

© В.В.Скибицкий, З.Т.Сокаева, А.В.Фендрикова, 2013
УДК 616-056.27-08.254.7-055

В.В. Скибицкий¹, З.Т. Сокаева¹, А.В. Фендрикова¹

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДКОРРИГИРУЮЩЕГО И НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

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

GENDER CHARACTERISTICS OF LIPIDOCORRECTING AND NEPHROPROTECTING EFFECTS OF DIFFERENT VARIANTS OF HYPOLIPIDEMIC THERAPY APPLICATION TO PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

¹ Кафедра госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить гендерные особенности липидкорректирующего и нефропротективного действия различных вариантов гиполипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом (МС). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 172 пациента с МС (81 мужчина и 91 женщина), которым был назначен оригинальный симвастатин (MSD) 20 мг/сут, обеспечивший достижение целевого уровня ХС ЛПНП у 29 больных. Остальные пациенты рандомизированы в 2 группы: в 1-й дозу симвастатина увеличили до 40 мг/сут, пациентам 2-й группы назначили фиксированную комбинацию «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» (MSD). Исходно, через 1, 2 и 6 мес оценивали показатели липидного профиля, С-реактивный белок (СРБ), микроальбуминурию (МАУ), креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (MDRD). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Симвастатин 40 мг/сут обеспечивал достижение ЦУ ХС ЛПНП у 81,2% мужчин и 55,9% женщин ($p < 0,05$), а комбинация «симвастатин + эзетимиб» – у 86,8% женщин и 64,1% мужчин ($p < 0,05$). Применение как симвастатина, так и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» обеспечивало достоверное уменьшение МАУ и увеличение СКФ независимо от пола, однако у мужчин применение статина оказывало более значимое влияние на функциональное состояние почек, тогда как терапия комбинацией «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» у женщин по степени изменений МАУ и СКФ превосходила таковую у мужчин. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комбинированная терапия при МС обеспечивает более значимый липидкорректирующий и нефропротективный эффекты у женщин в сравнении с мужчинами.

Ключевые слова: гендерные различия, гиполипидемический эффект, функциональное состояние почек, симвастатин, эзетимиб.

ABSTRACT

OBJECTIVE: to evaluate gender characteristics of lipid correcting and nephroprotecting effects of different variants of hypolipidemic therapy application to patients with metabolic syndrome (MetS). **PATIENTS AND METHODS.** The research involves 172 patients with MetS (81 males and 91 females) who were administered original simvastatin (MSD) 20 mg/per day, achieving the target level low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in 29 patients. The remaining patients were randomized into 2 groups: in the first the dose of simvastatin was increased to 40 mg/per day, the second group patients were administered the fixed combination: simvastatin 20 mg + ezetimibe 10mg (MSD). Initially, after 1, 2 and 6 months data of lipid profile were evaluated, C-reactive protein (CRP), microalbuminuria, blood creatinin and glomerular filtration rate (GFR) (MDRD). **Results.** Simvastatin 40mg/per day ensured the attaining of a target level of LDL-C with 81.2 % of males and 55.9 % of females ($t < 0.05$), and the combination «simvastatin + ezetimibe» – 86.8 % of females and 64.1% of males ($t < 0.05$). The application of simvastatin, as well as the fixed combination «simvastatin 20mg + ezetimibe 10 mg» ensured the significant reduction of microalbuminuria and the increasing of GFR regardless of sex, nevertheless the application of statin made more significant effect on the renal function with males whereas the therapy with combination «simvastatin 20mg + ezetimibe 10mg» of females in the degree of change of microalbuminuria and GFR gave better results than the same treatment of males. **CONCLUSION.** The combined therapy with MetS provides more considerable lipid correcting and nephroprotecting effects on females compared with males.

Key words: gender differences, hypolipidemic effect, renal function, simvastatin, ezetimibe.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что метаболический синдром (МС) является значимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и часто ассоциирован с ухудшением функционального состояния почек [1–3]. Так, у пациентов с МС частота выявления хронической болезни почек (ХБП) в 1,64 раза выше, чем у лиц без МС [4]. Важную роль в развитии почечной дисфункции играет и дислипидемия, являющаяся одним из ключевых компонентов МС. Установлена взаимосвязь между неблагоприятными изменениями липидного спектра и функциональным состоянием почек, в частности, степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитием микроальбуминурии (МАУ) [5–7]. Хорошо известно, что обязательным компонентом терапии МС являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, которые одновременно обладают и мощным нефропротективным свойством. Доказано, что и некоторые статины обеспечивают антипротеинурический эффект [8]. Кроме того, показана эффективность применения фиксированной комбинации симвастатина с эзетимибом у пациентов с выраженной ХБП [9]. При этом остаются практически неизученными гендерные особенности липидкорригирующей и нефропротективной эффективности различных вариантов гиполипидемической, в том числе комбинированной терапии у пациентов с МС.

В связи с этим целью исследования явилась оценка гендерных особенностей липидкорригирующего и нефропротективного действия различных вариантов гиполипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 172 пациента с МС (81 мужчина и 91 женщина), медиана возраста 59 лет (52–67). Критериями включения в исследование являлись: 1) МС, диагностированный согласно критериям РМОАГ/ВНОК (2009) [10]; 2) дислипидемия; 3) наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

В исследование не включались больные, имеющие хотя бы один из критериев исключения: манифестные формы ИБС, перенесенные острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за шесть месяцев до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК (по NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; симптоматическая АГ; сахарный диабет типов 1 и 2; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз

в ближайшие годы; непереносимость статинов, эзетимиба.

Всем пациентам был назначен оригинальный симвастатин (MSD) 20 мг/сут. Через 1 мес терапии у 10 мужчин и 19 женщин был зафиксирован целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП); этих пациентов не включали в последующий анализ. Остальные больные (71 мужчина и 72 женщины) были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе (n=66, 32 мужчины и 34 женщины) доза симвастатина была увеличена до 40 мг/сут, во 2-й группе (n=77, 39 мужчин и 38 женщин) назначена фиксированная комбинация: симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг (MSD).

Всем пациентам исходно через 1, 2 и 6 мес определяли в крови концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), С-реактивного белка (СРБ), креатинина (биохимический анализатор «SONY-LAB», радиоиммунологический набор фирмы «Hoffman La Roche», Швейцария). Холестерин липопротеидов низкой плотности рассчитывался по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$, индекс атерогенности (ИА) – по формуле Н.А. Климова: $ИА = (ОХС - ХС\ ЛПВП)/ХС\ ЛПНП$. Кроме того, исходно и через 6 мес проводилась оценка антропометрических параметров: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), отношения ОТ/ОБ, индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле Кетле, а также определение суточной экскреции альбумина с мочой (МАУ) (биохимический анализатор «KONELAB-30», Финляндия). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле MDRD, стадия ХБП определялась в соответствии с современными рекомендациями [11,12].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом КубГМУ.

Обработка результатов проводилась 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), метода Краскела – Уоллиса и медианного теста (для трех и более независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным – построением таблиц сопряженности и их анализа с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от пола до начала гиполипидемической терапии, Ме (ДИ)

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
КА	5,66 (5,1–6,48)	5,7 (4,86–6,47)	0,79
СРБ, ед/л	10,2 (9,3–12,6)	9,0 (6,9–10,4)	0,0001
Систолическое АД, мм рт. ст.	156,45 (152,1–163,4)	158,8 (153,7–166,4)	0,012
Диастолическое АД, мм рт. ст.	97,1 (91,95–100,4)	98,7 (94,2–105,6)	0,006
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,13 (55,7–71,3)	59,9 (54,6–68,7)	0,0001
МАУ, мг/сут	43,6 (38,4–54,2)	44,4 (38,0–50,1)	н/д

Таблица 2

Количество мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения различных вариантов гиполипидемической терапии (n)

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

Примечание. В графе «до лечения» указано общее число больных, начавших принимать симвастатин в дозе 40 мг/сут; в графе «через 2 мес лечения» указано число больных, у которых удалось нормализовать показатели липидограммы; * достоверность различий между количеством пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП в группах мужчин и женщин на фоне терапии симвастатином 40 мг/сут ($p=0,04$); ** достоверность различий между количеством пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП в группах мужчин и женщин на фоне терапии, фиксированной комбинацией «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» ($p=0,04$); ^ достоверность различий между количеством женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии симвастатином и фиксированной комбинацией «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» ($p=0,008$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1, из которой следует, что до начала исследования группы мужчин и женщин статистически значимо различались по возрасту, уровню ОХС, ХС ЛПВП, СРБ, СКФ, систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД).

Применение симвастатина 40 мг/сут оказалось статистически значимо более эффективным у мужчин, чем у женщин: количество пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП, составило соответственно 26 (81,2%) и 19 (55,9%) (табл. 2).

Вместе с тем, комбинированная терапия обеспечивала достижение целевого уровня ХС ЛПНП достоверно чаще у женщин, чем у мужчин: 33 (86,8%) против 25 (64,1%) (см. табл. 2). Больные, не достигшие целевых значений ХС ЛПНП, исключались из дальнейшего наблюдения.

Через 6 мес лечения во всех группах больных отмечалась положительная динамика основных показателей липидного спектра. Как следует из табл. 3 и 4, через 24 нед применения симвастатина 40 мг/сут и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» у мужчин наблюдалось достоверное снижение ОХС, ХС ЛПНП, КА и увеличение значений ХС ЛПВП. При этом степень снижения показателей была сопоставима как в группе симвастатина, так и фиксированной комбинации. У женщин использование комбинированной терапии сопровождалось более значимыми изменениями всех показателей липидного спектра в сравнении с терапией симвастатином 40 мг. Кроме того, при оценке гендерной эффективности фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» оказалось, что изменение таких параметров, как ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, КА, было достоверно большим в группе женщин в сравнении с мужчинами (табл. 5).

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра, СРБ, МАУ, СКФ у мужчин на фоне применения симвастатина 40 мг/сут и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг»

Вид терапии	Симвастатин 40 мг/сут (n=26)		Симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг (n=25)		p 1–2
Показатель	Исходно	Δ %	Исходно	Δ %	
	Через 24 нед		Через 24 нед		
ОХС	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	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	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	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)*		
КА	5,16 (4,35–5,8)	–42,8	5,1 (6,62–5,76)	–42,9	Н/Д
	2,95 (2,73–3,2)*		2,91 (2,67–3,14)*		
СРБ	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)*		
МАУ	45,3 (38,5–58,1)	–24,2	45 (39,0–57,0)	–26,7	Н/Д
	34,3 (31,4–40,25)*		33,0 (31,4–40,3)*		
СКФ	58,7 (58,0–62,1)	17,3	62,6 (58,8–64,5)	20,96	Н/Д
	70,0 (64,2–77,3)*		75,67 (67,3–83,4)*		

Примечание. Δ% – разница (в %) между показателями исходно и через 24 нед лечения; *p<0,001 достоверность различий между показателями исходно и через 24 нед лечения; p 1–2 – достоверность межгрупповых различий показателей на фоне приема симвастатина 40 мг/сут и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг».

Таблица 4

Динамика показателей липидного спектра, СРБ, МАУ, СКФ у женщин через 6 мес от начала лечения симвастатином 40 мг/сут и фиксированной комбинацией «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг»

Вид терапии	Симвастатин 40 мг/сут (n=19)		Симвастатин 20 мг+эзетимиб 10 мг (n=33)		р 1–2
Показатель	Исходно	Δ %	Исходно	Δ %	
	Через 24 нед		Через 24 нед		
ОХС	5,7 (5,5–6,2)	–23,51	5,95 (5,75–6,2)	–26,05	0,028
	4,36 (4,32–4,47)**		4,4 (4,36–4,48)*		
ХС ЛПВП	1,0 (0,83–1,24)	15,0	1,0 (0,83–1,26)	18,0	0,047
	1,15 (0,96–1,22)*		1,18 (1,01–1,32)*		
ХС ЛПНП	3,85 (3,58–4,2)	–33,24	4,0 (3,67–4,19)	–38,75	0,05
	2,47 (2,40–2,49)*		2,45 (2,38–2,48)**		
ТГ	1,96 (1,89–2,0)	–18,37	2,23 (1,94–2,37)	–26,0	0,001
	1,6 (1,35–1,68)*		1,65 (1,51–1,72)*		
КА	4,92 (3,28–5,56)	–41,26	4,87 (3,98–6,52)	–46	0,028
	2,89 (2,6–3,52)*		2,63 (2,4–3,42)*		
СРБ	9,65 (8,5–11,0)	–24,87	10,2 (8,6–12,7)	–27,45	0,039
	7,25 (6,3–8,7)*		7,4 (4,5–10,8)*		
МАУ	44,3 (38,0–47,5)	–23,3	44,7 (40,5–50,8)	–27,6	0,024
	34 (31,0–42,1)*		32 (30,0–35,5)*		
СКФ	58,05 (57,4–63,7)	16,97	61,7 (59,2–68,5)	21,4	0,005
	67,9 (60,2–76,4)*		74,9 (69,2–81,3)*		

Примечание. Δ% – разница (в %) между показателями исходно и через 24 нед лечения; *p<0,001, ** p<0,05 достоверность различий между показателями исходно и через 24 нед лечения; p 1–2 – достоверность межгрупповых различий показателей на фоне приема симвастатина 40 мг/сут и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг».

Важно и то, что гиполипидемическая терапия способствовала достоверному снижению уровня СРБ во всех группах независимо от используемого

варианта лечения (см. табл. 3, 4). Вместе с тем, у мужчин выраженность динамики СРБ на фоне применения симвастатина 40 мг и комбинации ста-

Таблица 5

Сравнительная эффективность влияния различных вариантов гиполипидемической терапии на липидный спектр, СРБ, МАУ, СКФ у мужчин и женщин с метаболическим синдромом через 24 нед наблюдения

Показатель	Симвастатин 40			Симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг		
	Мужчины, Δ%	Женщины, Δ%	р	Мужчины, Δ%	Женщины, Δ%	р
ОХС	-23,7	-23,28	Н/Д	-24,1	-26,05	0,05
ХС ЛПВП	16,5	15,0	Н/Д	16,84	18,0	0,001
ХС ЛПНП	-32,6	-31,5	Н/Д	-34,4	-36,25	0,05
ТГ	-22,6	-18,37	Н/Д	-25,5	-26,0	Н/Д
КА	-42,8	-41,26	Н/Д	-42,9	-46,0	0,008
СРБ	-25,39	-24,87	Н/Д	-26,47	-27,45	Н/Д
МАУ	-24,2	-23,3	0,05	-26,7	-27,6	0,05
СКФ	17,3	16,97	0,001	20,96	21,39	0,034

Примечание. Δ% – разница (в %) между показателями исходно и через 24 нед лечения; р – достоверность различия между группами мужчин и женщин, получающих одинаковую гиполипидемическую терапию.

тина и эзетимиба была сопоставимой, а у женщин фиксированная комбинация «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» превосходила симвастатин 40 мг по влиянию на уровень СРБ. При сопоставлении изменений СРБ у мужчин и женщин в разных группах лечения значимых различий не выявили (см. табл. 5).

Нефропротективный эффект лечения определяли по динамике МАУ и СКФ. Так, через 24 нед терапии как симвастатином 40 мг, так и фиксированной комбинацией, отмечалось достоверное снижение уровня МАУ и увеличение СКФ независимо от пола (см. табл. 3, 4). В то же время, у мужчин применение симвастатина 40 мг оказывало более значимое влияние на показатели МАУ и СКФ, чем у женщин, тогда как комбинированная

терапия у женщин по степени уменьшения МАУ и увеличения СКФ превосходила таковую у мужчин (см. табл. 5).

Закономерно, что на фоне терапии симвастатином 40 мг или комбинацией липидкорректирующих средств изменилось число пациентов с различными стадиями ХБП. Так, исходно нормоальбинурия и скорость клубочковой фильтрации > 60 мл/мин/1,73 м² (т.е. отсутствие ХБП) имели место лишь у 3 мужчин и 4 женщин. На фоне терапии симвастатином 40 мг/сут как среди мужчин, так и женщин, отмечалось недостоверное увеличение числа пациентов без ХБП. В то же время, в обеих группах имело место значимое увеличение числа лиц с ХБП 1 стадии за счет трансформации более тяжелых структурно-функциональных нарушений

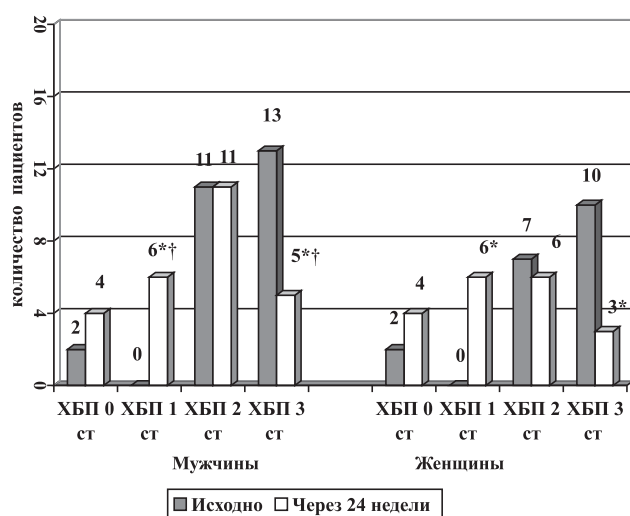


Рис. 1. Изменения числа пациентов с различными стадиями ХБП на фоне применения симвастатина 40 мг/сут в группах мужчин и женщин с метаболическим синдромом.

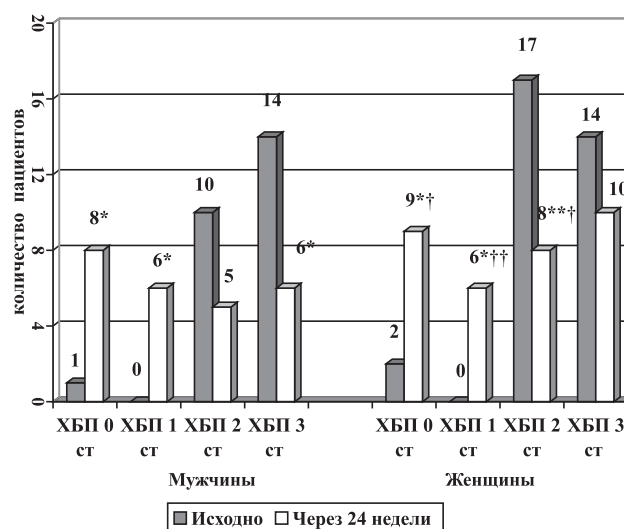


Рис. 2. Изменения числа пациентов с различными стадиями ХБП на фоне применения фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» в группах мужчин и женщин с метаболическим синдромом.

(преимущественно соответствующих ХБП 3 стадии) в начальную стадию ХБП (рис. 1). Следует отметить, что ХБП 1 стадии на фоне применения статина регистрировалась чаще у мужчин, чем у женщин.

Использование комбинации «симвастатин 20 мг+эзетимиб 10 мг», в отличие от монотерапии, обеспечивало достоверное увеличение количества больных без ХБП как среди мужчин, так и среди женщин (рис. 2). Вместе с тем, у женщин достоверно чаще, чем у мужчин, происходила трансформация ХБП 2 стадии в ХБП 1 стадии или отсутствие ХБП.

Таким образом, как монотерапия статином, так и комбинированный препарат, обеспечивают выраженный гиполипидемический, противовоспалительный, нефропротективный эффекты независимо от пола больных с МС. Однако нельзя не отметить, что эффективность фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» более выражена у женщин в сравнении с мужчинами как в достижении целевых значения ХС ЛПНП, снижении уровня СРБ, так и в отношении улучшения функционального состояния почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость применения гиполипидемической терапии у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, в том числе при МС, не вызывает сомнений. Более того, результаты исследований последних десятилетий показали, что значительному числу пациентов для эффективной коррекции дислипидемии требуется комбинированная липид-снижающая терапия, в частности, включающая статин и ингибитор кишечного всасывания холестерина – эзетимиб. Фиксированная комбинация симвастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг продемонстрировала способность обеспечивать достижение целевого уровня ХС ЛПНП ($< 2,5$ ммоль/л) у 80–90% больных с гиперхолестеринемией [13]. Более того, комбинированная терапия существенно превосходила монотерапию статином по влиянию на важный маркер воспаления – СРБ [14]. Имеются немногочисленные исследования, результаты которых свидетельствуют, что эзетимиб в комбинации со статином обеспечивал регресс альбуминурии и увеличение СКФ [15]. В то же время, данные литературы о гендерных особенностях липидкорригирующего и нефропротективного эффектов разных вариантов гиполипидемической терапии у пациентов с МС противоречивы.

В нашем исследовании проведена оценка эффективности монотерапии симвастатином 40 мг/сут и применения фиксированной комбинации

«симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» у мужчин и женщин с МС. Анализ липидкорригирующей эффективности показал, что в группе мужчин оба варианта гиполипидемической терапии обеспечивали достижение целевых значений ХС ЛПНП у сопоставимого числа больных, а также способствовали значимому улучшению показателей липидного профиля. Применение фиксированной комбинации, напротив, оказалось наиболее эффективно у женщин в сравнении с монотерапией статином. Аналогичная тенденция имела место и при оценке влияния гиполипидемической терапии на динамику СРБ. Кроме того, нефропротективное действие как симвастатина, так и комбинации симвастатина с эзетимибом, в определенной мере зависело от пола пациентов. Так, наилучшие результаты при использовании фиксированной комбинации были получены у женщин. Более того, эффективность комбинированной липидкорригирующей терапии у женщин превосходила таковую у мужчин.

Можно предполагать, что большая эффективность комбинации симвастатина с эзетимибом у женщин обусловлена особенностями липидного обмена. Так, всасывание холестерина из кишечника у женщин выше, чем у мужчин [16]. По-видимому, это обусловлено тем, что эстрогены значительно увеличивают кишечную абсорбцию холестерина, подавляя экспрессию белков Abcg5 и Abcg8, способствующих транспорту холестерина из энтероцитов обратно в просвет кишечника. Кроме того, на этом фоне происходит активация специфического белка Newman-Pick (NPC1L1), обеспечивающего транспорт холестерина из просвета кишечника в энтероциты [16]. Следует отметить, что гиполипидемический эффект эзетимиба связан именно с блокадой данного белка (NPC1L1). Вероятно, этим можно объяснить большую эффективность у женщин комбинированной терапии, включающей эзетимиб. Вместе с тем, механизмы различной выраженности нефропротективного эффекта статина и фиксированной комбинации у мужчин и женщин требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение симвастатина 40 мг/сут и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» у мужчин с МС обеспечивает сопоставимый гиполипидемический эффект как по числу пациентов, достигших целевых значений ХС ЛПНП, так и по динамике основных показателей липидного профиля и уровня СРБ. Использование комбинации гиполипидемических препаратов у женщин имеет преимущества перед монотерапией симвастатином

в отношении липидкорректирующего и противовоспалительного эффектов. Кроме того, данные эффекты на фоне комбинированной терапии у женщин достоверно более выражены, чем у мужчин.

Различные варианты гиполипидемической терапии обеспечивают сопоставимое нефропротективное действие у мужчин, тогда как у женщин более эффективно использование фиксированной комбинации. Вероятно, полученные нами результаты могут быть использованы в клинической практике для подбора липидкорректирующей терапии у пациентов с метаболическим синдромом и ХБП.

Конфликт интересов отсутствует.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H et al. Natriuretic Peptides /cGMP/ cGMP-Dependent Protein Kinase Cascades Promote Muscle Mitochondrial Biogenesis and Prevent Obesity. *Diabetes* 2009; 12 (58):2880–2892
2. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ et al. Independent and Additive Impact of Blood Pressure Control and Angiotensin II Receptor Blockade on Renal Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: Clinical Implications and Limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3027–3037
3. Шарипова ГХ, Чазова ИЕ. Особенности поражения почек при артериальной гипертензии с наличием и отсутствием метаболического синдрома. *Российский кардиологический журнал* 2008; 6:1-10
4. Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *NDT* 2007; 4: 1100–1106
5. Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H, Yilmaz M E. The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2006; 23 (6): 988–998
6. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Coll Nephrol* 2003; 14: 2084–2091
7. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293–301
8. Zeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials». 2010 European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany
9. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160:785–794
10. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. Приложение 2. 2009; 8(6):2-28
11. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. Приложение 3. 2008; 7 (6):3-24.
12. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115
13. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z et al. Dose-Comparison Study of the Combination of Ezetimibe and Simvastatin (Vytorin) Versus Atorvastatin in Patients With Hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005; 149:464-473
14. Sager PT, Capece R, Lipka L et al. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179: 361-367
15. Kinouchi K, Ichihara A, Bokuda K, Morimoto S, Itoh H. Effects of adding ezetimibe to fluvastatin on kidney function in patients with hypercholesterolemia: a randomized control trial. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20(3):245-256
16. 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(10):1650-1655

Поступила в редакцию 21.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.