

ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Н.Н. Аверко, М.В. Викторова, М.В. Большакова, М.Г. Пустоветова*, Е.Н. Самсонова*,
Ю.В. Пахомова*, О.А. Кудлай*

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

* Новосибирский государственный медицинский университет

cpssc@meshalkinclinic.ru

Ключевые слова: постменопауза, артериальная гипертония, аторвастатин, ишемическая болезнь сердца.

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования проблемы артериальной гипертензии (АГ), проведенные в последние 10–15 лет, стали основой для пересмотра традиционных взглядов на АГ как на совокупность изменений в организме, вызванных исключительно повышенным артериальным давлением (АД), и позволили считать АГ комплексом нейро-гуморальных и метаболических расстройств [3–5]. Согласно современным представлениям, высокая смертность больных с АГ в значительной степени связана с ее осложнениями, возникающими чаще всего при различных биохимических нарушениях в организме, в первую очередь, дислипидемиями (ДЛП) [2, 3]. Наиболее частым вариантом ДЛП при АГ является липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина высокой плотности (ХС ЛВП) и повышения фракции холестерина низкой плотности (ХС ЛНП) [1, 3]. АГ и ее осложнения остаются наиболее частой причиной смерти как мужчин, так и женщин. Но если сердечно-сосудистая смертность среди мужчин в последние годы уменьшается, то у женщин сохраняется тенденция роста смертности [11]. При этом 2/3 женщин умирают внезапно, что делает особо актуальной и важной проблему профилактики и борьбу с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний именно у женщин [1, 7]. У женщин увеличение уровня общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) сочетается с возрастанием кардиоваскулярного риска. Повышение уровня ТГ, особенно в сочетании с низким уровнем ЛПВП, является независимым фактором риска коронарной смертности у женщин [4, 11, 12]. Комбинация низкого уровня ЛПВП и высокого коэффициента ОХС/ЛПВП лучше предсказывала смертность у женщин во Фрамингемском исследовании, чем повышенное содержание ЛПНП [11]. На состояние липидного профиля у женщин влияют многие факторы и, прежде всего, гормональные изменения, в частности менопаузальный статус. Менопауза, не являясь заболеванием, тем не менее нарушает существовавшее эндокрин-

ное равновесие в организме. Дисбаланс гормонов приводит к резкому росту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин в климаксе, осложнения которых нередко становятся основной причиной смерти [4]. С менопаузой связаны значительные изменения липидного профиля, такие как повышение уровня ОХС, ЛПНП, ЛПОНП и снижение ЛПВП [6]. Женские половые гормоны играют важную роль в защитной функции сосудистой стенки. В период менопаузы их количество заметно снижается, что приводит к исчезновению антиатерогенного и/или кардиопротективного действия эстрогенов, вследствие чего возрастает коронарный риск у этой категории женщин [6, 7, 9].

Актуальность проблемы подчеркивается и тем, что в большинстве развитых стран значительно возросла доля женщин в менопаузе и вопросы медико-социальной реабилитации таких пациенток стали объектом тотального внимания врачей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 110 женщин в возрасте от 49 до 54 лет, в постменопаузе с давностью последней менструации около трех лет (средний возраст пациенток $52,5 \pm 0,5$ лет), страдающие эссенциальной АГ II и III степени. У всех обследованных женщин была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), стабильная стенокардия напряжения 2–3 ФК. По определению ФК ХСН по классификации NYHA у 161 женщины был 1 ФК, а у 39 больных был 2 ФК, 3–4 ФК ХСН в группах зарегистрировано не было. Таким образом, степень риска у обследованных пациенток расценивалась как 4. В контрольную группу вошли 30 женщин, находящихся в постменопаузе (средний возраст $54,5 \pm 1,2$ года), не страдающие АГ. В группу сравнения вошли 35 женщин в репродуктивном периоде, страдающих эссенциальной АГ II и III степени. Средний возраст этой группы $43,2 \pm 0,8$ года. Диагностика АГ проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике АГ от 2004 г. (второй пе-

ресмотр), а наличие менопаузы устанавливалось по уровню фолликулостимулирующего гормона, более 31,0 мМЕ/мл, что является достоверным критерием ее наступления. Длительность заболевания $6,3 \pm 1,2$ лет. В исследование не включали пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, патологией печени, бронхиальной астмой.

В зависимости от степени эссенциальной АГ пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 55 пациенток со II степенью эссенциальной АГ, степень риска 4 (средние значения АД 156/101 мм рт. ст.), вторая группа была сформирована из 55 больных с эссенциальной АГ III степени, степень риска 4 (средние значения АД 180/109 мм рт. ст.). Для лечения больных эссенциальной АГ II степени, риск 4 использовали комбинированную схему гипотензивной терапии ингибитор АПФ (престариум 8 мг/сутки) + β блокатор (бисопролол 5 мг/сутки). Для лечения больных эссенциальной АГ III степени, риск 4 использовали ингибитор АПФ (престариум 8 мг/сутки) + β блокатор (бисопролол 5 мг/сутки) + блокатор кальциевых каналов (амлодипин 5–10 мг/сут.) + диуретик (индапамид-ретард 1,5 мг/сут.). Всем пациентам назначали гиполипидемический препарат аторвастатин (липримар, Pfizer) 10 мг/сутки.

Все больные были подвергнуты общеклиническому детальному обследованию, измерению артериального давления в динамике, регистрации ЭКГ. У всех обследованных определяли липиды плазмы крови, взятой натощак после 12-часового голодания в первый день лечения и через 3 месяца от начала терапии (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХСЛНП, ХС ЛПОНП). Содержание ХС и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью автоанализатора HITACHI. Уровень ХС ЛПВП определяли тем же методом после осаждения из сыворотки ЛПНП и ЛПОНП фосфорно-вольфрамовой кислотой. При проведении статистического анализа использовали парный и непарный *t*-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе динамики АД на фоне гипотензивной терапии у больных обеих групп и группы сравнения установлено отсутствие достоверных различий гипотензивного эффекта между этими группами (табл. 1).

На первом этапе исследования (табл. 2) уровень ОХС первой группы был выше контроля и показателя ОХС у больных группы сравнения с АГ II степени, в 1,9 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели артериального давления на фоне лечения, мм рт. ст.

Этап	Группа							
	Первая, с АГ II ст.		сравнения, с АГ II ст.		вторая, с АГ III ст.		сравнения, с АГ III ст.	
	сАД	дАД	сАД	дАД	сАД	дАД	сАД	дАД
1-й день	151,6 $\pm$ 4,01*	93,2 $\pm$ 3,01*	152,4 $\pm$ 2,3*	91,2 $\pm$ 2,11*	181,7 $\pm$ 3,88*	115,6 $\pm$ 3,24*	180,3 $\pm$ 2,45*	113,6 $\pm$ 2,24*
3 мес.	137,5 $\pm$ 3,27**	86,2 $\pm$ 2,93*	136,5 $\pm$ 1,33**	80,2 $\pm$ 2,19*	142,0 $\pm$ 3,35**	91,4 $\pm$ 3,43	141,0 $\pm$ 2,13**	90,4 $\pm$ 2,03
контроль	125/73 мм рт. ст.							

* $p < 0,05$ – по сравнению с контролем, ** $p < 0,001$ – по сравнению с исходными данными

Таблица 2

Параметры липидного обмена у больных АГ II и III степени

Параметры, ммоль/л	Группа				
	контроль (20)	первая, с АГ II ст.	сравнения с АГ II ст.	вторая с АГ III ст.	сравнения с АГ III ст.
ХС	4,1 $\pm$ 0,3	6,4 $\pm$ 1,6**	5,4 $\pm$ 1,12*	7,9 $\pm$ 1,8***	6,6 $\pm$ 1,03*
ТГ	1,9 $\pm$ 0,71	2,3 $\pm$ 0,02	2,0 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,65***	2,2 $\pm$ 0,17*
ЛПНП	1,8 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,33**	2,3 $\pm$ 0,08*	4,6 $\pm$ 1,1***	2,7 $\pm$ 0,33*
ЛПВП	1,4 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,03**	1,2 $\pm$ 0,04*	0,6 $\pm$ 0,01***	1,0 $\pm$ 0,01*

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой сравнения, *** $p < 0,05$ по сравнению с первой группой

Уровень ТГ у больных первой группы был не достоверно выше группы контроля и группы сравнения. Во второй группе этот показатель был выше контрольных значений в 1,4 раза ($p<0,05$) и в 1,1 раза выше этого показателя у больных первой группы ($p>0,05$) и на 18,5% больше, чем значения группы сравнения ($p<0,05$). Уровень ЛПНП у лиц первой группы превышал значения контроля и группы сравнения в 1,95 раза и 1,5 раза соответственно ($p<0,05$). Для больных второй группы было характерно превышение контрольных значений и результатов группы сравнения в 2,5 и 1,7 раза соответственно ($p<0,05$) и в 1,3 раза, выше, чем у больных первой группы ($p<0,05$). Уровень ЛПВП в обеих группах был достоверно низким по сравнению с контролем, на 42,8% в первой группе ($p<0,05$) и на 56,1% во второй группе ($p<0,05$). В первой группе этот показатель превышал значения группы сравнения в 1,5 раза ($p<0,05$), а во второй группе данный показатель был больше результатов группы сравнения в 1,6 раза ($p<0,05$).

Следует отметить, что на фоне проводимого лечения показатели липидного обмена в группах сравнения практически не отличались от показателей контрольной группы, а результаты, полученные на фоне лечения в группах исследования, оставались выше показателей контрольной группы и соответствующих групп сравнения (табл. 3).

Через 3 месяца от начала курса гипотензивной и гиполипидемической терапии показатели ОХ снизились на 21% как в первой, так и во второй группе ($p<0,05$), но оставались выше соответствующих групп сравнения на 12 и 16% ($p<0,05$). Концентрация ТГ в плазме крови в обеих группах снизилась не достоверно, но осталась выше, чем в группах сравнения (в 1,1 раза, $p>0,05$ и в 1,7 раза, $p<0,05$ соответственно). Уменьшение ЛПНП на 21% было отмечено в обеих группах исследования, однако концентрация ЛПНП в плазме крови осталась выше в 1,4 раза, по сравнению с результатами групп сравнения ($p<0,05$). В обеих группах боль-

ных произошло повышение уровня ЛПВП при сравнении с результатами до лечения: в первой группе в 1,3 раза ($p<0,05$) и во второй группе в 1,4 раза ($p<0,05$). При сравнении с результатами, полученными в группах сравнения, уровень ЛПВП был ниже в 1,3 раза в первой группе и в 1,5 раза во второй группе ($p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Неблагоприятное влияние менопаузы на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ, можно объяснить исчезновением антиатерогенного действия эстрогенов. Прямые сосудистые эффекты действия эстрогенов, а именно снижение сердечного выброса в сочетании с периферической вазодилатацией, объясняют более низкий уровень АД у женщин репродуктивного возраста. При дефиците эстрогенов происходит задержка соли, увеличение выведения кальция, возрастание числа ангиотензиновых рецепторов и повышение активности АПФ, что в итоге способствует вазоконстрикции [8, 11, 12], что в данном исследовании подтверждается более высоким уровнем АД у женщин, находящихся в постменопаузе.

На состояние липидного профиля у женщин влияют многие факторы и, прежде всего, гормональные изменения, в частности менопаузальный статус. С менопаузой связаны значительные изменения липидного профиля, такие как повышение уровня общего ОХС, ЛПНП, ЛПОНП и снижение ЛПВП. У больных, вошедших в данное исследование, отмечается повышенное содержание общего холестерина и атерогенного холестерина ЛПНП, при этом уровень повышения этих показателей у женщин, находящихся в постменопаузе, достоверно выше. После трехмесячного курса комплексного лечения с применением аторвастатина положительные изменения в липидном обмене были выявлены у всех женщин с сохраненной менстру-

Таблица 3

Параметры липидного обмена у больных АГ II и III степени, на фоне лечения

Параметры, ммоль/л	Группа				
	контроль	первая с АГ II ст.	сравнения с АГ II ст.	вторая с АГ III ст.	сравнения с АГ III ст.
ХС	4,1±0,3	5,0±0,12**	4,4±1,06	6,2±0,8***	5,2±0,08*
ТГ	1,9±0,71	2,2±0,02	2,0±0,32	2,4±0,65***	2,1±0,05*
ЛПНП	1,8±0,7	2,8±0,33**	2,1±0,33*	3,6±1,1***	2,6±0,01*
ЛПВП	1,4±0,4	1,0±0,03**	1,3±0,02*	0,8±0,01***	1,2±0,13*

* $p<0,05$ по сравнению с контролем; ** $p<0,05$ по сравнению с соответствующей группой сравнения, *** $p<0,05$ по сравнению с первой группой

альной функцией и в наименьшей степени у пациенток в постменопаузе, что, скорее всего, связано с отсутствием опосредованного влияния эстрогенов на липидный профиль за счет снижения уровня ОХС, ЛПНП и повышения уровня ЛПВП. Таким образом, у этой категории пациентов вероятность прогрессирования АГ и ИБС, а также атеросклероза значительно возрастает [2, 3, 10]. У больных с ДЛП повышается риск развития инфаркта миокарда в 3,5 раза, риск возобновления стенокардии после реваскуляризирующих вмешательств и летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний более чем в 2 раза [8]. Следовательно, ДЛП является не только фактором риска развития АГ и ИБС, но и фактором, отрицательно влияющим на течение заболевания, вызывая прогрессирование атеросклероза [2–4]. При этом выявлено, что риск ИБС, обусловленный повышенным уровнем ТГ в сыворотке крови, может быть связан как с изменениями в распределении ЛП (повышение в плазме атерогенных, богатых ТГ частиц, таких, как ЛПНП и ЛПОНП), так и предрасположенностью к повышенному тромбообразованию этих больных вследствие расстройств в системе гемостаза (повышение фактора VIIc и уровня ИТАП-1) [7, 9]. Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие более точно оценить состояние липидного обмена, его взаимосвязи с другими метаболическими параметрами у женщин различных возрастных групп.

ВЫВОДЫ

С менопаузой связаны значительные изменения липидного профиля, такие как повышение уровня ОХС, ЛПНП, ЛПОНП и снижение ЛПВП. Дислипидемия является не только фактором риска развития АГ и ИБС, но и фактором, отрицательно влияющим на течение заболевания, вызывая прогрессирование атеросклероза. После трехмесячного курса комплексного лечения с применением аторвастатина положительные изменения в липидном обмене были выявлены у всех женщин с сохраненной менструальной функцией и в наименьшей степени у пациенток в постменопаузе, что, скорее всего, связано с отсутствием опосредованного влияния эстрогенов на липидный профиль.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничков Д.А. // *Кардиология*. 2002. № 11. С. 40–43.
2. Аронов Д.М. *Лечение и профилактика атеросклероза*. М.: «Триада-Х», 2000. С. 412.
3. Джанашия П.Х. *Дислипидопрометеидемии: клиника, диагностика, лечение*. М., 2000. С. 37.
4. Подзолков В.И. // *Кардиология*. 2002. № 11. С. 32–35.
5. Brochu M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 85. P. 2378–2384.
6. Bass K.M. // *Arch. Intern. Med.* 1993. V. 153. P. 2209–2216.
7. Carr M.C. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. P. 2404–2411.
8. Hahmann H.W. // *Atherosclerosis*. 1999. V. 144. P. 221–228.
9. Jochmann N. // *Eur. Heart. J.* 2005. V. 26. P. 1585–1595.
10. Mosca L. // *Circulation*. 1999. V. 99. P. 2480–2484.
11. *Women & Heart disease Editors Nanette Kass Wenger Peter Collins Second Edition Taylor & Francis Taylor & Francis Group London and New York*. 2005. P. 53–63.
12. Tataru M.C. // *Eur. Heart. J.* 2002. V. 21. P. 1000–1008.

APPLICATION OF ATORVASTATIN IN CORONARY HEART DISEASE FEMALES SUFFERING FROM ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION IN POSTMENOPAUSE

N.N. Averko, M.V. Viktorova, M.V. Bolshakova,
M.G. Pustovetova, Ye.N. Samsonova,
Yu.V. Pakhomova, O.A. Kudlai

The report looks at the results of applying atorvastatin to treat lipid metabolism disorders in coronary heart disease (CHD) females suffering from essential arterial hypertension (AHT) in postmenopause. 110 females with CHD and essential AHT of II and III class were studied in postmenopause. The control group included 30 females being in postmenopause but not suffering from AHT. The experimental group consisted of 35 females in their fertile period suffering from essential AHT of II and III class. A menopause is known to be closely related with considerable changes in the lipid profile, such as an increase in the total cholesterol level (TCL), low-density lipoproteins (LDLP) and very low-density lipoproteins (VLDLP), as well as a decrease in high-density lipoproteins (HDLP). After 3 months of complex treatment with atorvastatin, positive changes in lipid metabolism were observed in all females with the preserved menstrual function, while in those females who were in postmenopause these changes tended to be insignificant. Most likely this fact demonstrates that there is no mediated influence of estrogens on the lipid profile because of the decrease in TCL and LDLP levels and the increase in LDLP level. Thus, the probability of AHT and CHD, as well as atherosclerosis progression in this group of females considerably increases.

Key words: postmenopause, arterial hypertension, atorvastatin, coronary heart disease.