



Манак Н. А., Барбук О. А.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С ИБС В МЕНОПАУЗЕ

РНПЦ «Кардиология»,
г. Минск, Беларусь

Manak N. A., Barbuk O. A.

THE DIFFERENTIATED LIPID-LOWERING THERAPY IN WOMEN WITH CORONARY HEART DISEASE IN MENOPAUSE

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние дифференцированной гиполипидемической терапии на нарушение липидного обмена, иммуновоспалительные изменения у женщин со стабильной стенокардией в менопаузе.

Материалы и методы: обследовано 97 женщин со стенокардией напряжения II функционального класса в период менопаузы (средний возраст $53,6 \pm 4,24$ года) с использованием инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭКТГ-60, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, коронароангиография) и лабораторной диагностики (определяли гормональный статус, содержание фибриногена и уровень hsCRP, липидный спектр крови и продукты ПОЛ). В зависимости от выявленных изменений липидного обмена назначались гиполипидемические препараты: аторвастатин, ципрофибрат, аторвастатин в сочетании с антисклеролом.

Результаты: после курса дифференцированной гиполипидемической терапии во всех исследуемых группах достигнуты целевые уровни показателей липидного обмена. Однако на фоне приёма аторвастатина достоверно уменьшилась концентрация продуктов ПОЛ ($p=0,039$) и содержание крупномолекулярных, 3,5%, иммунных комплексов (ИК), $p=0,041$ в ранней постменопаузе, низкомолекулярных, 7%, ИК ($p=0,014$) в перименопаузе, а также, снизился уровень антител к

SUMMARY

The aim of the study: to assess the impact of differentiated lipid-lowering therapy on lipid metabolism, immune and inflammatory changes in women with stable angina in menopause.

Materials and methods: examined 97 women with stable angina functional class II at menopause (average age $53,6 \pm 4,24$ years) using instrumental methods (ECG, EKTG-60, Holter ECG monitoring, loading test, coronary angiography) and laboratory (determined by hormonal status, fibrinogen level and hsSRB, lipid profile and blood products LPO). Depending on the identified changes of lipid metabolism prescribed lipid-lowering drugs: atorvastatin, ciprofibrat, combination atorvastatin with antisklerol.

Results: after a course of differentiated lipid-lowering therapy in all treatment groups achieved target levels of lipid metabolism. However, in patients receiving atorvastatin significantly decreased the concentration of LPO products ($p=0,039$) and large molecular 3,5% immune complexes (IC), $p=0,041$ in early postmenopausal women, of low-molecular 7% IC ($p=0,014$) in the perimenopause, as well as decreased levels of antibodies to LDL in the late postmenopausal ($p<0,01$), indicating that the antioxidant and immunomodulatory activity of statins and suggests its function during exacerbation of atherosclerosis in menopausal women. Ciprofibrat treatment led to a reduction of

ЛПНП у женщин в поздней постменопаузе ($p < 0,01$), что свидетельствует об антиоксидантной и иммуномодулирующей активности этого статина и предполагает его назначение при обострении атеросклероза у женщин в менопаузе. Лечение ципрофибратом привело к снижению резистентности ЛПНП к перекислению, а концентрация, 3,5%, ИК и уровень антител к окисленным ЛПНП не изменились. Таким образом, ципрофибрат не обладает иммуномодулирующим эффектом и пациентам с обострением атеросклероза не показан. В конце курса комбинированного лечения аторвастатином с антисклеролом уменьшилась концентрация ТБКРС исходно и после инкубации в перименопаузе ($p < 0,05$). В поздней постменопаузе произошло благоприятное снижение концентрации 3,5% ИК и 7% ИК. Одновременно с улучшением показателей липидного спектра наблюдалось умеренное иммуномодулирующее и антиоксидантное действие. Полученные эффекты имеют большое значение при лечении женщин с ИБС при дебюте менопаузы.

Заключение. Дифференцированная гиполипидемическая терапия у женщин с ИБС в менопаузе устраняет нарушения липидного обмена, иммуновоспалительные проявления, что способствует снижению активности воспалительных процессов и предотвращает прогрессирование атеросклероза.

Ключевые слова: ИБС, стабильная стенокардия, менопауза, дислипидемия, гиполипидемическая терапия.

LDL resistance to peroxidation and the concentration of 3,5% of the IC and the level of antibodies to oxidized LDL did not change. Thus, ciprofibrat does not have immunomodulatory effects, and patients with exacerbation of atherosclerosis are not shown. At the end of the course of combined treatment atorvastatin with antisklerol reduced the concentration of LPO products in all women ($p < 0,05$). In late postmenopausal women was a favorable decrease in concentration of 3,5% and 7% of the IC. Along with improvements in lipid observed moderate immunomodulatory and antioxidant effects. The resulting effects are of great importance in the treatment of women with coronary disease at the debut of menopause.

Conclusion: differentiated lipid-lowering therapy in women with coronary heart disease in menopause removes lipid metabolism, immune and inflammatory manifestations, thereby reducing the activity of inflammatory processes and prevents the progression of atherosclerosis.

Keywords: CHD, stable angina, menopause, dyslipidemia, lipid-lowering therapy.

Контактная информация:

Манак Николай Андреевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент академии наук РБ, первый заместитель председателя ВАК РБ

Барбук Ольга Анатольевна – научный сотрудник лаборатории хронической ИБС и сердечной недостаточности РНПЦ «Кардиология», тел. 8-017-256-05-28

Работа выполнена в рамках темы НИР в лаборатории хронической ИБС и сердечной недостаточности РНПЦ «Кардиология».

Ответственный за контакты: Барбук Ольга Анатольевна, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 13; тел.: 8-017-256-05-28; barbuk72@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) нередко относят к проблемам, более характерным для мужчин, чем для женщин. Большинство женщин не считают ССЗ важной причиной для беспокойства и не обладают достаточной информацией об их риске. Возраст является не только субъективным ощущением женщины, но и независимым фактором риска возникновения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Около 10% женской популяции на сегодняшний день составляют женщины постменопаузального возраста [1]. Ежегодно к их числу прибавляется 25 млн. женщин, а к 2020 году ожидается их увеличение до 47 млн. Прогнозируется, что к 2030 году количество женщин старше 50 лет составит уже 1,2 млрд. [2]. Это определяет особую актуальность медицинских и социальных проблем, связанных с периодом климакса в жизни женщины (Серов В. Н, Соколова Ю. Ю., 2007; Пасман Н. М. и др., 2008).

Рост ССЗ у женщин с возрастом не может объясняться просто старением организма. По данным когортных исследований, большая часть факторов риска ИБС – общая для мужчин и женщин, однако, существует уникальный женский фактор риска развития и прогрессирования ССЗ. Этим фактором является естественное физиологическое состояние для женского организма – менопауза. В период менопаузы развивается эстрогендефицитное состояние, что способствует переходу метаболизма от благоприятного к неблагоприятному в плане развития ИБС (Matthews K.A. et al., 1989; Steverson J. C., 1996). Снижение продукции эстрогенов приводит не только к существенным изменениям в липидном спектре крови с увеличением доли атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), но и к резкому снижению антиоксидантной активности плазмы крови и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Окисленные липопротеины являются основным источником холестерина (ХС) в атеросклеротических бляшках и провоцируют образование специфических аутоантител. Аутоантитела, накапливаясь в интиме сосудистой стенки, способствуют развитию локального воспаления и дестабилизации атеросклеротических бляшек, что по современным представлениям играет ведущую роль в прогрессировании клинических осложнений атеросклероза. Изменения показателей липидного обмена, способствующие развитию атеросклероза, начинаются в среднем за 3 года до естественной менопаузы и продолжают в течение нескольких лет после её наступления [1]. Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные о проведении крупномасштабных исследований

с включением пациентов данной категории. Не изучены клинические, функциональные и биохимические изменения деятельности сердечно-сосудистой системы при стабильной ИБС у женщин с различной продолжительностью постменопаузы и прогрессирующим эстрогенным дефицитом на фоне назначения традиционных антиангинальных и гиполипидемических препаратов (Ивлева А. Я., 2006; Дрынов Г. И. и др., 2008).

В известном исследовании WISE было отмечено, что «типичная» стенокардия отсутствовала у 65% женщин, которые фактически имели ИБС (Shaw L. J. et al., 2006). Вместе с тем, во многих специальных исследованиях, связанных с ИБС, женщины исключались из клинических исследований или были представлены небольшими группами (Rozenfeld A. G., 2006; Kim S. H. et al., 2007). Действующие практические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ИБС базируются, в основном, также «на модели болезни» у мужчин (Anderson G. D., 2005), в связи с чем, проблема адекватной антиангинальной и гиполипидемической терапии у женщин до сих пор остаётся неоднозначной, особенно в период естественной для организма женщины гормональной перестройки (Куимов А. Д., 2006; Глезер М. Г. и др., 2007; Wenger N. K., 2004). Сказанное диктует необходимость дальнейшего направленного изучения особенностей диагностики, метаболизма и клинического течения стабильной стенокардии у женщин в климактерическом периоде, поиска новых возможностей лечения коронарной болезни сердца.

На сегодняшний день известно, что на фоне терапии статинами, которые являются представителями основного класса гиполипидемических препаратов, у больных ИБС снижается уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), и уменьшается риск развития коронарной патологии [3]. В исследовании 4S у женщин профилактический эффект статинов был лучше, чем у мужчин. Ряд преимуществ воздействия на показатели липидного спектра и процессы воспаления по сравнению с другими статинами имеет аторвастатин (исследование WATCH). Аторвастатин тормозит включение окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в дифференцирующиеся моноциты, влияет на активность воспалительных медиаторов в циркулирующих моноцитах перед их проникновением в сосудистую стенку и дифференциацией в макрофаги [4]. Следующими представителями липидснижающих препаратов являются фибраты. Фибраты уступают статинам по влиянию на уровень общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), но превосходят их по

воздействию на триглицериды (ТГ) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), поэтому они используются для снижения уровня ТГ, особенно у пациентов с метаболическим синдромом. Интерес также представляют данные о возможности замедления прогрессирования коронарного атеросклероза и профилактики коронарных событий с помощью фибратов у больных с достаточно высоким исходным уровнем ХС ЛПНП (4,66 ммоль/л) без значимого его снижения на фоне лечения (исследование ВЕСАИТ) [5]. Замедление прогрессирования атеросклероза под влиянием безафибрата происходило в сосудах со стенозом менее 50% просвета. Однако эти положительные эффекты безафибрата не подтвердились в исследовании VIP [6], но в группе больных с исходно повышенным уровнем ТГ (2,3 мг/дл и выше) риск фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и внезапной смерти уменьшился достоверно на 39,5% ($p < 0,02$) [6].

С возрастом уменьшается содержание полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в фосфолипиде (ФЛ) плазматических мембран, приводящее к уплотнению фосфолипидного бислоя, снижению его вязкости, повышению темпов фазового перехода в гель-жидкий кристалл [7]. Чем больше ПНЖК содержит ФЛ клеточных мембран, тем ниже вязкость мембраны и выше активность их рецепторов. ПНЖК обуславливают достоверное снижение уровня преимущественно ТГ и ХС ЛПОНП с незначительным ростом уровня ХС ЛПВП [8]. При исходно повышенном содержании ТГ это сопровождается снижением ХС ЛПНП, что вполне объяснимо, т.к. ЛПОНП являются предшественниками ЛПНП. Одновременно улучшаются реологические показатели крови: увеличивается деформируемость мембран эритроцитов, уменьшается вязкость крови, агрегация тромбоцитов [8], повышается фибринолитическая активность вследствие повышения уровня тканевого активатора плазминогена и снижения активности его ингибитора [9].

Метаболические эффекты ПНЖК в кардиологии зависят от их дозы. Положительное действие на тромбогенез, иммунные процессы, воспаление, тонус сосудов, снижение ТГ путём влияния на их синтез в печени имеет место при использовании препаратов в дозе 2-4 г/с. Также следует иметь в виду, что ряд препаратов и рыбий жир, используемые в качестве источника ПНЖК, могут содержать много омега-6 ПНЖК, которые конкурируют с омега-3 в метаболических реакциях и значительно нивелируют положительные эффекты последних. Есть мнение, что омега-3 ПНЖК усиливают кардиопротективный эффект статинов,

однако, этот вопрос остается неизученным. Как видно из выше изложенного, влияние гиполипидемических препаратов на процесс атерогенеза у пациентов разных возрастных групп неоднозначное. Особенно мало изучены плейотропные эффекты липидснижающих препаратов у женщин в период менопаузы, что и определило цель нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние дифференцированной гиполипидемической терапии на нарушение липидного обмена, иммунно-воспалительные изменения у женщин со стабильной стенокардией в менопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе нашего исследования было обследовано 97 женщин со стенокардией напряжения II функционального класса (II ФК) в период менопаузы (средний возраст $53,6 \pm 4,24$ года). В зависимости от фаз климакса сформированы 3 группы: 1-я группа – 37 женщин в перименопаузе, 2-я группа – 30 женщин в ранней постменопаузе и 3-я группа – 30 женщин в поздней постменопаузе. В исследование не включали пациенток с признаками сердечной недостаточности свыше II (I ФК по NYHA), с артериальной гипертензией (АГ) III степени, ожирением III степени, сахарным диабетом, нарушением функции печени и почек, нарушениями ритма высоких градаций, хирургическим климаксом и в период острых воспалительных заболеваний. Контроль составили 23 женщины со стабильной стенокардией с сохранённой функцией яичников (средний возраст $43,9 \pm 1,74$ года). Фазы климакса определяли ретроспективно: через 12 месяцев отсутствия менструации [10], верифицировали определением женских половых гормонов в сыворотке крови (эстрадиол, фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны) иммуноферментным методом. Диагноз «стабильная стенокардия» по канадской классификации устанавливали на основании клинических данных, результатов ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, ЭКГТ-60, данных велоэргометрии и коронароангиографии (КАГ). КАГ выполнена 20 пациенткам, что составило 20,6% от общего количества исследуемых женщин, остальные исследования проводили всем пациенткам, включенным в данную программу. По результатам КАГ у 50% женщин коронарные артерии были без признаков стенозирования, а у 25% – определялись гемодинамически незначимые стенозы,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток сформированных групп

Показатели	Перимено-пауза (1 группа)	Ранняя пост-менопауза (2 группа)	Поздняя пост-менопауза (3 группа)	Контрольная группа
Количество пациенток	37	30	30	23
Средний возраст, годы	$50,2 \pm 2,99$	$54,8 \pm 3,14$	$56,7 \pm 3,41$	$43,9 \pm 1,71$
Впервые выявленная стенокардия	9 (24,3%)*	10 (33,3%)*	0	1 (4,3%)
Безболевая ишемия миокарда	3 (8,1%)	0	0	0
Вазоспастическая стенокардия	4 (10,8%)	3 (10%)	3 (10%)	1 (4,3%)
Стентирование, АКШ	3 (8,1%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (4,3%)
ИМ в анамнезе	5 (13,5%)	5 (16,7%)	3 (10,6%)	1 (4,3%)
Сопутствующая АГ	35 (94,6%)*	28 (93,3%)*	28 (93,3%)*	14 (60,8%)
Нарушение толерантности к углеводам в анамнезе	6 (16,2%)*	4 (13,3%)	4 (13,3%)	0
Ожирение по клиническим данным	16 (43,2%)	13 (43,3%)	14 (46,7%)	6 (26,1%)

Примечание: * – достоверные различия между исследуемыми группами и контрольной ($p < 0,05$)

что соответствует мировым литературным данным. По данным Di Napoli P. et al. (2009г.) более половины всех случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ) происходят у пациентов без критических стенозов, и около 10% случаев ОИМ развивается при отсутствии каких-либо стенозов.

Клиническая характеристика пациенток в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Содержание ФГ в плазме крови определяли на автоматизированном фотометрическом коагулометре ВСТ по Клаусу. Уровень hsCRP оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы DSL (США). Липидный спектр крови определяли с применением стандартных реактивов фирмы «CORMAY». Уровень ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald. Исходно, после 1 и 4 ч. инкубации в среде Дульбекко при 37°C в присутствии ионов меди (II) спектрофотометрически оценивали прирост содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС) в составе атерогенных липопротеинов по отношению к исходному уровню. Концентрацию белка в составе атерогенных липопротеинов измеряли микробиуретовым методом, используя человеческий сывороточный альбумин в качестве стандарта.

Все пациентки, принимавшие участие в исследовании,

получали базовую терапию ИБС (β -блокаторы (метопролол, бисопролол), иАПФ (эналаприл, лизиноприл), аспирин). Для купирования ангинозных болей дополнительно назначались нитраты.

У 93 (95,8%) женщин были выявлены изменения липидного обмена. В зависимости от исходных данных липидного спектра на втором этапе нашего исследования пациенткам назначались следующие гиполипидемические препараты:

- I. при уровне ХС ЛПНП свыше 2,5 ммоль/л и нормальном уровне триглицеридов назначался аторвастатин: по 10 мг/день при содержании общего холестерина в диапазоне 4,5-5,5 ммоль/л, по 20 мг/день при более выраженной гиперхолестеринемии. В группу было включено 54 пациентки;
- II. при содержании триглицеридов свыше 1,7 ммоль/л и гиперхолестеринемии – ципрофибрат в суточной дозе 100 мг после ужина. В группу было включено 16 пациенток;
- III. при содержании триглицеридов свыше 1,7 ммоль/л и гиперхолестеринемии (выше 4,5 ммоль/л) – аторвастатин в сочетании с антисклеролом (300 мг в таблетке) по 2 таблетки 3 раза в день. В группу была включена 21 женщина. Антисклерол (Республика Беларусь)

является биеном. Это комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот, получаемых из липидов мицеллярного гриба *Entomophthora virulenta*. Биен на 90 – 95% состоит из высших жирных кислот.

Длительность курсов лечения составила 12 недель. Случаев досрочного прерывания терапии не было.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA (версия 6.0), прикладных программ ECCESS, EXCEL. Данные представлены в виде среднего значения (M) ± стандартная ошибка среднего (m) при нормальном распределении выборки, медианы, нижнего и верхнего квартилей – Me (LQ – UQ) при отсутствии нормального распределения. Для сравнения показателей различных не связанных групп использовали критерий Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента для групп с нормальным распределением признаков, а для сравнения взаимосвязанных групп – критерий Уилкоксона. Достоверными считали изменения, при которых вероятность ошибки (p) была <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно была выявлена дислипидемия во всех исследуемых группах. Уровень ОХС был повышен (выше 4,5 ммоль/л) в 100% случаев. Однако более выраженная гиперхолестеринемия

(5,95 (5,40 – 6,80)) и гипертриглицеридемия (1,73 (1,10 – 2,50)) наблюдалась в фазе ранней постменопаузы, что соответствует и частоте встречаемости этих нарушений липидного обмена в данной группе наблюдения (90% и 53,3% случаев, соответственно). Обращает на себя внимание достоверное повышение уровня холестерина ЛПОНП во всех группах наблюдения. Причём, у женщин со стенокардией в ранней постменопаузе уровень холестерина ЛПОНП был достоверно выше по сравнению с 1-й, 3-й и контрольной группами (таблица 2).

Таким образом, нарушение липидного обмена в фазе перименопаузы характеризовалось повышением уровня ЛПНП в 86,5% случаев, снижением содержания ЛПВП (45,9%) и высоким коэффициентом атерогенности (59,4%), в фазе ранней постменопаузы отмечалась более выраженная гипертриглицеридемия в 53,3% случаев и повышение уровня ЛПОНП (66,7%), а в поздней постменопаузе сохранялся, как и в первых двух группах, повышенный уровень ЛПНП (76,6%). Представленные нами данные отражают различные нарушения липидного обмена в зависимости от фаз климакса, которые тесно взаимосвязаны с иммуновоспалительными изменениями в организме женщины. В нашем исследовании уровень фибриногена (ФГ) в целом по группам был повышен у небольшого числа женщин (32%), однако, имелась тенденция к его росту у пациенток в поздней постменопау-

зе в 86,7% случаев. Отмечалось достоверное повышение ФГ во 2-й (2,67 (2,09 – 3,50), p=0,058) и в 3-й (3,25 (2,33 – 4,00), p=0,003) группах наблюдения по сравнению с контрольной группой. Концентрация hsCRP, в сыворотке была выше 3 мг/л у небольшого количества пациенток с ИБС в периоде перименопаузы (18,9%), несколько чаще в фазе ранней постменопаузы (30%), но чаще всего встречалась в поздней постменопаузе (37,9%).

Известно, что ЛПНП представлены мелкими, плотными частицами, имеющими свойство повышенной окисляемости, поэтому одним из направлений исследования было оценить резистентность атерогенных липопротеинов к окислению. Во всех наблюдаемых группах резистентность ЛПНП к перекисидации была снижена. Но наиболее выраженные нарушения наблюдались у пациенток в перименопаузе, причём показатели достоверно отличались от аналогичных в 3-й и контрольной группах наблюдения (p<0,05), что свидетельствует о манифестации оксидативного стресса в самом начале климактерического периода. Во 2 группе выявлена отрицательная корреляция между устойчивостью атерогенных липопротеинов к окислению после 1 часа инкубации и уровнями ХС ЛПНП и ФГ (r=-0,76, p<0,001 и r=-0,34 соответственно), а в 3-й группе между этим показателем и уровнями ТГ (r=-0,61), ХС ЛПНП (r=0,43) и ФГ (r=-0,48). Сниженная резистентность ЛПНП к окислению является неблагоприятным фактором, способствующим активации аутоиммунных процессов и обострению атеросклероза. Это подтверждается наличием достоверной положительной корреляции между концентрацией hsCRP и резистентностью атерогенных липопротеинов к окислению (исходно r=0,77, p<0,01; через 1 час инкубации r=0,86, p<0,001; через 4 часа инкубации r=0,69, p<0,01) во 2 группе наблюдения.

В результате проведенного исследования выявлено, что 12 – недельный курс аторвастатина в сочетании с базовой терапией стабильной стенокардии у женщин в менопаузе приводит к достижению целевых уровней показателей липидного обмена во всех исследуемых группах. Отмечалось достоверное снижение уровня ОХС (на 26,6%, p=0,0001), ХС ЛПНП (на 36,4%, p=0,0001) в I группе, во II группе – на 31,2% (p<0,001) и 36% (p=0,001), а в III группе – на 20% (p=0,008) и 17%, соответственно. На фоне приёма аторвастатина достоверно уменьшилась концентрация продуктов перекисного окисления липидов (p=0,039) и содержание крупномолекулярных 3,5% ИК (p=0,041) у женщин с ИБС в ранней постменопаузе, низкомолекулярных 7% ИК (p=0,014) в перименопаузе, а также снизился уровень анти-

тел к ЛПНП у женщин в поздней постменопаузе (p<0,01), что свидетельствует об антиоксидантной и иммуномодулирующей активности этого статина и предполагает назначение аторвастатина при обострении атеросклероза у данной категории пациентов (таблица 3).

Трехмесячный курс аторвастатина способствовал достоверному уменьшению количества ангинозных приступов в неделю во всех группах наблюдения (p<0,05), снижению употребления нитроглицерина в группе женщин в поздней постменопаузе (p=0,042), улучшению переносимости и увеличению толерантности к физическим нагрузкам в перименопаузе и поздней постменопаузе (p<0,05). На фоне лечения аторвастатином произошло улучшение вазомоторной функции эндотелия, восстановилась чувствительность артерий к вазодилатации у всех исследуемых пациенток.

По данным Сиэтлского опросника во всех группах наблюдения увеличился показатель качества жизни (p=0,000). В нашем исследовании статистически значимого влияния аторвастатина на уровень ФГ и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз не наблюдалось.

Как видно из таблицы 4, трёхмесячный курс ципрофибрата устраняет метаболические липидные нарушения, приводя к снижению ТГ (p<0,05), ОХС и ХС ЛПОНП и повышению ХС ЛПВП. Однако ципрофибрат не обладает антиоксидантным эффектом. У пациенток в поздней постменопаузе, у которых после курса лечения снизилась резистентность ЛПНП к перекисидации, содержание крупномолекулярных 3,5% ИК в плазме осталось высоким, а повышенный уровень АТ к окисленным ЛПНП сохранялся через 12 недель у всех исследуемых.

Таким образом, ципрофибрат не обладает иммуномодулирующим эффектом и пациентам с обострением атеросклероза не показан. Ципрофибрат в использованной дозе 100мг в сутки не оказывал влияния на повышенный уровень ФГ плазмы и концентрацию hsCRP, что указывает на отсутствие у него противовоспалительного эффекта. Для снижения уровня гиперфибриногенемии, возможно, нужны более длительные курсы терапии этим препаратом. Показатели агрегатограмм на фоне проведенных курсов имели тенденцию к ухудшению. Тем не менее, липид-снижающий эффект лечения отражался на эндотелиальной функции, приводя к ее улучшению, и в целом положительно влиял на клиническое состояние, качество жизни пациенток с ИБС в менопаузе.

12-недельный курс антисклерола с аторва-

Таблица 2. Параметры липидограммы у пациенток со стабильной стенокардией в исследованных группах Me (LQ – UQ)

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа	P по критерию Манна-Уитни
ОХС, ммоль/л	5,30 (4,80-6,00)	5,95 (5,40-6,80)	5,35 (5,00-5,90)	5,30 (4,10-6,00)	P1-2=0,003 P2-3=0,035 P2-к.гр.=0,006
ТГ, ммоль/л	1,24 (0,84-1,70)	1,73 (1,10-2,50)	1,15 (0,78-1,80)	1,03 (0,58-1,54)	P1-2=0,019 P2-3=0,026 P2-к.гр.=0,006
ЛПВП, ммоль/л	1,20 (1,00-1,50)	1,35 (1,20-1,60)	1,46 (1,30-1,70)	1,40 (1,21-1,65)	P1-3=0,021
ЛПНП, ммоль/л	3,20 (2,60-3,60)	3,30 (2,60-3,95)	3,04 (2,60-3,60)	3,30 (2,60-3,80)	не достоверно
ЛПОНП, моль/л	0,48 (0,34-0,70)	0,73 (0,52-1,04)	0,48 (0,27-0,70)	0,45 (0,24-0,61)	P1-2=0,002 P2-3=0,015 P2-к.гр.=0,001
КА	3,30 (2,60-4,10)	2,95 (2,40-4,10)	2,85 (2,10-3,40)	2,60 (2,00-3,54)	P1-к.гр.=0,039

Примечание: P – достоверное различие между исследуемыми группами. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха

Таблица 3. Динамика показателей липидограммы, иммуновоспалительных маркёров и прооксидантно-антиоксидантной активности крови на фоне лечения аторвастатином Me (LQ, UQ), (M±m)

Показатели	1 группа		2 группа		3 группа	
	исходно	повторно	исходно	повторно	исходно	повторно
	1	2	3	4	5	6
ОХС, ммоль/л	5,30 (4,80-6,04)	4,03 (3,50-4,80)* p ₂₋₁ = 0,000	6,28 (5,38-6,80)	4,32 (3,45-4,85)* p ₄₋₃ = 0,004	5,75 (4,95-6,20)	4,60 (3,25-4,90)* p ₆₋₅ = 0,004
ТГ, ммоль/л	1,24 (0,80-1,70)	0,91 (0,59-1,20)* p ₂₋₁ = 0,023	1,73 (1,09-2,53)	1,39 (0,91-1,80) p ₄₋₃ = 0,838	1,15 (0,74-1,82)	0,83 (0,49-1,24) p ₆₋₅ = 0,107
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 (1,00-1,50)	1,32 (1,00-1,76) p ₂₋₁ = 0,687	1,35 (1,20-1,62)	1,36 (1,18-1,64) p ₄₋₃ = 0,929	1,46 (1,28-1,70)	1,55 (1,28-1,87) p ₆₋₅ = 0,587
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,20 (2,60-3,60)	2,30 (1,62-2,90)* p ₂₋₁ = 0,000	3,60 (2,60-3,95)	2,32 (1,60-2,95)* p ₄₋₃ = 0,003	3,18 (2,57-3,60)	2,65 (1,85-2,95)* p ₆₋₅ = 0,029
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,48 (0,34-0,71)	0,43 (0,27-0,55) p ₂₋₁ = 0,067	0,62 (0,48-1,05)	0,46 (0,32-0,74) p ₄₋₃ = 0,812	0,50 (0,27 -0,73)	0,40 (0,29-0,75) p ₆₋₅ = 0,569
КА	3,36 (2,50-4,10)	2,10 (1,20-2,90)* p ₂₋₁ = 0,001	3,48 (2,64-4,2)	2,32 (1,32-3,10)* p ₄₋₃ = 0,003	2,89 (2,08-3,43)	2,26 (1,24-2,98) p ₆₋₅ = 0,077
ТБКРС исх., нмоль/мг	0,209 (0,132-0,320)	0,118 (0,060-0,190)	0,145 (0,081-0,208)	0,100 (0,045-0,200)	0,067 (0,021-0,147)	0,091 (0,031-0,178)
ТБКРС 1ч., нмоль/мг	0,306 (0,189-0,486)	0,246 (0,136-0,357)	0,245 (0,146-0,296)	0,123 (0,085-0,223)	0,177 (0,085-0,297)	0,186 (0,078-0,312)
ТБКРС 4ч., нмоль/мг	0,961 (0,748-1,172)	0,850 (0,542-1,066) p ₂₋₁ = 0,906	0,854 (0,606-1,054)	0,740 (0,345-0,989)* p ₄₋₃ = 0,039	0,687 (0,313-0,946)	0,674 (0,293-0,976) p ₆₋₅ = 0,691
АОА, %	70,81 (63,98-84,47)	66,31 (58,78-81,46)	74,55 (67,70-77,64)	65,45 (57,56-73,12)	70,6 (62,67-85,45)	67,61 (56,78-84,26)
СРБ, мг/л	3,0 (1,0-7,0)	2,0 (0,0-4,0)	3,2 (1,5-5,5)	2,5 (1,0-3,5) p ₄₋₃ =0,078	3,7 (2,5-5,1)	3,0 (1,0-4,3)
Фибриноген, г/л	2,6 (2,1-3,4)	2,5 (2,2-3,5)	2,7 (2,1-3,5)	2,8 (2,0-4,0)	3,3 (2,3-4,0)	3,0 (1,5-3,9)
3,5% ИК, Ед	65,0 (30,5-124,0)	30,0 (14,0-78,0) p ₂₋₁ = 0,225	43,0 (23,3-129,3)	20,5 (10,8-47,5)* p ₄₋₃ =0,041	30,5 (14,8-57,5)	28,9 (18,6-56,8)
7% ИК, Ед	519,0 (435,0-647,0)	391,3 (291,0-512,0)* p ₂₋₁ = 0,014	641,8 (478,0-712,4)	600,8 (428,0-634,7) p ₄₋₃ = 0,158	598,9 (415,6-623,0)	550,3 (398,0-615,8) p ₆₋₅ = 0,157
АТ к ОЛПНП	30,4±5,12	25,1±4,71	31,0±8,57	22,9±4,42	16,3±2,50	6,97±2,173 p ₆₋₅ ±0,01

Примечание: * – достоверные различия в динамике лечения по тесту Уилкоксона (p<0,05). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ – UQ)

Таблица 4. Динамика показателей липидограммы, прооксидантно-антиоксидантной активности крови и циркулирующих иммунных комплексов на фоне лечения ципрофибратом Me (LQ, UQ), (M±m)

Показатели	1 группа		2 группа		3 группа	
	исходно	повторно	исходно	повторно	исходно	повторно
	1	2	3	4	5	6
ОХС, ммоль/л	5,89 (4,32-6,72)	4,23 (3,45-4,80) P2-1= 0,116	5,71 (4,54-6,56)	3,92 (3,10-4,56)* P4-3= 0,046	5,46 (4,23-6,85)	4,58 (3,95-6,58) P6-5= 0,655
ТГ, ммоль/л	2,08 (1,43-2,78)	1,08 (0,95-2,10)* P2-1= 0,028	2,97 (1,45-3,03)	0,95 (0,85-1,70)* P4-3= 0,028	1,81 (0,98-2,56)	1,25 (1,10-2,67) P6-5= 0,180
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98 (0,78-1,67)	1,56 (0,95-1,92)* P2-1= 0,027	1,25 (0,92-1,35)	1,41 (0,98-1,78)	1,23 (0,92-1,45)	1,42 (0,91-1,76)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,73 (2,25-3,54)	2,45 (2,10-2,68)	2,80 (2,56-3,25)	2,16 (2,05-2,98)	2,50 (2,04-3,30)	2,46 (2,10-3,05)
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,60 (0,45-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	0,89 (0,54-0,98)	0,36 (0,45-0,85)* P4-3= 0,028	0,54 (0,35-0,85)	0,48 (0,35-0,80)
КА	3,56 (2,08-4,05)	2,50 (2,05-3,05)	4,05 (2,80-4,50)	2,05 (1,95-2,50) P4-3= 0,028	3,10 (2,55-4,05)	2,80 (2,40-3,05)
ТБКРС исх., нмоль/мг	0,14±0,018	0,16±0,045	0,18±0,029	0,18±0,023	0,26±0,070	0,17±0,038
ТБКРС 1ч., нмоль/мг	0,17±0,021	0,20±0,042	0,20±0,035	0,23±0,033	0,20±0,038	0,34±0,052 P6-5 < 0,05
ТБКРС 4ч., нмоль/мг	0,59±0,037	0,67±0,151	0,52±0,074	0,82±0,121 P4-3 < 0,05	0,72±0,126	1,11±0,135 P6-5 < 0,05
АОА, %	73,94±9,682	72,96±4,704	71,37±8,986	75,39±1,997	59,7±6,875	78,1±4,321 P6-5 < 0,05
3,5% ИК, Ед	151,8±39,55	71,2±24,12	185,1±50,77	61,0±10,20	121,3±30,21	131,5±40,4
7% ИК, Ед	414,8±61,91	466,4±49,91	491,6±65,05	420,1±44,00	353,50±109,50	439,0±71,41

Примечание: * – достоверные различия на фоне лечения, p<0,05

статином способствовал в группе перименопаузы достоверному снижению содержания ОХС на 33,7% (p<0,001), ТГ – на 46,6% (p<0,05), ХС ЛПНП – на 37,2% (p<0,05), ХС ЛПОНП – на 43,9%. В фазе ранней постменопаузы отмечалось снижение ОХС на 38,4% (p<0,05), ТГ – на 50,3%, ХС ЛПНП – на 51,6% (p<0,001) и ХС ЛПОНП – на 50,3% (p<0,002). Изменения липидограммы на фоне лечения в поздней постменопаузе были менее выраженными по сравнению с 1 и 2 группами. Уровень ОХС и ТГ в крови в группе поздней постменопаузы уменьшился на 17,9% и 19,5%, соответственно, содержание ХС ЛПНП снизилось на 24,7% и ХС ЛПОНП – на 32,7%, однако, наблюдалась нормализация концентрации ОХС и ХС ЛПНП. Соответственно, отмечалась положительная дина-

мика КА: достоверное уменьшение КА на фоне лечения было более выражено в 1 группе – на 41,3% (p<0,05), во 2 – на 25% и в 3 – на 22,1%. В конце курса лечения наблюдалась тенденция к уменьшению содержания ТБКРС перед инкубацией и после инкубации через 1 час и 4 часа в перименопаузе (p<0,05). В группе поздней постменопаузы на фоне лечения произошло благоприятное снижение концентрации 3,5% иммунных комплексов (ИК) на 31,6% и 7% ИК на 20,4%, соответственно. Содержание же в крови антител к ОЛПНП исходно не отличалось от нормы (20,1±8,32 Е/мл) и не претерпевало изменений на фоне лечения (22,7±9,60 Е/мл). В результате дифференцированной антиангинальной и комбинированной гиполипидемической терапии

наблюдалось существенное урежение приступов стенокардии: на 59,2% ($p < 0,05$) в 1 группе, на 53,3% во 2 группе и на 50,8% в 3 группе наблюдения. Увеличилась толерантность к физическим нагрузкам. Так, во 2 и 3 группах возрос объем выполненной работы на 31,9% и на 46,5%, длительность повторного велоэргометрического теста на 53,3 с и 63,3 с, соответственно. В 1 группе время проведения теста увеличилось на 84 с, объем выполненной работы возрос на 38,5%, а энергозатраты при повторном велоэргометрическом тестировании уменьшились. Таким образом, терапия с включением антисклерола и аторвастатина у пациенток с сочетанной дислипидемией отличается выраженной эффективностью. Одновременно с улучшением показателей липидного спектра наблюдается умеренное иммуномодулирующее и антиоксидантное действие. Используемая комбинированная терапия способствовала улучшению эндотелиальной функции сосудов, а также положительно влияла на клиническое состояние женщин с ИБС в менопаузе и их качество жизни. Согласно данным Сиэтлского опросника, показатель качества жизни достоверно вырос с 57,5 (50,0 – 65,0) до 68,8 (58,5 – 74,5) в 1 группе, $p = 0,028$, с 54,5 (51,5 – 63,5) до 66,0 (58,0 – 70,0) во 2 группе, $p = 0,008$ и с 51,0 (47,0 – 55,0) до 66,7 (50,0 – 73,0) в 3 группе, соответственно, $p = 0,017$. Полученные эффекты имеют большое значение при лечении женщин с ИБС при дебюте менопаузы, т.е. в фазе перименопаузы и ранней постменопаузы.

Из вышеизложенного видно, что дифференцированная гиполипидемическая терапия у женщин с ИБС в менопаузе устраняет нарушения липидного обмена, иммуновоспалительные проявления, что способствует снижению активности воспалительных процессов и предотвращает прогрессирование атеросклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сметник В. П. Системные изменения у женщин в климактерии // Русский медицинский журнал – 2001. – Т. 9, № 9 (128). – С. 354-358.
2. Балан В. Е., Зайдиева Я. З. Применение фитострогенов для лечения гипоэстрогенных состояний // Русский медицинский журнал -2000. – Т. 8, № 3. – С.56-61.
3. Helmersson J., Mattson P., Basu S., Prostaglandin F (2 alpha) metabolite and F2-isoprostane excretion in migraine // Clin. Sci. (Lond.). – 2002. – 102. – P. 39-43.
4. Chen L. D., Kushawaha R. S., Mc'Gill H. Jr. et al Effect of naturally reduced ovarian function on plasma lipoprotein and 27-hydroxycholesterol levels in baboons (*Papio sp.*) // Atherosclerosis.-1998.-136(1).-p. 89-98.
5. Ericsson C.G., Hamsten A., Nilsson J et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male infarction patients // Lancet.-1996.-№ 347.-P. 849-853.
6. Goldbourt U., Brunner D., Behar S. et al. Baseline characteristics of patients participating in the Bezafibrate Infarction prevention (BIP) Study // Eur. Heart J.-1998.-№ 19.- Suppl. H:H42-H47.
7. Тумов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века //Клин. лаб. диагностика.-1998-№ 1.-С 3-11.
8. Zucker M., Bilyeu D., Helkamp G. et al. Effects of dietary fish oil on platelet function and plasma lipids in hyper lipoproteinemic and normal subjects // Atherosclerosis.-1995.-Vol.73.-№ 1.-P. 13-27.
9. Leaf A., Weber P.C. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. // N.Engl. J. Med.-1988.-318(9).-549-57.
10. Дюкова Г. М. Качество жизни женщины в период климактерии // Лечащий врач, 2003. - № 1. – С. 48-50.