

## Эффекты применения моэксиприла и комбинированного эстроген-гестагенного препарата у женщин с сердечной недостаточностью и менопаузальным синдромом

Я.И. Коц, О.Д. Константинова, Ю.В. Лискова\*

ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. Оренбург, Россия

## Effects of moexipril and estrogen-progesterone combination in women with heart failure and menopausal syndrome

Ya.I. Kots, O.D. Konstantinova, Yu.V. Liskova\*

Orenburg State Medical Academy. Orenburg, Russia

**Цель.** Оптимизировать лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) у женщин с менопаузальным синдромом (МС) в ранней постменопаузе, применяя ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) III поколения моэксиприл и эстроген-гестагенный гормональный препарат (ГП).

**Материал и методы.** В исследование включены 93 женщины в возрасте 48–59 лет с ХСН I-IIa стадии и I-II функциональных классов (ФК) в раннем постменопаузальном периоде с МС различной степени тяжести. Пациенты распределены на три группы (гр): I гр (n=31) получала лечение моэксиприлом по 7,5–15 мг/сут. Во II гр (n=30) проводилось лечение, включая одновременно моэксиприл по 7,5–15 мг/сут. и ГП по 1 таблетке в сут. В III гр (n=32) использовали эналаприл 10–20 мг/сут.

**Результаты.** Через 6 мес. наблюдения были выявлены достоверные различия по ряду данных во II гр по сравнению с I и III гр. Применение ГП значительно улучшило клинико-функциональное состояние пациенток II гр: значительно повышались качество жизни (КЖ), толерантность к физической нагрузке, уменьшалась тяжесть МС. Применение моэксиприла и ГП во II гр стойко стабилизировало артериальное давление и снижало суточную дозу ИАПФ или β-адреноблокатора на 2–3 неделе лечения у 53% пациентов.

**Заключение.** Назначение моэксиприла и ГП женщинам с начальной стадией ХСН и МС является эффективным и рациональным, значительно повышает КЖ пациенток.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, менопаузальный синдром, комбинированная терапия моэксом и “Анжелик”.

**Aim.** To optimize chronic heart failure (CHF) treatment in women with early menopause and menopausal syndrome (MS), by administering III generation ACE inhibitor moexipril and estrogen-progesterone hormone medication HM.

**Material and methods.** The study included 93 women aged 48–59 years with Stage I-IIa CHF of I-II Functional Class and early menopause with MS of varying severity. The patients were divided into three groups. Group I (n=31) received moexipril (7.5–15 mg/d). Group II (n=30) received moexipril (7.5–15 mg/d) and HM (1 tablet per day). Group III (n=32) was administered enalapril (10–20 mg/d).

**Results.** In 6 months, Group II demonstrated significant differences comparing to Groups I and III. Hormone therapy (HT) with HM substantially improved clinical and functional status of Group II women, with improved quality of life (QoL), physical stress tolerability and reduced MS severity. The combination of moexipril and Angeliq in Group II stabilised blood pressure level, and in 53% of the participants, the daily dose of ACE inhibitor or beta-adrenoblocker was reduced at Weeks 2–3.

**Conclusion.** Moexipril and HM combination was effective and QoL-improving in women with early CHF stages and MS.

**Key words:** Heart failure, menopausal syndrome, combined therapy with moexipril and hormone medication.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: 968646@bk.ru

Тел.: 8–912–846–86–46

[Коц Я.И. – профессор кафедры госпитальной терапии им. Р.Г.Межебовского с курсом клинической фармакологии, Константинова О.Д. – зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Лискова Ю.В. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у женщин в постменопаузе длительное время протекает в скрытой, бессимптомной форме, плохо диагностируется и при отсутствии лечения быстро прогрессирует, переводя пациенток в группу тяжелых больных. Среди лиц женского пола, страдающих ХСН, 70% приходится на больных > 50 лет [1]. Снижение благоприятных эффектов эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде на липидный и углеводный обмены, сосудистую стенку, ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и свертывающую системы крови и, как следствие, развитие менопаузального синдрома (МС) можно расценивать как причину роста сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХСН [2].

Важная роль отводится назначению в постменопаузе эффективных препаратов с минимумом побочных эффектов, к которым можно отнести ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — моэксиприл, эффективность которого доказана в результате сравнительных исследований МАДАМ (Моэксиприл — Активно Действующий Антигипертензивный препарат у женщин после Менопаузы), ЭНИГМА (Оценка эффективности и переносимости нового ингибитора АПФ Моэксиприла) и ряда других [3].

В последние годы продолжают обсуждать вопрос о целесообразности использования эстрогенов не только для устранения негативных кардиальных и вазомоторных симптомов в менопаузе, но и для вторичной профилактики ССЗ у женщин в климактерическом периоде [4,5]. Результаты рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований по использованию гормональной терапии (ГТ) в профилактике ССЗ с оценкой “твердых” конечных точек для первичной профилактики — WISDOM (Women’s International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause), для вторичной — WHI (Women’s Health Initiative), HERS-2 (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) и ESPRIT (Estrogen in the Prevention of ReInfarction Trial) и ангиографических данных — WELL-HEART (Women’s Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial), ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) неоднозначны.

Дизайн многих исследований вызывает серьезные возражения специалистов. При ретроспективном анализе исследований по использованию ГТ с выделением группы женщин 50–59 лет и оценкой “твердых” конечных точек в настоящее время установлена положительная динамика в течении ССЗ [6]. Имеющиеся работы о ГТ у женщин с ХСН в целом демонстрируют положительные результаты [7].

Таким образом, целью этого исследования стала оптимизация лечения ХСН у женщин с климактерическим синдромом (КС) в ранней постменопаузе, применяя ИАПФ III поколения моэксиприла и комбинированного эстроген-гестагенного гормонального препарата (ГП) (1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона).

## Материал и методы

Обследованы 93 женщины с ХСН I-IIА стадий по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), I-II функциональных классов (ФК) и МС различной степени тяжести на фоне артериальной гипертонии (АГ) I-III степеней (ст.); ишемической болезни сердца (ИБС) стабильной стенокардии I-II ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Возраст пациентов 48–59 лет; средний возраст 52,54±0,5 лет (M±m).

У всех пациенток была диагностирована АГ I, II и III ст: 4 женщины (4,3%); 53 (56,9%) и 36 (38,7%), соответственно. АГ и ХСН были диагностированы у 93 (100%); из них АГ без признаков ИБС диагностирована у 32 (34,4%), у 18 из них АГ сочеталась с дисгормональной миокардиодистрофией (ДГМ). У большинства пациенток — 61 (65,6%) АГ сочеталась с ИБС. По показателю индекса массы тела (ИМТ) выявлено 67 женщин с ожирением (72,1%) из них I ст. — 70,1%, II ст. — 29,9%. ИМТ в среднем составил 30,4±0,58 кг/м<sup>2</sup>. Не участвовали в исследовании лица с сопутствующей тяжелой органной патологией.

Все 93 женщины находились в раннем постменопаузальном периоде (не > 5 лет после последней менструации) с КС различной степени тяжести. КС легкой степени тяжести диагностирован у 35 (37,6%), средней — у 47 (50,6%), тяжелой степени — у 11 (11,8%). Результаты первичного обследования показали, что у 41 женщины из 93, имеют место противопоказания к ГТ соматического и/или гинекологического характера. 11 женщин из 93 отказались от приема гормонального препарата.

Все наблюдаемые больные были разделены на три группы. I группа (n=31) получала базовое лечение ИБС, АГ, ХСН с обязательным включением ИАПФ моэксипри-

Таблица 1

Лекарственные препараты, назначенные пациентами в группах наблюдения

| Препараты           | I гр.<br>Моэкс* | II гр<br>Моэкс*+ГП | III гр<br>Эналаприл | Всего<br>(n) % |
|---------------------|-----------------|--------------------|---------------------|----------------|
| β-АБ                | 16              | 15                 | 19                  | 50 (53,7%)     |
| диуретики           | 14              | 13                 | 15                  | 42 (45,2%)     |
| АК                  | 9               | 7                  | 8                   | 24 (25,8%)     |
| сердечные гликозиды | 3               | 2                  | 4                   | 9 (9,7%)       |
| антиаритмики        | 6               | 2                  | 7                   | 15 (16,1%)     |
| антиагреганты       | 23              | 21                 | 20                  | 64 (68,8%)     |
| нитраты             | 12              | 9                  | 14                  | 34 (36,6%)     |
| статины             | 12              | 10                 | 11                  | 33 (35,4%)     |

Примечание: Моэкс\* - моэксиприл.

Таблица 2

Динамика данных ШОКС (баллы) по группам на фоне лечения

| Группы | До лечения (M±m) | Через 3 мес. лечения (M±m) | Через 6 мес. лечения (M±m) |
|--------|------------------|----------------------------|----------------------------|
| I гр   | 3,67±0,14        | 3,17±0,1                   | 2,89±0,09*                 |
| II гр  | 3,78±0,12        | 3,02±0,11*                 | 2,62±0,11*                 |
| III гр | 3,82±0,13        | 3,32±0,17                  | 3,13±0,14^                 |

Примечание: \* — достоверно по отношению к исходному значению ( $p < 0,05$ ); ^ — достоверно по отношению ко II гр ( $p < 0,05$ ).

ла 7,5–15 мг/сут. Средний возраст — 52,73±0,55 лет. В I группу вошли 20 больных ИБС, 24 — с экстрасистолией, 7 — с мерцательной аритмией, 7 женщин — с ДГМ. Продолжительность менопаузы в среднем составила 2,3±0,31 лет. II группа (n=30) дополнительно к базовому лечению ИБС, АГ, ХСН получала обязательно мозексиприл 7,5–15 мг/сут. и ГП (1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона) по 1 таблетке в сут. ГТ назначали пациенткам после стабилизации АД и на фоне стабильной стенокардии. Средний возраст — 51,8 ±0,45 лет. Во II группе наблюдали 18 больных ИБС, 20 — с экстрасистолией, 4 — с мерцательной аритмией, 8 — с ДГМ. Продолжительность менопаузы в среднем составила 1,83±0,12 лет. III группа (n=32) получала базовое лечение с обязательным включением ИАПФ эналаприла 10–20 мг/сут. Средний возраст — 53,1±0,48 лет. В III группе наблюдались 23 пациентки с ИБС, 17 — с экстрасистолией, 12 — с мерцательной аритмией, 3 — с ДГМ. Менопауза в среднем составила 2,4±0,2 лет.

Клинические и лабораторно-инструментальные параметры оценивали исходно и через 6 мес. лечения. При выполнении работы использовался Миннесотский опросник для определения качества жизни (КЖ) больных с ХСН, шкала оценки тяжести ХСН в баллах [8], а также шкала определения тяжести МС в баллах по индексу Куппермана в модификации Е.В.Уваровой (1982), где 12–34 балла — КС легкой степени тяжести, 35–57 баллов — КС средней степени тяжести, ≥58 баллов — КС тяжелой степени.

Из лабораторных данных определяли липидный профиль (ЛП): общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП и ХС ЛНП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА). Гормональный статус женщин устанавливали по уровню эстрадиола (Е2), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на фотометре “Multiscan”. Больным выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате “Vivid 3” по общепринятой методике в В- и М-режимах. Ультразвуковое исследование (УЗИ) гениталий проводили на аппарате “Aloka-4000”, маммографию — на аппарате “Mammo DIAGNOST UC”. У всех больных до и после лечения проводили тест с 6-минутной ходьбой (Т6мх).

При статистическом анализе полученных данных была использована программа STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Первоначально определяли характер распределения значений переменных. Данные, полученные в результате исследования, имели распределение отличное от нормального. Поэтому показатели исследования анализировались с применением непараметрических методов: для независимых групп — критерий Манна-Уитни, для зависимых групп — критерий знаков. Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследование в соответствии с протоколом закончили через 3 мес. 87 из 93 женщин, 3 пациентки выбыли из-за развития нежелательных побочных действий мозексиприла: 2 из I группы и 1 пациентка из II: 2 — сухой кашель на 3 и 4 недели, 1 — кожная аллергическая реакция на 19 день после начала лечения. 3 — выбыли из-за развития побочных явлений эналаприла: 3 — сухой кашель на 2, 4 и 5 недели. Необходимо отметить, что больные наблюдались в динамике совместно кардиологом и гинекологом. Пациенты в зависимости от сочетания ССЗ получали также лечение при наличии показаний и другими препаратами (таблица 1). Лечение больных соответствовало современным рекомендациям.

Для оценки тяжести состояния больного и эффективности лечения использовалась шкала оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН.

На фоне лечения во всех группах наблюдалась положительная динамика — уменьшение или ослабление клинических симптомов ХСН (таблица 2). Клиническая картина через 6 мес. лечения у пациентов I гр улучшилась на 0,88 балла, II гр — на 1,32 балла, III гр — на 0,84 балла. Статистически значимое улучшение клинического состояния имело место у больных во II гр. Необходимо отметить, что несмотря на доказанный “класс-эффект” для ИАПФ, новые поколения препаратов, к которым относится мозексиприл с однократным применением в течение суток и меньшим количеством побочных эффектов [3], обеспечивают лучшую приверженность лечению по данным опроса пациенток I и II групп, тем самым повышая эффективность терапии.

В работе по результатам ЭхоКГ выполнен сравнительный анализ динамики основных морфофункциональных параметров сердца; изменения после лечения в группах оказались достоверными по ряду параметров.

Исходно диастолическая функция была в норме у 5 пациенток — I гр., 6 — II гр. и 5 — III гр.; изменение по гипертрофическому типу с замедленной релаксацией наблюдалось у 19 больных — I гр, 19 — II гр и 17 — III гр; по псевдонормальному типу у 2 больных (9,09%) — I гр, 1 (6,5 %) — II гр. и 3 больных III гр. У 5 больных в I гр, 4 во II гр и у 7 III гр, в связи с постоянной формой мерцательной аритмии, диастолическую функцию не определяли.

Таблица 3

Динамика параметров ЭхоКГ в группах (М±m)

| Показатели              | I гр         |               | II гр         |               | III гр       |               |
|-------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
|                         | исходно      | 6 мес.        | исходно       | 6 мес.        | исходно      | 6 мес.        |
| КДО, мл                 | 121,93±3,58  | 110,48±3,08*  | 122,3±3,15    | 107,72±2,37*  | 127,76± 5,48 | 115,71±5,78*^ |
| КСО, мл                 | 41,79± 1,8   | 36,33± 1,44*† | 39,81±1,31    | 35,16±1,14*   | 46,48±2,54   | 42,83± 2,99^  |
| ТМЖП, см                | 12,65± 0,18  | 11,25±0,2*    | 12,55±0,15    | 10,84±0,22*   | 12,52±0,05   | 11,54±0,21*   |
| ТЗС ЛЖ, см              | 11,62± 0,29  | 10,77± 0,25   | 12,34± 0,18   | 10,73±0,18*   | 11,93±0,22   | 11,46±0,18    |
| Масса m                 | 256,83± 5,29 | 237,59± 5,29* | 260,77± 8,63  | 226,38± 9,31* | 265,3± 10,69 | 245,56± 7,28* |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 131,08±3,42  | 127,36±2,54   | 130,08±3,59   | 125,06±2,89   | 134,93±3,48  | 128,39±3,04   |
| ФВ %                    | 64,37± 0,94  | 65,63±0,68    | 63,51±1,25    | 67,61±1,06*   | 62,7±1,14    | 65,04±1,07*   |
| ТМК: Е/А                | 1,01± 0,05   | 1,08±0,04     | 0,94±0,04     | 1,03±0,03*    | 0,92±0,02    | 0,96±0,02     |
| IVRT, мс                | 114,07± 1,27 | 103,15± 4,67* | 109,48± 2,41  | 99,69± 2,68*# | 113,15± 1,34 | 110,96± 2,26  |
| DT, мс                  | 245,86± 7,91 | 240,12±7,12   | 250,81± 10,94 | 223,25± 7,08* | 254,92± 8,77 | 238,68± 9,56* |

Примечание: \* – достоверность различий до и после лечения внутри групп (p<0,05); # – достоверность различий между I и II гр (p<0,05); ^ – достоверность различий между II и III гр (p<0,05); † – достоверность различий между I и III гр (p<0,05); ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ИММЛЖ – индекс ММЛЖ.

В ходе лечения отмечено улучшение морфо-функциональных параметров сердца во всех группах (таблица 3). Наиболее значимая положительная динамика через 6 мес. терапии получена во II гр. по данным конечно-диастолического, конечно-систолического объемов левого желудочка (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массы миокарда (ММ) ЛЖ и показателей трансмитрального кровотока (ТМК) – Е/А (отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнений), IVRT (время изоволюмического расслабления ЛЖ) и DT (время замедления раннего диастолического наполнения), что свидетельствует об улучшении систолической и диастолической функций ЛЖ. Значительное улучшение показателей ЭхоКГ у пациенток II гр связано с действием нового гестагена – дроспиренона, обладающего антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом [9,10]. Способность блокировать рецепторы к альдостерону является уникальным свойством дроспиренона среди всех синтетических гестагенов. Известно, что синтез альдостерона в надпочечниках, сердце и сосудах может протекать независимо от ангиотензина-II, поэтому применение ИАПФ не мешает его синтезу [11,12]. Феномен “ускользание альдостерона” был доказан в ходе крупного, многоцентрового исследования RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot trial) [13]. Таким образом, учитывая, что РААС занимает в патогенезе ХСН одно из ведущих мест, антиальдостероновый эффект

дроспиренона обеспечил более полную нейрогуморальную блокаду патогенетических звеньев наряду с ИАПФ и β-адреноблокаторами (β-АБ), что привело к значимому эффекту во II гр лечения.

У всех больных в группах была диагностирована АГ. В результате лечения всем пациентам удалось снизить артериальное давление (АД).

Во всех группах через 6 мес. лечения достоверно снизились систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) по сравнению с исходным (таблица 4). Выраженная положительная динамика снижения АД получена во II гр, результаты по САД достоверно отличались от I и III гр через 6 мес. терапии. Необходимо отметить, что у пациентов II гр терапия мозексиприлом и ГП более быстро стабилизировала АД и снижала суточную дозу ИАПФ или β-АБ на 4–5 неделе лечения у 53% пациентов. Это можно объяснить действием ГТ на сосудистую стенку. Эстрогенам присущи эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый сосудорасширяющие эффекты, связанные с увеличением продукции простациклина и оксида азота, торможения тока кальция через кальциевые каналы. Прогестерон принимает участие в регуляции тонуса артериол, действуя подобно антагонистам кальция (АК), наряду с этим он уменьшает реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия на уровне почечных канальцев [14,15]. У женщин во II гр отмечено уменьшение количества симпато-адреналовых кризов, сопровождающих течение КС.

Таблица 4

Динамика САД и ДАД в группах на фоне лечения (М±m)

| Группы | САД         | САД через 6 мес. | ДАД        | ДАД через 6 мес. |
|--------|-------------|------------------|------------|------------------|
| I гр   | 154,82±5,15 | 134,23±4,94*     | 96,12±3,85 | 79,48±3,07*      |
| II гр  | 152,39±5,21 | 127,84±5,09*#    | 95,31±3,63 | 74,84±2,57*      |
| III гр | 156,39±5,1  | 137,84±5,37*^    | 98,06±3,57 | 78,63±3,61*      |

Примечание: # – достоверность различий между I и II гр (p<0,05); ^ – достоверность различий между II и III гр (p<0,05); \* – различия в пределах группы статистически значимые (p<0,05).

Таблица 5

| Динамика результатов Тбмх по группам |                  |                            |
|--------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Группы                               | До лечения (М±m) | Через 6 мес. лечения (М±m) |
| I гр                                 | 405,86±8,31      | 422,54±8,14*               |
| II гр                                | 406,93±8,25      | 436,13±8,32*               |
| III гр                               | 398,43±6,84      | 414,04±7,84*^              |

Примечание: \* — достоверно по отношению к исходному значению (p<0,05); ^ — достоверно по отношению ко II гр (p<0,05).

В качестве одного из основных критериев эффективности лечения больных с ХСН выступает динамика функционального состояния пациентов, которая оценивалась с помощью объективного теста толерантности к физической нагрузке (ТФН) — Тбмх.

Средние значения пройденных расстояний через 6 мес. лечения достоверно улучшились во всех группах (таблица 5). Улучшение динамики Тбмх через 6 мес. лечения у пациенток I гр составило 17 м, II гр лечения — 33 м, III гр — 16 м. Более значимое увеличение ТФН в ходе лечения получено во II гр комбинированной терапии.

Для изучения КЖ пациентов пользовались Миннесотским опросником “Жизнь с сердечной недостаточностью”.

Через 6 мес. терапии данные во всех группах по КЖ оказались статистически достоверны с положительной динамикой (таблица 6). В I гр через 6 мес. лечения КЖ улучшилось на 8,6 балла (21,5%), во II гр — на 15,5 балла (35,26%), в III гр — на 7,8 балла (18,2%). Сравнение КЖ между группами после лечения показало, что достоверно отличались данные только II и III гр через 6 мес. лечения. КЖ между I и II гр достоверно не отличалось.

О клинической эффективности лечения КС судили по изменениям модифицированного менопаузального индекса (ММИ), отражающего весь симптомокомплекс менопаузальных расстройств в баллах.

В динамике параметров, характеризующих тяжесть КС в ходе лечения, видна положительная тенденция во всех группах (таблица 7). При оценке

Таблица 6

| Динамика КЖ по группам на фоне лечения (М±m) |                        |                                  |
|----------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Группы                                       | Баллы до лечения (М±m) | Баллы через 6 мес. лечения (М±m) |
| I гр                                         | 40,52±2,13             | 33,89±1,93*                      |
| II гр                                        | 44,17±2,48             | 31,54±2,22*                      |
| III гр                                       | 43,07±1,66             | 36,2±1,67*^                      |

Примечание: \* — достоверно по отношению к исходному значению (p<0,05); ^ — достоверно по отношению ко II гр (p<0,05).

общего ММИ через 6 мес. терапии статистически достоверный результат получен в снижении на 16–17 баллов во II гр. Необходимо отметить, что улучшение клинической картины КС в I и III гр происходило в основном за счет уменьшения нейровегетативных нарушений, динамика которых через 6 мес. лечения статистически достоверна. Уменьшение тяжести КС во II гр в ходе лечения характеризуется положительными изменениями всех проявлений симптомокомплекса: нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных; все показатели достоверно отличались от исходных. Во II гр для клинической динамики по ММИ были характерны: снижение частоты и уменьшение выраженности приливов, потливости у всех пациенток группы и полное устранение симптомов у 6 больных с легким течением КС, быстрая стабилизация АД и пульса, уменьшение утомляемости в течение дня, улучшение сна и настроения. В I и III гр при адекватно подобранных комбинациях препаратов клиническая динамика в основном отличалась стабилизацией АД, пульса, уменьшением частоты головных болей, головокружений.

Состояние ЛС у пациенток в группах оценивали по общепринятым критериям, характеризующим обмен липидов в организме.

Гиперхолестеринемия (ГХС) была диагностирована у 83,87% пациенток, нормальные значения уровня ОХС составили 16,13%. У 41,94% женщин отмечалась незначительная ГХС (ОХС=5,2–6,5 ммоль/л), у 30,11% — умеренная ГХС (ОХС=6,7–7,8 ммоль/л), у 11,83% — тяжелая ГХС (ОХС>7,8 ммоль/л). При оценке влияния лечения на ЛС крови у пациентов

Таблица 7

Динамика ММИ в группах на фоне лечения

| Показатели (баллы)                | I гр       |              | II гр      |              | III гр     |              |
|-----------------------------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
|                                   | исходно    | через 6 мес. | исходно    | через 6 мес. | исходно    | через 6 мес. |
| ММИ нейровегетативных нарушений   | 21,96±1,44 | 16,48±1,18*  | 25,35±1,85 | 15,25±1,38*# | 23,75±1,39 | 19,08±1,58*† |
| ММИ психоэмоциональных нарушений  | 9,03±0,51  | 8,18±0,52    | 10,64±0,56 | 5,75±0,41*#  | 8,17±0,46  | 8,09±0,37†   |
| ММИ обменно-эндокринных нарушений | 5,78±0,42  | 5,89±0,39    | 6,89±0,36  | 5,04±0,29*   | 5,51±0,31  | 5,64±0,25    |
| ММИ                               | 37,38±1,99 | 30,88±1,59   | 42,48±2,51 | 26,31±1,61*  | 37,89±1,78 | 32,36±1,28†  |

Примечание: ^\* — достоверность различий до и после лечения внутри групп по сравнению с исходными (p<0,05); † — достоверность различий между II и III гр (p<0,05); # — достоверность различий между II и I гр (p<0,05).

Таблица 8

Влияние лечения на ЛС пациенток в группах (М±m)

| Показатели      | I гр      |             | II гр     |            | III гр     |             |
|-----------------|-----------|-------------|-----------|------------|------------|-------------|
| Липиды крови    | исходно   | 6 мес.      | исходно   | 6 мес.     | исходно    | 6 мес.      |
| ОХС, ммоль/л    | 6,33±0,32 | 5,89±0,23*# | 6,27±0,26 | 5,47±0,21* | 5,95±0,24^ | 5,65±0,15^  |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 4,35±0,21 | 4,02±0,22   | 4,34±0,23 | 3,76±0,17* | 4,25±0,20  | 4,05±0,18   |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,03±0,06 | 1,05±0,05   | 1,09±0,05 | 1,23±0,06  | 0,97±0,06  | 1,03±0,07   |
| ТГ, ммоль/л     | 1,45±0,15 | 1,54±0,15   | 1,43±0,18 | 1,40±0,13  | 1,64±0,17  | 1,65±0,2†   |
| ИА              | 4,95±0,24 | 4,76±0,16#  | 4,89±0,36 | 3,97±0,22* | 4,84±0,23^ | 4,60±0,24†^ |

Примечание: \* — достоверность различий до и после лечения внутри гр (p<0,05); # — достоверность различий между I и II гр (p<0,05); ^ — достоверность различий между II и III гр (p<0,05); † — достоверность различий между I и III гр (p<0,05).

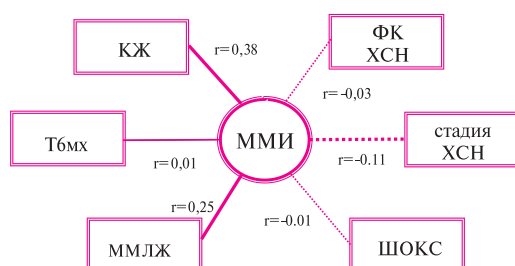


Рис. 1 Корреляционные связи тяжести КС (по ММИ) и ХСН.

в группах необходимо отметить, что все больные были проинструктированы о важности соблюдения гипохолестериновой диеты; 41,38% женщин I гр, 33,3% — II гр, 37,93% — III гр с умеренной и тяжелой ГХС принимали статины.

В результате проведенного лечения положительная динамика в снижении атерогенных фракций липидов отмечена во всех группах (таблица 8). Более значимые изменения в снижении ОХС, ХС ЛНП и ИА выявлены у пациентов II гр, получающих комбинированную терапию, включающую эстроген-гестагенный ГП. Принято считать, что влияние ГТ на обмен липидов обеспечивает 25–30% кардиопротективного эффекта, остальные 70–75% связаны с иными механизмами [16,17]. Анализируя результаты, полученные в настоящем исследовании, необходимо отметить, что применение статинов и ГТ у пациентов с умеренной и тяжелой ГХС позволяет более значимо снизить атерогенные фракции липидов в крови.

Положительную динамику гормонального статуса наблюдали в результате лечения только во II гр, где использовалась ГТ (таблица 9). Для нее характерны статистически значимое повышение уровня эстрадиола в среднем на 20 пг/мл, снижение содержания ФСГ на 29,3 мМЕ/мл и ЛГ на 6,2 мМЕ/мл; данные через 6 мес. лечения по сравнению с исходными статистически достоверны. Необходимо отметить, что динамика содержания гормонов в крови на фоне лечения во II гр не превышала нормативы для женщин в постменопаузе.

Статистически достоверных изменений содержания гормонов через 6 мес. лечения в I и III гр не наблюдалось.

### Заключение

Нарушения в гормональном статусе женщин, проявляющиеся КС, создают условия для взаимоотношения, маскировки клинических проявлений начальных стадий СН на фоне АГ и ИБС. Применение в настоящем исследовании ГП показало более значимое улучшение клинико-функционального состояния пациентов II гр: КЖ больных, ТФН (Тбмх), уменьшилась степень тяжести МС. В результате исследования выявлено более благоприятное действие данного сочетания препаратов на ЛС, гормональный статус, параметры ЭхоКГ.

ГТ безопасна, если она начата своевременно с учетом имеющихся показаний, возможных противопоказаний и с регулярной оценкой риска

Таблица 9

Содержание гормонов в крови у пациенток в группах лечения (М±m)

| Показатели               | I гр        | II гр       | III гр      |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Е2 исходно, пг/мл        | 14,65±1,61  | 12,48±1,51  | 14,21±1,73  |
| Е2 через 6 мес., пг/мл   | 15,11±1,32# | 32,38±5,75* | 12,31±1,36† |
| ФСГ исходно, мМЕ/мл      | 55,87±3,41# | 64,98±3,62  | 52,50±3,07† |
| ФСГ через 6 мес., мМЕ/мл | 59,11±2,14# | 25,0±2,37*  | 58,75±2,04† |
| ЛГ исходно, мМЕ/мл       | 21,39±1,74  | 23,31±1,85  | 25,11±1,69  |
| ЛГ через 6 мес., мМЕ/мл  | 27,33±1,78# | 17,36±1,45  | 26,28±1,64† |

Примечание: \* — достоверность различий до и после лечения внутри групп (p<0,05); † — достоверность различий между II и III гр (p<0,05); # — достоверность различий между II и I гр (p<0,05).

сердечно-сосудистых осложнений. ГТ в непрерывном режиме в течение 6 мес. повысила эффективность базисной терапии АГ, ИБС, ХСН у этих пациенток.

Климактерический период и связанные с ним проблемы относятся к многофакторным состояниям, в связи с чем, женщины в постменопаузе с ССЗ нуждаются в комплексном наблюдении и лечении кардиологом и гинекологом-эндокринологом. Подбор адекватного лечения с включением низкодозовой ГТ при отсутствии противопоказаний позволяет значительно повысить эффективность лечения и КЖ таких пациенток.

Поскольку в работе обследуемые имели сочетание ХСН и КС, возникла необходимость соотнести их данные между собой и установить связь между тяжестью ХСН и КС. С помощью метода ранговой

корреляции Спирмена оценивалась взаимосвязь между исследуемыми признаками (рисунок 1).

У пациенток с ХСН и КС ММИ и КЖ, ММИ и ММ ЛЖ имеют статистически достоверную сильную связь, иными словами при ухудшении одного параметра ухудшается другой. ММИ и Тбмх демонстрируют слабую связь. У ряда исследуемых признаков сравнения определилась слабая отрицательная зависимость друг от друга: ММИ и ФК ХСН; ММИ и стадия ХСН; ММИ и ШОКС. Можно предположить, что тяжесть ХСН и КС напрямую не зависят друг от друга. Действительно и в клинике можно встретить тяжелую степень КС с начальными проявлениями ХСН и наоборот. При этом необходимо отметить, что оба вида патологии утяжеляют течение друг друга, что следует из корреляционных связей по ММИ и КЖ, ММИ и ММ ЛЖ.

## Литература

1. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации—данные ЭПОХА-ХСН. Ж Серд недост 2006; 7(3): 112–6.
2. Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. Ж Сердце 2004; 3(6): 276–9.
3. Глезер М.Г., Тхостова Э.Б., Демидова М.А., Белоусов Ю.Б. Моэксиприл при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Ж Кардиология 2005; 7: 424–8.
4. Гиляревский С.Р. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль заместительной гормональной терапии. Ж Сердце 2006; 5(7): 340–5.
5. Овчинников А.Г. Заместительная гормональная терапия в постменопаузе: защита сердца или неоправданный риск? Ж Сердце 2004; 3(6): 302–5.
6. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Cons Med 2008; 10(6) Приложение: 5–19.
7. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. JACC 2003; 42(7): 1238–48.
8. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Серд недост 2007; 8(1): 4–41.
9. Preston RA, Alonso A, Darlene P, et al. Additive effect of Drospirenone/17 $\beta$ -estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril. Am J Hypertens 2002; 15: 816–22.
10. Соболева Г.Н. Кардиоваскулярные эффекты заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы — что доказано? РМЖ 2006; 14(10): 767–9.
11. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. Circulation 1999; 99: 2694–701.
12. Rajagopalan S, Pitt B. Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension and target organ damage. Curr Hypertension Repts 2001; 3: 240–8.
13. McKelvie RS, Yusuf SPD, Avezum A, et al. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. Circulation 1999; 100: 1056–64.
14. Сметник В.П. “Медицина климактерия”. Ярославль: ООО “Издательство Литера” 2006: 532–40.
15. Вебер В.Р. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде. Ж Сердце 2006; 5(7): 346–52.
16. European Expert Workshop: Practical Recommendations for HRT. Climacteric 2004; 7: 210.
17. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone in a continuous combination with 17-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. Climacteric 2004; 7: 103–11.

Поступила 28/10—2008