

УДК 616.1+616-098

МЕТАБОЛИЗМДІК СИНДРОМДЫ НАУҚАСТАРДЫҢ ЖҮРЕК-ТАМЫРЛЫ ҚАУІП-ҚАТЕРЛЕРІН ТӨМЕНДЕТУДЕГІ ФИБРАТТАРДЫҢ РОЛІ (ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ)**Ш.Т. Жукушева, А.С. Жунуспекова, А.А. Лебаева, А.А. Макаева
СММУ, Жедел медициналық жәрдем ауруханасы, Семей қ.**

Үшглицеридтердің атерогендігі бірнеше факторлармен байланысты: жоғары тығыздықты липопротеидтердің деңгейінің төмендеуімен, төменгі тығыздықты липопротеидтердің кішкене тығыз бөлшектерінің мөлшерден тыс болуымен, фибринолиз бұзылуымен, гиперкоагуляциялануымен, инсулинге тәзімділікпен және өз кезегіне орай жүрек ишемиялық ауруының (ЖИА) тәуелсіз факторы болатын артериялық гипертониямен сипатталады [1]. Сонымен қатар, үшглицеридтердің жоғары деңгейі, жоғары тығыздықты липопротеидтердің деңгейінің төмендеуі және коронарлық жағдайлардың туу қаупі аралықтарындағы өзара байланыс бар екені белгілі [2].

ЖИА, миокард инфаркты науқастарындағы жоғары деңгейлік үшглицеридтердің мөлшерін төмендету үшін қазіргі уақытта дәстүрлі еммен бірге фенофибрат – липидекс СР препаратының тағайындалуы және гиполлипидемиялық нәтижесін зерттеу қызығушылық туғызуда.

Метаболизмдік синдромды науқастардың сау адамдармен салыстырғанда ЖИА қауіп-қатерлері өте жоғары екені белгілі және осы уақытқа дейін биохимиялық деңгейде сенімді түсінігі табылмаған [3]. Метаболизмдік синдром генезінде компьютерлі томографияны қолдану висцеральді май тіндерінің қорлануының теріасты май жиналуына қарағанда тәуелсіздігін көрсетті. Висцеральді май тіндерінен порталды көктамыр жүйесіне келетін қанайналым ерекшеліктері, орталық семіздіктің теріасты май артық тығымен салыстырғанда катехоламиндер әсерінен липолиз процесінің жиілеуі, абдоминальды семіздік көмірсу мен липидті метаболизмге тікелей әсер ететіндігін айғақтайды [4]. Фибраттар (фибра қышқылы дериваттары) клиникалық практикада гиполлипидемиялық препараттар ретінде 40 жылдан аса қолданылуда.

Дислипидемиясы бар метаболизмдік синдроммен сипатталатын науқастарға фибраттар тағайындау статиндерге қарағанда жүрек-тамыр қауіп-қатерлерін маңызды түрде төмендетені жақсы белгілі.

Кейінгі онжылдықтарда әлемдегі дамыған елдердің популяциясында жалпы холестерин мен төменгі тығыздықты липопротеидті холестерин деңгейінің маңызды төмендеуі байқалды. АҚШ-та ЖИА-ның пайда болуы негізінен липидті көрсеткіштердің ішінен төменгі тығыздықты липопротеидтер деңгейі жоғары болатын адамдарда кездескен [5, 6]. Қазіргі уақытта, ЖИА-на әкелетін липидті бұзылыстардың негізгісі болып төменгі тығыздықты липопротеидтер деңгейінің жоғарылауымен байланысатын гипер-үшглицеридемия және гипоальфа-холестеринемия болып табылады. Осылай сипатталатын липидті бұзылыстар метаболизмдік синдромға тән [7].

Фибраттардың жүрек-тамыр қауіп-қатерлерін төмендету нәтижелері тек қана оның гиполлипидемиялық салдарынан ғана емес, сонымен қатар статиндердің «плейотропты» әсерлеріне ұқсастығымен байланысады және тамырлар вазомоторлы функциясының жақсаруымен, қабыну мен қышқылдану үрдістерінің төмендеуімен, кәдімгі зертханалық әдістермен езер бағаланатын (мысалы, төменгі тығыздықты липопротеидтер бөлшектерінің өлшемі мен тығыздығы) липидті алмасулардың жақсаруымен қорытындыланады [8].

Фибраттар пероксис пролифераторларын (PPAR) белсендіретін а-классасты рецепторларының агонистері

болып табылатыны белгілі. Осы класстың ең алғашқы препараты болып табылатын клофибрат қазіргі кезде қолданылмайды. Сонымен қатар осы классқа гемфиброзил, беафибрат, ципрофибрат, этофибрат, фенофибрат препараттары жатады. Фибраттар липидтер метаболизміндегі белоктардың синтезіне жауап беретін гендердің тұтас бірқатар экспрессиясын ынталандырады. ЖИА қауіп-қатерінің төмендеуіне ықпал жасайтын фибраттардың маңызды әсерінің бірі - жоғарғы тығыздықтағы липопротеидтердің концентрациясы жоғарылауы және өз кезегінде холестериннің кері транспорт үрдісін белсендіреді.

Сонымен қатар, жоғары тығыздықты липопротеидтер деңгейінің жоғарылауы өз кезегінде төменгі тығыздықты липопротеидтердің тотығуын азайтатыны белгілі [9, 10].

Фибраттардың екінші оң нәтижелілігі үшглицеридтерге бай липопротеиндердің өнімін азайтумен байқалады. Фибраттар бауырдағы липопротеинді липаздар экспрессиясын күшейтеді, ол өз кезегінде үшглицеридтердің гидролизін шапшаңдатады да хиломикрондар мен төменгі тығыздықтағы липопротеидтерді бауыр қағып алатын ұсақ ремнантты бөлшектерге конверсиялы өзгертеді. Одан басқа, фибраттар бауырдағы апо С-III - белок синтезін басып тастайды [11]. Ол өз кезегінде үшглицеридтер липолизін тәксыра отырып бауырдың ремнантты бөлшектерін басады.

Соңынан, фибраттар әсерінен үшглицеридтер деңгейінің төмендеуі төмен тығыздықты липопротеидтердің бөлшектерінің өлшемі мен тығыздығына сай – тотығуға аз шалдығатын өте ұсақ және нығыздықтан ірі және болбырлыққа қарай орайлы қайта таралуын тудырады [12]. Бір қызығы, төменгі тығыздықты липопротеидтердің осындай сапасының жақсаруы осы бөлшектердің концентрациясының жалпы төмендеуінен немесе тіптен олардың жоғары деңгейінің плазмада сақталуымен жүреді.

Фибраттар жүрек-тамыр қауіп-қатер асқынуларын басқа жолдармен де төмендетеді. Жекелеп алғанда, олардың цитокиндер, адгезиялық молекулалар, макрофагтар инфильтрациясы экспрессиясының тосқауылымен және артерияның эндотелий-тәуелді релаксациясы ұлғаюымен байланысатын қабынуға қарсы әсері сипатталған.

Қандағы липидтер деңгейі мен плазмадағы СРБ жоғарғы концентрациясының жүрек-тамыр ауруының даму қаупімен тура корреляциясы бар екені белгілі [13]. СРБ тамыр қабырғасына қалана және молекулалар адгезия экспрессиясын ұлғайта, төменгі тығыздықтағы липопротеидтерді байланыстыра отырып ерте атеросклерозды зақымданудың түзілуіне тура қатысады [14]. СРБ-тың бауырдағы өнімі плазмадағы 6-интерлейкиннің деңгейімен және а-ісіктердің некрозды факторымен реттеледі де екеуі май тіндерінен өндіріледі және әрине, олардың концентрациясы семіздіктен едәуір жоғары [6].

Фибраттар адам қолқасы тегіс бұлшықет жасушалары белсенділігін кедергілеп, прокагулянт болып табылатын тін факторы белсенділігін және моноциттер мен а-ісіктердің некрозды фактор макрофагтары экспрессиясын төмендетеді де плазмадағы СРБ пен 6-ИЛ деңгейлерін азайтады және

жоғары тығыздықтағы липопротеидтер концентрациясын көбейтеді [12].

Фибраттар терапиясы липидті метаболизм бұзылыстарын азайтады немесе жояды.

Метаболизмдік синдромға жоғары тығыздықтағы липопротеидтердің төмен концентрациясы мен үшглицеридтердің жоғары деңгейі тән екені белгілі. Гиперүшглицеридемия және тамақтанудан кейінгі плазмадан үшглицеридтер клиренсінің баяулауы инсулинге төзімділікке байланысты липопротеидтер белсенділігінің азаюымен және бауырдағы өте төмен тығыздықты липопротеидтердің гиперөнімдерімен септеледі.

Плазмадағы ұсақ және нығыз төменгі тығыздықты липопротеидтердің жоғары деңгейі тек қана инсулинге төзімділіктегі науқастарға ғана тән емес, сонымен қатар метаболизмдік синдромы бар науқастарға да тән [15].

Қабыну маркерларының концентрациясының жоғарылауы (6-ИЛ, СРБ) инсулинге төзімділік және абдоминальды семіздікпен қалай тығыз корреляцияланып байланысса, плазминогеннің тіндік белсенділігі мен 1-плазминоген белсенділік ингибиторының (РАІ-1) ұлғаюы солай корреляцияланады да фибринолиз үрдісінің баяулауына әкелген [16]. Барлық жоғарыда көрсетілген факторлар метаболизмдік синдроммен тығыз байланыста бола отырып, ЖИА қауіп-қатерін маңызды көбейтеді де фибраттар қолданғанда едәуір дәрежеде шектеледі.

Дислипидемия мен метаболизмдік синдром абдоминальды семіздік түрімен тығыз байланыса отырып, фибраттар әсеріне өте сезімтал келеді. PPAR α гендері экспрессиясын белсендіре отырып, фибраттар липидтер метаболизмінде бүтін каскадты оң өзгерістеріне бастайды: оның ішінде үшглицеридтерге бай липопротеидтер деңгейінің төмендеуі, жоғары тығыздықты липопротеидтер концентрациясының жоғарылауы, төменгі тығыздықты липопротеидтердің атерогенділігінің төмендеуі. Сонымен қатар, фибраттар семіздіктегі, метаболизмдік синдромдағы және атеросклероздағы болатын қабыну маркерлары белсенділігін төмендетеді.

Диабетке ұқсас липидті алмасу бұзылыстары мен қабынуға қарсы статусы инсулинге төзімділікті және метаболизмдік синдромды науқастарға тән болып, АҚШ-тың 25% тұрғындарында, оның ішінде 60 жастан асқандардың 45%-да кездесіп [17], ЖИА қауіп-қатерін шұғыл жоғарылатқан. Фибраттардың ЖИА-да қолданылуы, әсіресе, инсулинге төзімділікті метаболизмдік синдромды науқастарға тағайындауы липидті метаболизмге қосымша оң әсер ете отырып, жалпы жүрек-тамыр жүйесі жағдайын жақсартқан [18, 5].

Әдебиеттер:

1. Мартынов А.И., Шахов Ю.А., Арутюнов Г.П. Лечение атеросклероза: направления исследований и клинические вопросы // Клиническая фармакология и терапия. - 1997. - N2. - С.66-73.

2. Обрезан А.Г., Николин К.М.. Современные подходы к лечению атеросклероза. - Военно-медицинская ака-

демия. Международная клиника. - Санкт-Петербург, 2004. - С. 32-41.

3. Константинов В.О., Сайфуллина Я.Р. Медицинская академия им.И.И.Мечникова, Санкт-Петербург. Сердечно-сосудистый риск и возможности его снижения у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом II типа – роль фибратов. - С. 6, 7-9.

4. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Дислипидемии: Клиника, диагностика, лечение. – М.: РГМУ, 2000. – С. 48.

5. Feher, J. Foxton, D. Banks et al. Long-term safety of statin-fibrate combination treatment in the management of hypercholesterolaemia in patients with coronary artery disease // Br. Heart J. – 1995. – Vol.74. – P.14-17.

6. Мамедов М., Перова Н., Косматова О. и соавт. Перспективы коррекции проявлений метаболического синдрома: влияние сочетанной гипотензивной и гиполипидемической терапии на уровень суммарного коронарного риска и тканевую инсулинорезистентность // Кардиология. – 2003. – Т.43, №3. – С. 13-19.

7. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. - М., 1998. – С. 56-60.

8. Мамедов М.Н. Метаболический синдром // Лечащий врач. - 2000. - №6. - С. 2-14.

9. Yarnell G.W.B., Baker I.A., Sweetnam P.M. et al. Fibrinogen viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease // Circulation. - 1991. – Vol.83. – P. 836-844.

10. Woodward M., Lowe G.D.O., Ramley A., Timmstedt L. Fibrinogen as a risk factor of, coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women // Eur.Heart J. – 1998. – Vol.19. – P.55-62.

11. Сусеков А.В. Фибраты при лечении липидных нарушений у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 // Справочник поликлинического врача. – 2004. – Том 4. - №2. - С.123-243.

12. Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety // Eur Heart J. – 1995. – Vol.16. – P. 5-13.

13. Перова Н.В. Гиполипидемическая терапия при метаболическом синдроме. Труды I Международного Научного Форума «Кардиология-99». – 1999. – С. 39-48.

14. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – Москва: Изд-во Media Medica, 2004. – С.86.

15. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men // JAMA. – 2002. – Vol.288 (21). – P. 2709-2716.

16. Шалхарова Ж.С. Метаболический синдром для терапевтов. – Туркестан, 2007. – С. 37.

17. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., et al. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease // Am. Cardiol. - 2005. – Vol.75. - P. 1196-1201.

18. Сусеков А.В. Фибраты при лечении липидных нарушений у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 // Справочник поликлинического врача. - 2004. – №2, Т. 4. – С. 49-54.

Роль фибратов в снижении сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом (литературный обзор)

Ш.Т. Жукушева, А.С. Жунуспекова, А.А. Лебаева, А.А. Макаева

Применение фибратов у больных ИБС, особенно инсулинорезистентных с метаболическим синдромом, эффективно влияет на липидный метаболизм, тем самым улучшается работа сердечно-сосудистой системы.

Role of fibrates at lowering of cardiovascular risk at patients with metabolic syndrome (literature review)

Sh.T. Zhukusheva, A.S. Zhunuspekova, A.A. Lebaeva, A.A. Makaeva

Application of fibrates at IHD patients especially at insulinresistant patients with metabolic syndrome make influence on lipid metabolism so that improves cardiovascular system work.