

АТОРВАСТАТИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ И ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

Доц. Е. Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ

ATORVASTATIN IN TREATMENT OF NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM AND HYPERLIPIDEMIA

E. L. TOVAZHNIANSKAYA

Харьковский национальный медицинский университет

Показана высокая эффективность аторвастатина (сторваса) в комплексе с заместительной гормональной терапией у больных первичным гипотериозом — нивелирование метаболических и гемодинамических расстройств, улучшение общего состояния больных, уменьшение выраженности и частоты неврологических проявлений заболевания.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, неврологические осложнения, аторвастатин, гиперлипидемия, оксидантный стресс, гемодинамика.

A high efficacy of atorvastatin (Storvas) in combination with hormone replacement therapy in patients with primary hypothyroidism, i.e. control of metabolic and hemodynamic disorders, improvement of the general condition, reduction of the frequency and degree of neurological manifestations, is shown.

Key words: primary hypothyroidism, neurological disorders, atorvastatin, hyperlipidemia, oxidant stress, hemodynamics.

Ухудшение экологической и социально-экономической обстановки в Украине, последствия аварии на Чернобыльской АЭС, йододефицит в ряде районов страны привели к значительному росту распространенности патологии щитовидной железы и в первую очередь первичного гипотиреоза (ПГ). Активная роль тиреоидных гормонов (ТГ) в разнообразных метаболических процессах в организме обуславливает сложность развивающегося при гипотиреозе симптомокомплекса, в структуре которого ведущее место занимает поражение нервной системы на различных уровнях [1–3]. Это, с одной стороны, определяет частоту и выраженность неврологической симптоматики при ПГ, с другой — требует дальнейшего изучения патогенетических механизмов формирования его неврологических осложнений.

Данные литературы свидетельствуют о том, что среди патогенетических факторов развития неврологического дефицита в условиях гипотиреоза приоритетное значение имеют нарушения метаболических процессов и гемодинамики [4–8]. Это обусловлено тесной взаимосвязью ТГ с процессами свободнорадикального окисления [4, 5, 9] и рядом нейрогуморальных и вазоактивных веществ (биогенные моноамины, оксид азота, простагландины, липиды и др.), огромное влияние которых на сосудистую систему доказано на большом клиническом материале [6–8, 10, 11], а также ролью указанных метаболических рас-

стройств и дисциркуляций в поражении нервной системы любого генеза.

Известно, что при недостатке ТГ, в частности тироксина, который обладает антирадикальным действием [9], в организме создаются условия для интенсификации процессов пероксидации [4, 5, 9] с накоплением первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления (СРО), оказывающих мембранотоксическое действие и способствующих повреждению нейронов.

Доказано, что в условиях гипотиреоза даже на субклинической стадии возникает гиперлипидемия вследствие замедления скорости распада липидов в результате снижения активности липопротеидлипазы, ухудшения транспорта и выведения атерогенных липидов из организма с желчью, снижения скорости клиренса липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уменьшения количества рецепторов к ЛПНП в гепатоцитах [6, 7, 12, 13]. Важно отметить, что гиперлипидемия при ПГ, с одной стороны, является основным патогенетическим компонентом атеросклеротического процесса, распространенной причиной поражения сосудов с развитием дисциркуляций, с другой — способствует интенсификации процессов СРО липидов за счет увеличения содержания субстрата окисления ЛПНП [6, 7, 13]. В свою очередь окисленные ЛПНП усиливают процессы атерогенеза и, как следствие этого, расстройства церебральной и периферической гемодинамики [12, 13].

Таким образом, развивающиеся в условиях гипотиреоза дислипидемия, оксидантный стресс, эндотоксикоз и расстройства гемодинамики, усиливая друг друга, способствуют нарушению структуры и функции нервных клеток и в конечном итоге — формированию комплекса неврологических синдромов.

Все вышеизложенное обуславливает необходимость разработки комплексной патогенетической терапии, учитывающей не только степень тиреоидной недостаточности, но и основные звенья нарушения метаболического гомеостаза при ПГ, в том числе нарушения липидного обмена.

На сегодняшний день одними из наиболее применяемых антиатеросклеротических средств являются статины [14–19]. Механизм действия статинов связан с угнетением синтеза холестерина в печени на стадии мевалоновой кислоты вследствие обратимого ингибирования ключевого фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил — коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и увеличением числа и активности печеночных ЛПНП-рецепторов на поверхности клеток, что способствует усилению захвата и катаболизма ЛПНП [14,16]. Кроме нормализации липидного обмена, статины могут оказывать прямое действие на основные звенья воспаления при атерогенезе, подавляя образование молекул адгезии, тормозя прилипание лейкоцитов к поверхности эндотелия, снижая секреторную активность и пролиферацию макрофагов в атеросклеротической бляшке, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов, снижая уровень С-реактивного белка, статины также позитивно влияют на эндотелиальную функцию [15, 18].

Мета-анализ крупных исследований, посвященных гиполипидемической терапии статинами больных с эндокринной патологией, в частности с сахарным диабетом (4S — Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE — Cholesterol and Recurrent Event Trial; LIPID — Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease trial), доказал их высокую эффективность в снижении содержания общего холестерина (ХС) и ХС ЛПНП, существенную эффективность в снижении частоты смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) — на 29%, и частоты повторных осложнений ИБС — ИМ, нестабильной стенокардии, внезапной смерти — более чем на 25–40% [19].

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о том, что из всех статинов аторвастатин наиболее длительно циркулирует в крови, медленно выводится почками и в эквивалентных весовых дозах оказывает более выраженное холестерин- и триглицеринснижающее действие, чем ловастатин, симвастатин и правастатин [16, 17]. Интересны результаты исследования CURVES, в котором проведен фармакоэкономический анализ лечения больных статинами при их длительном применении. Наилучшие результаты в отноше-

нии стоимости/эффективности были достигнуты в случаях применения 10 мг аторвастатина. В дозе 20 мг этот препарат снижал уровень холестерина ЛПНП на 46%, что достоверно превосходит все дозировки других препаратов, за исключением ловастатина в дозе 80 мг [16].

Однако мы не встретили в литературе работ, посвященных терапевтическим эффектам статинов при лечении гиперлипидемий при ПГ, что и обусловило актуальность данного исследования, целью которого явилось изучение возможностей аторвастатина для коррекции нарушений липидного обмена и гемодинамики у больных с неврологическими осложнениями ПГ.

В исследование были включены 40 больных ПГ (35 женщин и 5 мужчин) в возрасте 42–57 лет (средний возраст 49,9 года). Критериями включения в исследование были: документированный первичный гипотиреоз, наличие неврологической симптоматики, уровень ХС более 5,0 ммоль/л и содержание ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л. Первичный гипотиреоз верифицировался на основании клинических и лабораторных данных — уровень тиреотропных гормонов (ТТГ) в крови обследованных составил $6,1 \pm 1,1$ мМЕ/л. Неврологическое обследование с использованием схем Центра вегетативной патологии, шкалы MMSE, шкалы уровня депрессии Гамильтона и инструментальные исследования (ЭЭГ, ультразвуковая доплерография — УЗДГ, КТ, МРТ, электромиография — ЭМГ) позволили выявить ведущие неврологические синдромы у больных ПГ: дисметаболическую энцефалопатию у всех пациентов, дисметаболическую полиневропатию (у 62,5%) и дисметаболическую миелопатию (у 15%).

В качестве контрольной группы были обследованы 25 здоровых лиц соответствующего пола и возраста.

Пациенты с ПГ, вошедшие в группу обследования, проходили заместительную гормональную терапию препаратом тироксин в индивидуальной дозировке, которая колебалась от 100 до 300 мг в сутки однократно утром до еды и не изменялась в течение всего времени исследования. Это позволяло оценить терапевтические возможности статинов в условиях гипотиреоза.

Для оценки церебрального кровотока и кровотока в сосудах конечностей было проведено УЗДГ по стандартной методике на аппарате «Спектрмед-300» (Россия). Показатели липидного обмена в крови изучали с помощью энзиматического калориметрического метода на биохимическом анализаторе «Screes master lab» фирмы «Hospitex Diagnostics» с определением уровней ХС, триглицеридов (ТГЛ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГЛ}/5)$; коэффициент атерогенности (КА) по формуле А. Н. Климова: $\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$. Содержание липидсодержащих лейкоцитов определяли

на основании подсчета 100 клеточных элементов с учетом окраски ядра и цитоплазмы с расчетом среднего гистохимического коэффициента (СГК) по формуле Г. Астальди и Л. Верга: $СГК = (3а + 2б + 1в + 0г)/100$, где цифры обозначают степень интенсивности окраски (от +++ до 0), а буквы — число клеток с той или иной интенсивностью окраски. О состоянии процессов свободнорадикального окисления судили по содержанию в крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), интенсивности перекись-индуцированной хемилюминесценции (H_2O_2 -ИХЛ), о состоянии антиоксидантной системы — по уровню в крови глутатиона, активности супероксиддисмутазы (СОД) и витамина Е, которые определяли по стандартным методикам.

Все больные получали в комплексе с заместительной гормональной терапией (тироксин) аторвастатин (сторвас) в дозе 20 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 2,5 мес.

Полученные данные были статистически обработаны с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica-6». Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента–Фишера, сравнивая результаты до и после лечения и контрольные показатели.

Комбинированное лечение аторвастатин + тироксин в течении 2,5 мес позволило достоверно снизить у больных содержание проатерогенных факторов: ХС на 31,9%; ХС ЛПНП на 39,8%; и повысить уровень антиатерогенных — ХС ЛПВП. Коррекция нарушений липидтранспортной системы приводила к снижению практически до целевых значений относительного показателя сбалансированности системы атерогенный — антиатерогенный потенциал крови — КА на 46,6% ($p < 0,001$) (табл. 1).

О положительном влиянии комплекса аторвастатин + тироксин на дислипидемию в условиях гипотиреоза свидетельствует также повышение содержания внутриклеточного жира по данным СГК (на 6,8%, $p < 0,01$) практически до нижней границы значений в контроле, что отражало благоприятное воздействие аторвастатина на внутриклеточные процессы и структуру клеток, в том числе и нейронов.

Анализ результатов исследования церебрального кровотока до начала лечения у больных ПГ показал в среднем снижение относительно контрольных величин средней скорости кровотока (ССК) во внутренней сонной артерии на 27,1%, в средней мозговой артерии на 18,9%, в основной артерии на 24,3%. Депрессия скоростных характеристик у обследованных больных сопровождалась ростом индекса сопротивления во внутренних сонных артериях (ВСА) на 34,8%, в средних мозговых артериях (СМА) на 18,9% и в основной артерии (ОА) — на 40,4%, что свидетельствовало о развитии вазоспазма в магистральных артериях головы и интрацеребральных сосудах (табл. 2). У 14 (30,4%) больных была отмечена асимметрия

Таблица 1

Динамика показателей липидного обмена у больных ПГ с неврологическими нарушениями под влиянием аторвастатина

Показатели	Группы обследованных		
	до лечения	после лечения	контрольная
ОХС, ммоль/л	6,81±0,59 [#]	4,64±0,47*	5,05±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,85±0,47 [#]	2,92±0,38* [#]	2,51±0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,34±0,06 [#]	1,45±0,05* [#]	1,58±0,03
КА, у. е.	4,01±0,18 [#]	2,23±0,20*	2,13±0,27
СГК, %	1,92±0,06 [#]	2,05±0,08*	2,23±0,12

* $p < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем до лечения;

[#] $p < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем в контроле

кровотока в ВСА, по доплерографическим критериям соответствовавшая их стенозированию до 40% в диаметре. У 9 больных (19,6%) асимметрия кровотока в ВСА сопровождалась асимметрией ССК в СМА, значения которой не превышали 40%.

Оценка данных экстра- и интрацеребрального кровотока в динамике показала, что у пациентов, принимавших на фоне заместительной терапии аторвастатин, статистически значимо увеличивались скоростные характеристики: в ВСА на 23,1%, в СМА на 19,1% и в ОА на 11,3%, достигая к концу терапевтического периода целевых значений (табл. 2).

После 2,5-месячного лечения комплексом аторвастатин + тироксин произошло также статистически значимое снижение индекса сопротивления с акцентом в экстракраниальных сосудах: в ВСА индекс RP снизился в среднем на 18,3%, в СМА на 11,6%, и в ОА на 5,8%.

Известно, что чаще и более агрессивно атеросклеротическим процессом поражаются магистральные артерии головы. А тот факт, что более значимые изменения при использовании аторвастатина, по данным УЗДГ, наблюдались в этих артериях (т. е. ВСА), вероятно, свидетельствует об избирательности действия препарата в наиболее уязвимых местах, скорее всего за счет как гипополипидемического действия, так и нелипидных свойств статинов.

Заслуживает внимания и тот факт, что использование комплекса аторвастатин + тироксин у 5 пациентов (35,7%) привело практически к полной регрессии асимметрии кровотока в каротидных бассейнах, у 7 (50%) — к улучшению кровотока в интракраниальном отделе на фоне уменьшения асимметрии в экстракраниальном отделе. У 2 пациентов (14,3%) была отмечена лишь тенденция к уменьшению асимметрии без статистически значимой динамики.

ле.

Таблица 2

Динамика основных доплерографических показателей мозгового кровотока у больных ПГ при лечении аторвастатином

Показатели	Группы обследованных		
	до лечения	после лечения	контрольная
Средняя скорость кровотока, см/с			
ВСА правая	30,31±4,87	37,32±3,97*	40,21±4,71
ВСА левая	29,56±5,01	36,97±4,03*	41,02±5,01
СМА правая	48,11±6,81	56,28±4,99*	59,84±5,45
СМА левая	47,94±6,33	57,11±4,72*	58,91±6,24
ОА	36,24±5,15	40,33±4,45*	47,96±5,83
Индекс сопротивления РР			
ВСА правая	0,60±0,06	0,49±0,05*	0,45±0,06
ВСА левая	0,62±0,05	0,51±0,04*	0,46±0,08
СМА правая	0,69±0,07	0,61±0,05*	0,49±0,05
СМА левая	0,70±0,06	0,62±0,05*	0,51±0,06
ОА	0,69±0,07	0,65±0,06*	0,47±0,05

Оценка УЗДГ-показателей кровообращения в конечностях выявила положительную динамику в аа. radialis: повышение скорости кровотока с 23,7±3,4 см/с до 27,3±3,9 см/с ($p < 0,05$) и снижение индекса периферического сопротивления с 3,2±0,4 до 2,9±0,5 ($p < 0,05$), в аа. tibialis post. — повышение скорости кровотока с 33,9±3,8 см/с до 37,1±3,5 см/с ($p < 0,05$) и снижение индекса периферического сопротивления с 3,1±0,3 до 2,8±0,3 ($p < 0,05$). Гемодинамические показатели

в проксимальных отделах конечностей до начала лечения достоверно не отличались от контрольных величин и после лечения статистически были незначимы, что подтверждало избирательность действия препарата преимущественно в пораженных сосудах.

Учитывая тесную взаимосвязь между нарушением липидного обмена и усилением процессов СРО липидов, мы изучили влияние аторвастатина в комплексе с тироксином на состояние процессов пероксидации.

Как видно из табл. 3, гиполипидемическая терапия аторвастатином, уменьшая содержание в крови субстрата для окисления (ЛПНП) и повышая уровень антиатеросклеротического и антирадикального класса липопротеидов (ЛПВП), приводила к уменьшению активности процессов ПОЛ. Доказательством этого служило достоверное снижение содержания ДК на 13,1%, перекись-индуцированной хемолюминесценции (ХЛ) на 44,5% на фоне повышения антиоксидантного резерва (содержания глутатиона на 6,7% и витамина Е на 19,5%) после проведенного лечения.

Клиническим результатом нормализации метаболических и гемодинамических расстройств у обследованных больных явилась выявленная в 62,5% случаев (у 25 пациентов) выраженная положительная динамика неврологической симптоматики в виде значительного уменьшения частоты и выраженности вегетативных нарушений, мнестических расстройств, цефалгического, гипертензионного и атактического синдромов. У 12 больных (30%) положительные изменения носили характер тенденции, а у 3 (7,5%) неврологическая симптоматика оставалась без существенной динамики. Негативных клинических эффектов в процессе лечения аторвастатином и тироксином не было отмечено ни в одном случае.

Положительная клиническая динамика у больных ПГ подтверждалась и улучшением нейрофизиологических показателей в виде увеличения мощности и представленности альфа- и бета-ритмов на ЭЭГ, появлением зональных различий и уменьшением встречаемости волн тета- и дельта-диапазонов. По данным стимуляционной ЭМГ

Таблица 3

Динамика показателей оксидантного гомеостаза при лечении аторвастатином больных ПГ

Показатели	Группы обследованных		
	до лечения	после лечения	контрольная
ДК, мкмоль/л	85,6±10,8	74,5±8,1*	56,97±11,25
МДА, мкмоль/л	16,2±2,9	15,1±2,1	10,22±2,43
Глутатион, ммоль/л	0,89±0,05	0,95±0,06*	1,16±0,09
СОД, у.е./мг Нв	1,50±0,41	1,69±0,38	0,46±0,11
Н ₂ O ₂ -ИХЛ, ф/с	3198,2±274,3	1776,5±263,2*	779,2±213,69
Витамин Е, мкМ/л	16,4±3,1	19,6±2,9*	28,9±2,86

* $p < 0,05$ в сравнении в аналогичным показателем до лечения.

было отмечено также достоверное увеличение скорости распространения возбуждения по волокнам n. tibialis с $37,1 \pm 2,2$ м/с в начале лечения до $38,9 \pm 2,1$ м/с ($p < 0,05$) после лечебного курса. Это в целом свидетельствовало о нормализации процессов биоэлектrogenеза и проводимости импульса и по периферическим нервам в результате нивелирования гемодинамических и метаболических нарушений на фоне проводимой комплексной терапии аторвастатин + тироксин у больных ПГ.

Таким образом, проведенное доплеро-биохимическое обследование доказало высокую те-

рапевтическую эффективность аторвастатина в дозе 20 мг/сут в течение 2,5 мес при лечении больных ПГ, что подтверждалось нормализацией плазменно-клеточных показателей липидного обмена, оксидатно-антиоксидантной системы и гемодинамики. В свою очередь нивелирование гемодинамических сдвигов и метаболических расстройств у больных ПГ под влиянием терапии явилось основой для улучшения структуры и функционирования нейронов, общего состояния больных, нивелирования неврологической симптоматики и проявлений гипотиреоза.

Литература

1. Будневский А. В., Грекова Т. И., Бурлачук В. Т. Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания.— М.: ИнтелТек, 2004.— 169 с.
2. Калинин А. П., Котов С. В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях.— М.: Медицина, 2001.— 272 с.
3. Товажнянская Е. Л., Ломова Л. А. Неврологические синдромы гипотиреоза // Врач. практика.— 2002.— № 6.— С. 97–100.
4. Перекисное окисление липидов у больных диффузным токсическим зобом и гипотиреозом / Е. С. Ром-Бугославская, Е. В. Сомова, Т. С. Гринченко и др. // Врач. дело.— 1998.— № 1.— С. 88–91.
5. Antioxidant status in thyroid dysfunction / U. Resch, G. Hesel, F. Tatzber, H. Sinzinger // Clin. Chem. Lab. Med.— 2002.— Vol. 40.— P. 1132–1134.
6. Нарушения липидного обмена при субклиническом гипотиреозе / Ю. П. Сыч, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко и др. // Пробл. эндокринолог.— 2004.— № 3.— С. 48–52.
7. Duntas L. H. Thyroid disease and lipids // Thyroid.— 2002.— Vol. 12.— P. 287–293.
8. Donnini D., Ambesi-Impombato F.S., Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells // Thyroid.— 2003.— Vol. 13.— P. 517–521.
9. Действие изомеров тироксина на процессы свободнорадикального окисления в субклеточных фракциях коры головного мозга крыс / О. В. Галкина, В. М. Прокопенко, Ф. Е. Путилина и др. // Пробл. эндокринолог.— 2000.— Т. 46.— № 4.— С. 32–34.
10. Зобогенные вещества и факторы / Н. А. Абрамова, В. В. Фадеев, Г. А. Герасимов, Г. А. Мельниченко // Клин. и эксп. тиреолог.— 2006.— № 1.— С. 32–39.
11. Germack R., Starzec A., Perret G. Y. Regulation of beta 1- and beta 3-adrenergic agonist-stimulated lipolytic response in hyperthyroid and hypothyroid rat white adipocytes // Br. J. Pharmacol.— 2000.— Vol. 129(3)— P. 448–456.
12. Amarenco P. Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction // Neurology.— 2001.— Vol. 57.— P. 35–44.
13. Shin D.J., Osborne T. F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP-2) // J. Biol. Chem.— 2003.— Vol. 278.— P. 34114–34118.
14. Ольбинская Л. И., Захарова В. А. Современные аспекты применения статинов и фибратов у больных с нарушениями липидного обмена // Междунар. мед. журн.— 2004.— Т. 10, № 1.— С. 139–143.
15. Роль статинов в терапии цереброваскулярной патологии / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская, В. В. Ломако и др. // Международный неврологический журнал.— 2007.— № 5 (15)— С. 14–20.
16. Hilleman D. T., Heineman S. M., Foral P. A. Pharmacoeconomic assesment of HMG-Coa reductase inhibitor therapy: an analysis based on the CURVES study // Pharmacotherapy.— 2000.— № 20.— P. 819–822.
17. Дзяк Г. В., Кацюков А. А. Сторвас (аторвастатин) в лечении больных с ишемической болезнью сердца // Мистецтво лікування.— 2005.— № 8 (24)— С. 14–20.
18. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention / D. P. Chew, D. L. Bhatt, M. A. Robbins et al. // Circulat.— 2001.— Vol. 104.— P. 992–997.
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet.— 1994.— Vol. 344.— P. 1383–1389

Поступила 16.05.2008