

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ С АТЕРОГЕННЫМИ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯМИ

Изможерова Н.В., Попов А.А.

Уральская государственная медицинская академия Росздрава, Екатеринбург

Резюме

Исследование предпринято с целью оценки эффективности и безопасности терапии симвастатином женщин в климактерии в условиях реальной клинической практики.

В проспективное когортное исследование были включены 82 пациентки в постменопаузе, имевшие показания к липидснижающей терапии. Медиана возраста — 56,5 (52,0 ÷ 60,0) лет. Терапия симвастатином проводилась в течение года.

Уровень ОХС за счет ХС ЛПНП статистически значимо снижался через 3 месяца приема симвастатина и сопровождался существенным уменьшением индекса атерогенности и приростом соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности. Уровень ТГ и ЛПВП значимо не менялся. За время наблюдения не зарегистрировано повышение активности трансаминаз. Отмечено снижение интенсивности нейровегетативных проявлений КС в течение исследования.

Длительная терапия симвастатином женщин в климактерическом периоде позволяла эффективно и безопасно контролировать нарушения липидного обмена.

Ключевые слова: климактерический период, симвастатин, женщины, нарушения липидного обмена.

Для женщин в климактерическом периоде характерно увеличение кардиоваскулярного риска. Нарушения липидного обмена относятся к наиболее распространенным и значимым факторам риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин [11]. Их своевременная коррекция может существенно повлиять на частоту сердечно-сосудистых катастроф.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии симвастатином женщин в климактерии в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование были включены 82 пациентки в постменопаузе, имевшие показания к липидснижающей терапии согласно “Рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2004 года” [2]. Медиана возраста составила 56,5 (52,0 ÷ 60,0) лет. Медиана длительности постменопаузы — 6,0 (2,75 ÷ 11,0) года. Терапия проводилась ингибитором фермента ГМК-КоА редуктазы симвастатином в течение года. Стартовая доза симвастатина составила от 10 до 20 мг с последующим титрованием дозы для достижения целевых уровней ХС ЛПНП.

Наряду с проведением гиполипидемической терапии женщинам рекомендовали ограничение жиров животного происхождения до 10 % от общей калорийности, употребление большего количества свежих овощей и фруктов, расширение физической актив-

ности в зависимости от возраста и сопутствующей патологии, прекращение курения.

Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, окружности талии (ОТ), с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ). Тяжесть нейро-вегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, ассоциированных с дефицитом эстрогенов, оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ).

Диагностика артериальной гипертензии (АГ) и стабильной стенокардии проводилась согласно Российским рекомендациям Комитета экспертов ВНОК 2004 г. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании “Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН”.

Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе “Cobas Integra”, Roche: ОХС — тест-системой “Roche Chol-2”, ЛПВП — тест-системой “Roche HDL-C plus 2 gen”, ТГ тест — тест-системой “Roche”. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС / ЛПВП$. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14-ти часового голодания.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ “Statistica for Windows 5.0” с ис-

пользованием критерия Вилкоксона, данные приведены в виде медиан, 25-го и 75-го перцентилей.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы № 6 г. Екатеринбург.

Результаты

Обращают на себя внимание высокая частота АГ, ИБС, нарушений углеводного обмена (табл.1), что и послужило, в большинстве случаев, показаниями для назначения статинов. Кроме того, отмечена высокая частота тяжелого КС. Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) в течение 12 месяцев и более получали 23 пациентки, причем 9 из них продолжали получать ЗГТ на фоне терапии симвастатином, который назначался в связи с высоким уровнем ЛПНП, который сохранялся, несмотря на длительную ЗГТ. На момент включения в исследование 8 человек имели группу инвалидности, преимущественно после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф. Также выявлена высокая частота диастолической ХСН.

В табл.це 2 приведены результаты терапии в течение года. Оценивалась динамика ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, индекса атерогенности, соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности, а также показатели тяжести КС и антропометрические данные через 3 и 12 месяцев лечения.

Уровень ОХС за счет ХС ЛПНП статистически значимо снижался через 3 месяца приема симвастатина и сопровождался существенным уменьшением индекса атерогенности и приростом соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности, хотя ХС ЛПВП значимо не изменились. Уровень ТГ в процессе лечения значимо не менялся. За время наблюдения не зарегистрировано повышение активности трансаминаз. Отмечено существенное снижение интенсивности нейровегетативных проявлений КС в те-

Таблица 1
Частота важнейших соматических заболеваний и стойкой утраты трудоспособности у женщин, получавших терапию симвастатином

Заболевание	Частота (число пациенток)
АГ	63
ИБС	27
ХСН	48
ИМ в анамнезе	4
ОНМК в анамнезе	4
СД 2 типа	10
НТГ	9
ВГН	8
Тяжелый КС	46
ЖКБ	16
Стойкая утрата трудоспособности	8

чение исследования; ИМТ и ОТ значимо не изменились.

Обсуждение

Эффективность и безопасность ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил кофермента А-редуктазы, катализирующего начальные и промежуточные стадии биосинтеза холестерина, в первичной и вторичной профилактике ИБС доказана однозначно [2, 4, 8]. На фоне их приема отмечается снижение уровня ХС ЛПНП и триглицеридов, повышается уровень ХС ЛПВП, т.е. они способны корректировать изменения, возникающие на фоне снижения уровня эстрогенов в постменопаузе.

Потребность в более широком назначении статинов в постменопаузе обусловлена высокой частотой сахарного диабета и появлением клинических проявлений ИБС [2, 4, 8]. В то же время выраженные симптомы КС требуют назначения ЗГТ [3]. В связи с

Таблица 2
Динамика показателей тяжести климактерического синдрома, антропометрии, липидного спектра и трансаминаз на фоне терапии симвастатином (медианы, 25-й и 75-й перцентили)

Показатель	Исходно	3 месяца	12 месяцев	p
ОХС, ммоль/л	6,9 (6,1 ÷ 7,9)	5,6 (4,7 ÷ 6,4)	5,3 (4,6 ÷ 5,8)	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2 ÷ 1,7)	1,5 (1,2 ÷ 1,8)	1,6 (1,3 ÷ 1,8)	0,214
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,1 ÷ 2,2)	1,4 (1,0 ÷ 2,0)	1,6 (1,1 ÷ 1,9)	0,481
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7 (3,8 ÷ 5,5)	3,2 (2,5 ÷ 4,1)	2,7 (2,1 ÷ 3,7)	<0,001
КА	5,0 (3,8 ÷ 6,1)	3,7 (3,0 ÷ 4,4)	3,2 (2,7 ÷ 4,6)	<0,001
ЛПВП/ЛПНП	0,3 (0,2 ÷ 0,4)	0,5 (0,4 ÷ 0,6)	0,6 (0,3 ÷ 0,7)	<0,001
АСТ, МЕ/мл	22,5 (17,0 ÷ 31,0)	25,0 (19,5 ÷ 31,5)	28,0 (23,0 ÷ 37,0)	0,549
АЛТ, МЕ/мл	23,0 (18,0 ÷ 32,5)	25,0 (18,5 ÷ 34,5)	32,0 (19,5 ÷ 31,5)	0,926
Нейровегетативные проявления, баллы	16,0 (12,0 ÷ 19,0)	15,5 (10,0 ÷ 21,5)	15,0 (10,0 ÷ 18,0)	0,014
Обменно-эндокринные проявления, баллы	6,0 (4,0 ÷ 8,0)	6,0 (4,0 ÷ 8,0)	6,0 (5,0 ÷ 7,0)	0,273
Психоземotionalные проявления, баллы	9,0 (7,0 ÷ 13,5)	10,5 (6,0 ÷ 14,0)	9,0 (5,0 ÷ 13,0)	0,481
ММИ, баллы	32,0 (26,0 ÷ 40,0)	33,5 (22,0 ÷ 43,0)	31,0 (19,0 ÷ 37,5)	0,060
ИМТ, кг/м ²	28,5 (25,1 ÷ 31,8)	28,40 (25,0 ÷ 31,0)	27,9 (24,8 ÷ 33,5)	0,192
ОТ, см	89,5 (81,0 ÷ 95,0)	88,0 (81,0 ÷ 94,5)	90,0 (81,0 ÷ 95,5)	0,986

этим в последние годы изучается возможность совместного применения препаратов класса статинов и ЗГТ. Безопасность и хорошая переносимость такого сочетания была продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических испытаний [5, 6, 7, 9]. Отмечено позитивное влияние статинов на уровень триглицеридов, который может увеличиваться на фоне ЗГТ [5, 12]. Однако ни в одном из этих исследований не изучалось влияние сочетания статинов и ЗГТ на смертность от ССЗ.

Вероятно, ЗГТ могла бы оказаться эффективной в первичной профилактике ССЗ в группе женщин, у которых дислипидемия прямо обусловлена дефицитом эстрогенов. Гетерогенность нарушений липидного обмена в постменопаузе могла обусловить негативные результаты завершившихся исследований [5, 12].

В последнее время большое значение придается так называемым плеотропным (нелипидным) эффектам статинов, в частности для женщин в климактерии наиболее актуально влияние на функцию эндотелия,

а также снижение частоты переломов на фоне приема препаратов этой группы [8, 10].

Приверженность терапии статинами в условиях реальной клинической практики остается достаточно низкой. Причинами этого является высокая стоимость препаратов и отсутствие активного врачебного контроля за достижением целевого уровня основных параметров липидного обмена. В связи с этим должны быть шире изучены возможности применения и клиническая эффективность доступных и качественных генерических препаратов — таких как симгал [1]. С позиций активного контроля женщины в климактерии имеют хорошую приверженность к лечебным мероприятиям. Одним из аспектов приверженности может быть регресс на фоне проводимой терапии нейровегетативных проявлений климактерического синдрома.

Таким образом, длительная терапия симвастатином у женщин в климактерическом периоде позволяла эффективно и безопасно контролировать нарушения липидного обмена.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Нуралиев Э.Ю., Чернина Г.В. и др. Контролируемое применение симвастатина и “обычная” терапия гиперлипидемии у больных с ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях: сравнительное исследование двух стратегий (СИГНАЛ — КОНТРОЛЬ)// Кардиология 2006; 6: 10 — 15.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004 (приложение): 8 — 18.
3. Сметник В.П., Кулаков В.И. (ред.). Руководство по климактерии. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 685.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial// Lancet 2002; 360 (9): 7–22.
5. Hully S., Grady D., Bush T., et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group// JAMA 1998; 280: 605–613.
6. Lemay A., Dodin S., Turcot L., et al. Estrogen/progesterone replacement versus pravastatin and the sequential association in hypercholesterolemic postmenopausal women// Maturitas 2001; 40: 247–257.
7. Ozsener S., Sendag F., Koc T., et al. A comparison of continuous combined hormone replacement therapy, HMG CoA reductase inhibitor and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women// J Obstet Gynaecol Res 2001; 27: 353–358.
8. 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; 344: 1383–1389.
9. Shepherd J., Packard C., Littlejohn T.W., et al. Lipid-modifying effects of rosuvastatin in postmenopausal women with hypercholesterolemia who are receiving hormone replacement therapy// Curr Med Res Opin 2004; 20 (1): 1571–1578.
10. Silverman S.L., Delmas P.D., Kulkarni P.M., et al. Comparison of fracture, cardiovascular event, and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis// J Am Geriatr Soc 2004; 52(9): 1543–1548.
11. Tremollieres FA, Pouilles J-M, Cauneille C. et al. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women//Atherosclerosis 1999; 142: 415–423.
12. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial// JAMA 2002; 288: 321–333.

Abstract

The study aimed to assess real-world clinical practice effectiveness and safety of simvastatin therapy in climacteric women. A prospective cohort study included 82 post-menopausal women with lipid-lowering therapy indications; median age 56,5 (52,0–60,0) years. Simvastatin therapy lasted for one year.

After three months of the treatment, total cholesterol (TCH) level significantly reduced, due to decreased low-density lipoprotein (LDL) CH, atherogenicity index decreased, and high to low-density lipoprotein CH ratio increased. Levels of triglycerides and high-density lipoprotein CH remained the same, as well as liver enzyme activity. Neuro-vegetative symptoms of climacteric syndrome become less manifested.

In climacteric women, long-term simvastatin therapy controlled lipid metabolism effectively and safely.

Keywords: Climacteric period, simvastatin, women, lipid metabolism disturbances.

Поступила 04/01-2008