинированная терапия симвастатином с эзетимибом у мужчин и женщин с МС сопровождались гиполипидемическим, противовоспалительным и антиремоделлирующим эффектами. При этом у женщин комбинированная терапия была более эффективной, по сравнению с удвоением дозы статина, как в достижении целевого значения ХС ЛПНП, снижении уровня СРБ, уменьшении показателя ТКИМ, так и улучшении структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ.

Обсуждение.

В нашем исследовании оценена эффективность двух вариантов гиполипидемической терапии у мужчин и женщин с метаболическим синдромом: монотерапия симвастатином 20-40 мг/сут и фиксированная комбинация – симвастатин 20 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут. Выявленные различия могут быть объяснены некоторыми гендерными особенностями липидного обмена. Имеются данные, что у женщин, наряду с соответствующим уровнем синтеза холестерина и его фракций, важным условием поддержания общего пула холестерина в крови является его активная абсорбция в кишечнике [11]. Эта особенность, обусловлена следующими механизмами: во-первых, эстрогены способствуют

Таблица 5. Динамика эхокардиографических показателей и ТКИМ на фоне применения различных вариантов гиполлипидемической терапии у мужчин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

Вид терапии	Симвастатин 20 и 40 мг/сутки (n=36)		Инеджи (n=25)		p1-2
	До лечения	Δ %	До лечения	Δ %	
Показатель	Через 24 недели		Через 24 недели		
ФВ, %	60,7 (59,1-62,5)	6,04	59,8 (58,91-60,45)	6,01	0,014
	64,4 (62,9-66,4)*		63,4 (62,12-63,83)*		
КДР, см	5,2 (5,0-5,4)	-1,92	5,15 (5,0-5,3)	-1,94	н/д
	5,1 (4,9-5,3)*		5,05 (4,9-5,2)*		
КСР, см	3,5 (3,38-3,6)	-5,7	3,5 (3,4-3,6)	-5,14	н/д
	3,3 (3,15-3,34)*		3,32 (3,2-3,4)*		
КСО, мл	50,87 (46,76-54,43)	-13,2	50,87 (47,43-54,43)	-11,95	н/д
	44,13 (38,42-45,44)*		44,78 (40,96-47,43)*		
КДО, мл	129,5 (118,2-141,3)	-4,4	126,6 (118,3-135,34)	-4,45	н/д
	123,8 (112,8-135,3)*		121 (112,8-129,5)*		
УО, мл	78,64 (71,84-84,7)	1,3	74,01 (69,8-80,9)	1,19	н/д
	79,7 (73,46-89,9)*		74,9 (73,4-82,07)*		
ТЗС ЛЖ, см	1,2 (1,17-1,24)	-5,83	1,23 (1,18-1,24)	-5,69	н/д
	1,13 (1,11-1,16)*		1,16 (1,11-1,18)*		
ТМЖП, см	1,2 (1,17-1,24)	-6,67	1,22 (1,18-1,26)	-5,74	н/д
	1,12 (1,11-1,16)*		1,15 (1,12-1,17)*		
ММЛЖ, г	303,6 (286,9-323,5)	-10,8	309,57 (301,3-319,8)	-12,02	н/д
	271 (254,5-291,6)*		272,4 (270,7-286,3)*		
ИММЛЖ, г/м	142 (131,8-155,3)	-9,98	148 (131,53-155,4)	-13,4	н/д
	127,84 (118,8-138,2)*		128,9 (118,8-141)*		
ТКИМ, мм	0,95 (0,91-1,05)	-3,16	0,96 (0,92-1,07)	-4,17	н/д
	0,92 (0,87-0,97)*		0,92 (0,87-0,94)*		

Примечание: Δ% - разница между показателями до и через 24 недели лечения; * p<0,001 – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; p1-2 – достоверность различий степени изменения Δ% на фоне приема симвастатина 40 мг/сут и комбинированной терапии через 24 недели лечения.

активации транспортного белка типа Newman-Pick (NPC1L1) и увеличению кишечной абсорбции холестерина; во-вторых, эстрогены подавляют экспрессию сигнальных белков Abcg5 и Abcg8, обеспечивающих обратный транспорт холестерина из энтероцитов в просвет кишечника [12, 13]. В данной ситуации у эзетимиба имеется потенциальная возможность максимально полно реализовать липидкорректирующий эффект, поскольку его гиполлипидемическое действие заключается именно в ингибировании белка NPC1L1 [14].

На фоне комбинированной терапии у женщин

выявлено более значимое, чем у мужчин снижение уровня СРБ и регрессия ТКИМ. По-видимому, это обусловлено усилением плеiotропного эффекта симвастатина на фоне применения эзетимиба [15].

При монотерапии симвастатином или комбинированной терапии как у мужчин, так и женщин наблюдалось уменьшение ММЛЖ, ИММЛЖ и гипертрофии миокарда ЛЖ. Данный факт можно объяснить тем, что статины могут способствовать замедлению и возможно, обратному развитию гипертрофии и фиброза миокарда ЛЖ благодаря их плеiotропному эффекту [16, 17]. Статины



Таблица 6. Динамика эхокардиографических показателей и ТКИМ на фоне применения различных вариантов гиполипидемической терапии у женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

Вид терапии	Симвастатин 20 и 40 мг/сутки (n=36)		Инеджи (n=25)		p1-2
	До лечения	Δ %	До лечения	Δ %	
Показатель	Через 24 недели		Через 24 недели		
ФВ, %	60,0 (56,9-61,6)	7,9	60,5 (57-61,4)	6,64	н/д
	64,8 (63,5-66,3)*		64,6 (62,3-65,8)*		
КДР, см	5,0 (4,84-5,13)	-2,6	5,1 (4,95-5,16)	-3,92	н/д
	4,87 (4,71-5,0)*		4,9 (4,78-5,05)*		
КСР, см	3,38 (3,26-3,52)	-7,99	3,49 (3,34-3,5)	-8,31	н/д
	3,11 (2,98-3,26)*		3,2 (3,09-3,31)*		
КСО, мл	46,8 (42,8-51,57)	-18,3	50,35 (45,44-52,81)	-18,65	н/д
	38,2 (34,4-42,85)*		40,96 (37,77-44,62)*		
КДО, мл	118,2 (109,6-124,4)	-5,9	123,8 (115,5-127,2)	-8,82	н/д
	111,2 (102,4-118,2)*		112,8 (106,7-121,0)*		
УО, мл	70,2 (65,6-74,7)	1,4	71,75 (68,32-76,46)	2,3	н/д
	71,2 (67,4-75,6)*		73,39 (68,2-76,6)*		
ТЗС ЛЖ, см	1,24 (1,2-1,25)	-9,7	1,23 (1,19-1,27)	-11,4	0,0036
	1,12 (1,1-1,15)*		1,09 (1,06-1,12)*		
ТМЖП, см	1,25 (1,21-1,34)	-8,8	1,26 (1,22-1,28)	-11,9	0,034
	1,14 (1,11-1,18)*		1,11 (1,09-1,13)*		
ММЛЖ, г	292,3 (280,5-324,9)	-18,0	301,2 (287,2-319,6)	-19,5	0,044
	239,8 (227,2-256,9)*		242,4 (228,1-253,1)*		
ИММЛЖ, г/м ²	149,3 (130,1-164,1)	-12,3	146,2 (137,5-154,8)	-22,7	0,006
	130,9 (110,9-140,8)*		113,0 (109,5-131,0)*		
ТКИМ, мм	0,93 (0,92-0,96)	-2,15	0,96 (0,92-1,0)	-5,21	0,043
	0,91 (0,88-0,95)*		0,91 (0,89-0,93)*		

Примечание: Δ% - разница между показателями до и через 24 недели лечения; * p<0,001 – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; p1-2 – достоверность различий степени изменения Δ% на фоне приема симвастатина 40 мг/сут и комбинированной терапии через 24 недели лечения.

способны ингибировать образование матричных металлопротеиназ (ММП), которые разрушают компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, эластин, фибриноген), вызывая структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ [16]. Терапия статинами также сопровождается снижением уровня СРБ, угнетением активности таких показателей воспаления как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, которые так же опосредовано могут участвовать в ремоделировании миокарда [18]. Более выраженный антиремоделирующий эффект комбинированной терапии, выявленный у жен-

щин, по-видимому, обусловлен дополнительным действием эзетимиба, который потенцирует плейотропные эффекты статина.

Выводы.

1. У женщин с метаболическим синдромом применение фиксированной комбинации симвастатина 20 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут имеет преимущество перед монотерапией симвастатином 40 мг/сут как в достижении целевого уровня ХС ЛПНП, снижении уровня СРБ, и показателя

ТКИМ сонных артерий. Применение симва-
статина 40 мг/сутки или комбинированной
терапии у мужчин обеспечивает сопоставимый
гиполипидемический и противовоспалитель-
ный эффекты.

- У мужчин на фоне применения симвастатина
20-40 мг/сут или комбинированной терапии

достоверных межгрупповых различий динами-
ки показателей, характеризующих структурно-
функциональное состояние миокарда ЛЖ, не
выявлено. Комбинированная терапия у женщин
сопровождалась более выраженным антиремо-
делирующим эффектом по сравнению с моно-
терапией симвастатином.

Список литературы.

1. Low MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423-7.
2. Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrbar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischaemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003;41:567-77.
3. Котовская Ю. В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. *Сердце*. 2005;4(5):236-41.
4. Гендлин Г.Е., Тронина О.А., Сторожаков Г.И. Эндотелий как орган-мишень. Как лечить измененный эндотелий? Что мы знаем в начале XXI века? *Сердце*. 2011;1(57):32-7.
5. Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA, et al. Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Subclinical Atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1344-53.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
7. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий. Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. 2012;1:22-7.
8. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва. 2012.
9. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010.
10. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Москва. 2009.
11. Radhakrishnan AR, Gylling H, Tatu AM. Cholesterol Absorption, Synthesis, and Fecal Output in Postmenopausal Women With and Without Coronary Artery Disease. Cholesterol synthesis prevails over absorption in metabolic syndrome. *International Journal of Vascular Medicine*. 2007;149(6):310-6.
12. Ткачева О.Н., Прохорович Е.А., Майчук Е.Ю. Дислипидемия у женщин. М: Медкнига. 2007;3-131.
13. Miura S, Saku K. Ezetimibe, a selective inhibitor of the transport of cholesterol. *Inter. Med*. 2008;47:1165-70.
14. Yagi S, Akaike M, Aibara K, et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and micro-albuminuria in patients with hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb*. 2010;17:173-80.
15. Liao J.K. Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure. *J Investig Med* 2004;52:248-53.
16. Delbosc S, Cristol JP, Descomps B, et al. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension* 2002;40:142-7.
17. Скибицкий В.В., Прасолова С.А., Фендрикова А.В. Эффективность применения розувастатина в комплексной терапии больных с систолической формой хронической сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011;6(129):143-8.
18. Bellosta S, Via D, Canavesi M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1671-8.