

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИМВАСТАТИНА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

К.В. Вовк

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

В настоящее время сочетанная патология внутренних органов – актуальная проблема терапии.

Цель работы – определение влияния симвастатина на показатели липидного спектра сыворотки крови у больных хроническим холециститом (ХрХ) при сахарном диабете (СД) 2 типа.

У больных ХрХ при СД 2 типа по сравнению с больными ХрХ наблюдаются признаки дислипидемии, а именно: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение показателей ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и снижение показателей ХС ЛПВП.

Терапия больных ХрХ при СД 2 типа симвастатином в дозе 20 мг в сутки приводит к нормализации показателей липидного спектра сыворотки крови и может использоваться в качестве профилактики МС и комплексном лечении данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: симвастатин, метаболический синдром, хронический холецистит, сахарный диабет

В настоящее время сочетанная патология внутренних органов – актуальная проблема терапии. Для сахарного диабета (СД) характерный полиорганный характер нарушений. Особое место занимает патология органов желудочно-кишечного тракта при СД [5]. «Диабетическая холецистопатия» – поражение гепатобилиарной системы при СД характеризуется нарушением функции желчного пузыря и желчевыделительной системы, а также изменением желчеобразовательной функции печени, нередко сопровождается формированием метаболического синдрома (МС) [2].

Нарушение липидного обмена – характерная черта больных СД 2 типа. Наиболее характерными особенностями дислипидемий при СД 2 типа являются: повышение содержания общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), снижение содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности в плазме крови (ХС ЛПВП). Количественные и качественные изменения в липидном спектре больных СД 2 типа позволяют говорить о высоком атерогенном потенциале сыворотки крови как характерной специфической черте СД 2 типа [7, 8].

Нарушение метаболизма липидов у больных СД 2 типа является результатом, с одной стороны, нарушением контроля гликемии, с другой – составной МС.

В исследованиях с использованием гиполипидемических средств доказана эффективность коррекции дислипидемии в плане снижения заболеваемости и смертности у больных СД [3]. К гиполипидемическим средствам первой линии относятся ингиби-

торы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) – редуктазы – статины, основное действие которых направлено на снижение уровня общего холестерина (ХС). Показано также, что гиполипидемический эффект симвастатина проявляется снижением уровня общего ХС, ХС ЛПНП и повышением ХС ЛПВП в плазме крови у больных СД 2 типа [4]. В настоящее время имеются немногочисленные данные о нарушениях липидного обмена у больных при сочетанной патологии, а, именно, при ХрХ и СД 2 типа. Терапевтическая коррекция таких нарушений требует детальных исследований.

Цель работы – определение влияния симвастатина на показатели липидного спектра сыворотки крови у больных ХрХ при СД 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 35 больных ХрХ при СД 2 типа (1-я группа), находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении и 32 пациента ХрХ (без СД) (2-я группа), находившихся в гастроэнтерологическом отделении областной клинической больницы г. Харькова.

Постановка и верификация диагноза ХрХ у больных с СД и у пациентов без СД проводилась на основании комплексного клинико-лабораторного, биохимического и инструментального обследования в соответствии с приказом МЗ Украины № 271 от 2005 г. «Про затвердження протоколів надання допомоги за спеціальністю гастроентерологія». Биохимические исследования включали методы, позволяющие оценить состояние белкового, пигментного и ферментного обме-

нов, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

Для выявления дискинетических изменений со стороны желчного пузыря (ЖП) и желчевыводящих путей всем больным проводилась динамическая эхохолецистография (серия последовательных измерений объема ЖП с интервалом 15 минут на протяжении 1 часа после приема желчегонного завтрака), позволяющая оценить сократительную способность ЖП, темп эвакуации желчи [5]. Ультразвуковое исследование ЖП, желчевыводящих путей и печени осуществляли методом сплошного динамического сканирования на сканере SL-450 "Siemens"- № 14944172 в режиме реального времени. Эхо-сонографию проводили утром, натощак, после ночного голодания на протяжении 10 часов. За несколько дней до проведения исследования пациента переводили на редуцируемую диету: из рациона исключали бобовые, капусту, виноград, молоко, черный хлеб и другие продукты, которые повышают газообразование в кишечнике.

Оценка состояния углеводного обмена проводилась с помощью определения глюкозы натощак и гликемического профиля. Глюкозу в крови определяли глюкозооксидазным методом [1]. Для мониторинга углеводного обмена применяли следующие показатели: КГН – среднесуточные колебания глюкозы натощак; СПГ – средняя постпрандиальная гликемия; СКГ – средняя амплитуда колебаний глюкозы на протяжении суток. Как информативный метод характеристики долгосрочного гликемического контроля использовали определение гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) с помощью набора «Диабет-тест».

Липидный спектр в сыворотке крови изучался у всех больных в динамике лечения.

Изучение уровня общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП проводился энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Stat fax 1904 plus и тест наборов Bio Merieux (Франция). Изучение содержания триглицеридов (ТГ) проводилось с помощью тест-системы Sentinel CH (Италия).

Нормативные величины изучавшихся биохимических показателей получены при обследовании 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела. Лечение больных 1-ой группы (35 человек) проводилось традиционным способом: лечебное питание (стол № 9), глибенкламид, урсохол (пероральный ежедневный прием на ночь по 10 мг/кг/сут), эспа-липон (600 мг в сутки), спазмолитики и антибиотики (по показаниям).

Больным 2-ой подгруппы (32 человека) назначали: лечебное питание стол № 5, холагогум 1 табл. 3 раза день за 15-20 мин. до еды, спазмолитики и антибиотики (по показаниям).

Дополнительно всем больным назначали симвастатин в дозе 20 мг/сут однократно вечером в течение 21 дня и после выписки из стационара на протяжении 2-х месяцев.

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной и описательной статистики с помощью стандартного пакета анализа данных программы Microsoft Excel на персональном компьютере Pentium 4 XP. Определяли показатели углеводного обмена (КГН, СПГ, СКГ, гликозилированный гемоглобин), показатели липидного обмена (общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ) в динамике лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных женщины преобладали в обеих группах, возраст исследуемых был старше в 1-й группе (табл.1).

Таблица 1
Основные антропометрические и клинические характеристики обследованных больных (M±m)

Показатель	Контрольная группа, n=20	1-я группа, n=35	2-я группа, n=32
Возраст (года)	40,3±3,7	49,7±1,5	46,5±2,2
Женщины (число/%)	14/70	23/65,7	24/75
Мужчины (число/%)	6/30	12/34,3	8/25
Длительность ХрХ (года)	-	6,9±1,4	6,3±0,7
Длительность СД (года)	-	10,7±0,8	-
Индекс Кетле (кг/м ²)	23,7±0,9	30,8±2,3	26,3±1,4
ОТ/ОБ	0,81±0,1	0,98±0,1	0,84±0,2
Глибенкламид (%)	-	35 (100)	-
СД средней тяжести (%)	-	26(74,28)	-
СД тяжелый (%)	-	9(25,72)	-

У больных 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы уменьшалась распространенность абдоминально-болевого синдрома, практически отсутствовали проявля-

ния холецисто-кардиального синдрома. Отсутствие последнего может быть связано с нарушением вегетативной иннервации миокарда, типичной для СД. Частота правосто-

ронного реактивного и солярного синдромов у больных 1-й группы увеличивалась.

Из диспептических синдромов у больных 1-й группы превалировал плохой аппетит. У больных 2-й группы чаще наблюдались запоры, у больных 1-й группы наблюдались случаи выделения неоформленного кала, запоры отмечались у 3 (8,57 %) из исследуемых пациентов, что связано с наличием сопутствующей вегетативной нейропатией.

Тожественными для 2-х групп были симптомы астении – повышенная утомляемость, снижения мотивации и активности.

Таким образом, симптоматика у больных 1-й группы имеет определенные особенности в сравнении с классическими проявлениями ХрХ у пациентов без сопутствующих заболеваний. У этих больных наблюдается модификация болевого и диспепсического синдрома, растет распространенность и выраженность неспецифических проявлений ХрХ: нейро-вегетативного и астенического синдромов.

При оценке показателей динамической эхохолестиографии были выявлены сле-

дующие изменения: наибольший начальный объем ЖП был у пациентов 1-й группы, у этой же группы достоверно ниже нормы были коэффициенты опорожнения ЖП на 15-ой, 30-ой, 45-ой и 60-ой минуте исследования. Таким образом, у больных 1-й группы наблюдалось увеличение латентного периода холекинетического рефлекса, увеличение начального и конечного объема ЖП, снижение коэффициента сокращения ЖП, что свидетельствовало о дилатации и снижении сократительной функции ЖП.

Показатели выраженности МС, а именно, индекс Кетле и соотношение ОТ/ОБ был увеличен у больных 1-й группы.

Амплитуда суточных колебаний уровня глюкозы в крови у больных 1-й группы достоверно превышала контрольные значения и показатели во 2-й группе обследованных. Наличие ХрХ у больных СД 2 типа вызывали перепады уровня гликемии в течение суток, что свидетельствовало о неудовлетворительном состоянии углеводного контроля (табл. 2).

Таблица 2

Показатели углеводного и липидного обменов у больных 1-й и 2-й групп (M±m)

Показатель	Контрольная группа, n=20	1-я группа, n=35	2-я группа, n=32
КГН (ммоль/л)	3,85±0,18	9,76±0,13 ^{к)1)}	4,41±0,20
СПГ (ммоль/л)	4,79±0,24	13,62±0,45 ^{к)1)}	5,12±0,8
СКГ (ммоль/л)	1,46±0,32	3,85±0,27 ^{к)1)}	1,10±0,3
Hb A _{1c} (%)	4,72±0,04	10,98±0,27 ^{к)1)}	4,86±0,1
ТГ (ммоль/л)	1,22±0,15	2,35±0,19 ^{к)1)}	1,28±0,11
ХС (ммоль/л)	5,19±0,34	6,81±0,22 ^{к)1)}	5,24±0,23
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,35±0,08	0,88±0,06 ^{к)}	1,23±0,09
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,30±0,27	4,56±0,21 ^{к)1)}	3,5±0,31
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,51±0,08	0,73±0,12 ^{к)1)}	0,65±0,03

^{к)} - достоверно при сравнении одинаковых показателей у больных с контролем (p<0,05);

¹⁾ - достоверно при сравнении одинаковых показателей между 1-й и 2-й группами (p<0,05).

Аналогичной была динамика показателя долгосрочной компенсации углеводного баланса: уровень HbA_{1c} достоверно превышал контрольные значения у пациентов 1-й группы. Субкомпенсация углеводного баланса – типичная особенность метаболизма у больных ХрХ при СД 2 типа.

Нарушения углеводного баланса у больных 1-й группы находилось в прямой корреляции с нарушениями липидного спектра [7].

Уровень ТГ был достоверно выше у пациентов 1-й группы по сравнению с контролем и 2-й группой, что может быть одним из факторов риска формирования желчных камней. Содержание ХС также было повышенным у пациентов 1-й группы по сравнению с контролем и 2-й группой, что может

Выявлена корреляция между СКГ и ХС ЛПНП (τ=0,42; P<0,05) и СКГ и ТГ (τ=0,37; P<0,05) у пациентов 1-й группы. Увеличение амплитуды суточных колебаний глюкозы, отсутствие стабильного гликемического

расцениваться как возможный дополнительный фактор развития литогенеза.

Концентрация в сыворотке крови фракции ХС ЛПВП была ниже контрольных значений у больных 1-й группы. Поскольку белки липид-транспортной системы одинаковые как для сыворотки крови, так и для желчи, низкий уровень ХС ЛПВП сыворотки крови может опосредовано свидетельствовать о дефиците аналогичных липид-транспортных белков в желчи, что снижает способность липидных факторов желчи к растворению в водной среде.

У пациентов 1-й группы содержание ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП было достоверно выше контрольных показателей и больных 2-й группы.

Контроль является одной из причин нарушения липидного обмена у пациентов 1-й группы.

Таким образом, у больных ХрХ при СД 2 типа была обнаружена гипердислипидемия.

Наличие СД ухудшало метаболические показатели у больных ХрХ, что является дополнительным усугубляющим фактором.

Феномен метаболической дезадаптации у больных СД служил причиной прогрессирования ХрХ. Наличие ХрХ, как хронического воспалительного процесса, в свою очередь отрицательно влияло на состояние углеводного баланса у больных СД: замкнутый круг или феномен взаимного отягощения. Исследование углеводно-липидного баланса у больных ХрХ при СД является обязательным и может использоваться в качестве биохимических маркеров в диагностике и мониторинге сопутствующих поражений гепатобилиарной системы у данного контингента больных.

У больных 1-ой группы улучшение происходило на 8 день лечения, исчезновение большинства субъективных и объективных патологических симптомов — на 14 день лечения. У отдельных пациентов сохранились патологические синдромы: астенический — у 13 пациентов (37,14%), нейро-вегетативный — у 7 (20%) абдоминально-болевой синдром у 3 (8,57%), диспепсический — у 2 (5,7%). У больных 2-ой группы улучшение общего состояния происходило на 5 день лечения. Полностью исчезли признаки абдоминально-болевого, правостороннего реактивного, диспепсического синдромов. У 2 пациентов (5,7%) оставались признаки нейровегетативного и астенического синдромов.

Положительные изменения в липидтранспортной системе под влиянием симвастина, возможно, обусловлены увеличением количества ЛПНП-рецепторов, что сопровождается уменьшением в кровотоке количества частиц ЛПНП, их метаболических предшественников ЛПОНП и, соответственно, уровня ХС и ТГ [12]. По-видимому, этот же механизм ответствен за повышенное выделение из кровотока АпоВ и АпоЕ-содержащих ЛП — атерогенных ремнантов ХМ и ЛПОНП [13]. Способность симвастина уменьшать выраженность (постпрондиальной липопротеидемии) ППЛ, вероятно, опосредуется снижением синтеза ХС в гепатоцитах, уменьшением образования ЛПОНП и их секреции в кровь, что способствует снижению уровня ТГ. В то же время, гиперреактивность рецепторов для ЛПНП может ускорять катаболизм ТГ.

У всех больных применение симвастина в качестве основного и единственного гиполипидемического средства не вызывало никаких побочных явлений. Во 2-й группе, где не было значимых изменений со стороны липидного спектра сыворотки крови была

обнаружена полная нормализация всех исследуемых показателей.

Терапия симвастином у больных 1-й группы привела к статистически достоверному снижению уровней ХС: (6,81±0,22) и (4,62±0,16) ммоль/л до и после лечения соответственно ($p<0,05$); ТГ с (2,35±0,19) до (1,65±0,12) ммоль/л, ($p<0,05$); ХС ЛПНП с (4,56±0,21) до (2,70±0,35) ммоль/л, ($p<0,05$); ХС ЛПОНП с (0,73±0,12) до (0,65±0,03) ммоль/л ($p<0,05$); достоверному повышению ХС ЛПВП с (0,88±0,06) до (1,31±0,06) ммоль/л, ($p<0,05$).

Статины в сравнении с гиполипидемическими препаратами других групп позволяют наиболее результативно снижать уровень ХС ЛПНП. Доказательства положительного влияния гиполипидемической терапии статинами на прогноз больных СД 2 типа впервые были получены в исследованиях Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial и Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study [28-30].

Достижение целевого уровня ХС ЛПНП рассматривают как первый эффект гиполипидемической терапии и рекомендованный оптимальный уровень этого показателя для больных СД составляет < 2,6 ммоль/л [11]. Подавление синтеза ингибиторами ГМГ-КоА — редуктазы способствует снижению количества внутриклеточного ХС [6]. Это приводит к повышению количества и активности клеточных рецепторов к ЛПНП и соответственно к снижению уровней ХС ЛПНП за счет увеличения их клиренса из плазмы [10]. Кроме того, статины снижают содержание ХС ЛПНП за счет подавления синтеза ХС ЛПОНП в печени [9].

Вторичный эффект гиполипидемической терапии состоит в достижении оптимальной концентрации в плазме ТГ (менее 1,7 ммоль/л) и ХС ЛПВП (выше 1,15 ммоль/л) [11]. Результаты исследования доказывают положительное влияние симвастина на стабилизацию липидного обмена у больных ХрХ при СД 2 типа. Лечение должно проводиться длительно — не менее 2-х месяцев подряд, с обязательным 3-х месячным исследованием развернутого спектра липидов сыворотки крови.

ВЫВОДЫ

1. У больных ХрХ при СД 2 типа по сравнению с больными ХрХ наблюдаются признаки дислипидемии, а именно: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение показателей ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и снижение показателей ХС ЛПВП.

2. Терапія больних ХрХ при СД 2 типа симвастатином в дозі 20 мг в сутки приводить до нормалізації показателів ліпідного спектра сироватки крові і може використовуватися в якості профілактики МС і комплексному ліченні даної категорії больних.

Перспективним в корекції дисліпидемії вважається вивчення нових лікарських засобів, тривала стабілізація нормальних рівнів ліпідів при мінімальних

побочних ефектах. По результатах численних клінічних керівств, рекомендуються послідовні кроки ліпомодифікуючої терапії: скринінг пацієнтів, виявлення факторів ризику, визначення тактики фармакологічної модифікації факторів ризику для досягнення цільових рівнів ліпидемії, оцінка ефективності вжитих заходів, при необхідності – корекція фармакотерапії і наступний моніторинг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alberti K.G, Burrin J.M. Research metodologes in measuring blood glucose and in defining diabetes // In.: Mogensen C.E., Stande E.A. Research metodologes in human diabetes. Part 2. Walter de Gruyter. - 2006. - P.9-26.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремінська. // Тер. архив. - 2000. - № 10. - С.5-10.
3. Eder I., Miquel J., Junst D. // Free rad.Biol.Med. - 2001. - P. 743-749.
4. Ефімов А.С., Соколова Л.К. // Фармацевтичний журнал. - 2000. - № 3. - С. 48-53.
5. Knobler H., Schottner A., Zhornicki T. // Quart. J. Med. - 2005. - № 2. - P. 73-79.
6. Lawrence J., Campbelle G., Barington H. // Ann. Clin. Biochem. J. - 2004. - № 3. - P. 387-392.
7. Sasazuki S., Koho S., Todoroki I. // J. Epidemiol. - 1999. - № 3. - P. 245-251.
8. Ramrath S, Tritchler HJ, Eckel J. // Horm. Metab. Res. - 2004. - Dec. - Vol. 31(12). - P.632-5.
9. Sniderman A.D., Scantlerbury T. //Ann. Internal. Med. - 2005. - Vol. 135. - № 6. - P. 447- 459.
10. Third report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) expert panel on detection, and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 3143-3421.
11. Van Gaal L. // Glucoscope. - 2006. - № 1. - P. 1-3.
12. Ose L., Scott R. // Clin. Drug. Invest. - 2001. - Vol. 10. - № 3. - P. 127-138.
13. Перова Н.В., Бубнова М.Г., Аронов Д.М. и др. // Кардиология. - 2002. - № 4. - С. 8-10.

ДОСВІД ВЖИВАННЯ СИМВАСТАТИНУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

К.В. Вовк

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

У даний час поєднана патологія внутрішніх органів – актуальна проблема терапії.

Мета роботи – визначення впливу симвастатину на показники ліпідного спектру сироватки крові у хворих на хронічний холецистит (ХрХ) при СД 2 типу.

У хворих ХрХ при СД 2 типу в порівнянні з хворими ХрХ спостерігаються ознаки дісліпидемії, а саме: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, підвищення показників ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і зниження показників ХС ЛПВЩ.

Терапія хворих ХрХ при СД 2 типу симвастатином в дозі 20 мг на добу призводить до нормалізації показників ліпідного спектру сироватки крові і може використовуватися як профілактика МС та комплексному лікуванні даної категорії хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: симвастатин, метаболічний синдром, хронічний холецистит, цукровий діабет

AN EXPERIENCE OF USING SIMVASTATINUM IN THE METABOLIC SYNDROME OF PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS AND DIABETES MELLITUS TYPE II

K.V. Vovk

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The combined pathology of the internal organs at present time is the issue of the day in therapy.

The aim of the work: to define the influence of simvastatinum on the index of the lipid spectrum of the blood serum of patients with chronic cholecystitis (CC) and diabetes mellitus (DM) type II. The patients with

CC and DM type II, in comparison with patients only with CC, have dislipidemia, which is characterized by: hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, increase of the low density and very low density lipoprotein cholesterol index, and the reduction of the high density lipoprotein cholesterol index.

The treatment of patients with both, CC and DM type II, using simvastatinum in doses of 20 mg/day result the normalization of the lipid spectrum of blood serum indexes, and may be used both as prophylaxis of the metabolic syndrome, and as treatment of patients of this category.

KEY WORDS: simvastatinum, metabolic syndrome, chronic cholecystitis, diabetes mellitus