

УДК 616 – 005.4:615.22:618.173

В.И. ВОЛКОВ, д. мед. н., профессор; А.С. ИСАЕВА, к. мед. н

/ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков/

Эффективность терапии статинами у женщин

Резюме

В статье проведен анализ результатов многочисленных международных исследований эффективности терапии статинами у женщин различных возрастных групп. Показана эффективность использования статинов у женщин для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, тогда как в отношении первичной профилактики остается много нерешенных вопросов.

Ключевые слова: женщины, терапия, статины, первичная профилактика, вторичная профилактика

В 1978 году компании Merck удалось извлечь ловастатин (mevinolin, МК803) из плесневых грибов *Aspergillus terreus*. Далее, в 1987 году, на фармацевтический рынок был выведен препарат ловастатина Мевакор. С этого времени в кардиологии началась эра статинов, которая характеризуется способностью существенного фармакологического влияния на течение атеросклероза и его осложнений. В настоящее время статины являются одной из наиболее широко используемых групп препаратов, аторвастатин длительное время занимает место лидера мировых продаж. В то же время, существует ряд вопросов относительно использования препаратов данной группы у женщин. Следует помнить, что большинство клинических исследований, особенно клинические испытания первой волны, проводили с недостаточным участием женщин. Данные, представленные в таблице 1, демонстрируют, что количество женщин, включенных в исследования, не превышало 40%, а в исследованиях, проведенных на начальных этапах изучения статинов, – не превышало и 20%. Таким образом, результаты, полученные при исследовании мужской популяции, были экстраполированы на женщин, несмотря на существенные отличия между организмом женщины и мужчины.

Имеющиеся в литературе данные об эффективности статинов у женщин противоречивы. Целый ряд исследований по первичной профилактике не подтвердил эффективность использования статинов у женщин, не имеющих доказанных заболеваний сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза. Например, в исследовании ASCOT не было установлено пользы первичной профилактики статинами в группе женщин. Более того, показан недостоверный рост (10%) сердечно-сосудистых событий у женщин, получавших аторвастатин, по сравнению с плацебо, хотя данное утверждение не относится к пациенткам с сахарным диабетом [Sever]. Результаты исследования ASCOT согласуются с данными, полученными в неопубликованном исследовании CASHMERE (Carotid Atorvastatin Study in Hyperlipidemic Postmenopausal Women). В исследовании не было выявлено уменьшения толщины комплекса интима-медиа при лечении аторвастатином женщин в период постменопаузы [Protocol].

В японском исследовании MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese) влияние препарата на сердечный риск значительно отличались у женщин различных возрастных групп. Следует отметить, что количество женщин, включенных в данное исследование, превышало 68%. У женщин в возрасте старше 65 лет отмечалось более значимое снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии низкими дозами правастатина: 53% и 30% соответственно в группах старше 65 лет и старше 45 лет [14]. Результаты исследования AFCAPS/TexCAPS показали отсутствие достоверных различий в снижении риска первого крупного сосудистого события в группе женщин на фоне терапии ловастатином. Возможно, это

Таблица 1. Соотношение мужчин и женщин в клинических испытаниях*, посвященных изучению эффективности статинов

Источник, название исследования	Женщины		Мужчины	
	абс.	%	абс.	%
4S, n=4444 [Scandinavian]	827	18,6	3617	81,4
WOSCOPS, n=6595 [Shepherd]	0	0	6595	100
CARE, n=4159 [Sacks]	1516	16,8	7498	83,2
AFCAPS/TexCAPS, n=5608 [Downs]	997	17,8	4611	82,2
LIPID, n=9014 [Hague]	1516	16,8	7498	83,2
MIRACL, n=3086 [Schwartz]	1081	35	2005	64,9
HPS, n=20536 [Yusuf]	4517	22	16019	78
JUPITER, n=17802 [Ridker]	6801	38,2	11001	61,8
IDEAL, n=8888 [Pedersen]	1697	19,1	7191	80,9
TNT, n=10 001 [Wenger]	1902	19	8099	80,9
MEGA, n=7 832 [Nakaya]	5356	68,4	2476	31,6

Примечание: * 4S – Scandinavian survival simvastatin study; WOSCOPS – West of Scotland Coronary Prevention Study Group; CARE – The Cholesterol and Recurrent Events; AFCAPS/TexCAPS – Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; LIPID – The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; MIRACL – The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering; HPS – Heart Protection Study; Justification for the Use of Statins in Primary Prevention; JUPITER – An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial; IDEAL – The Initiating Dialysis Early and Late study; TNT – Treating to New Targets Study; MEGA – Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese.

обусловлено небольшим количеством событий в группах женщин (7 из 499 в сравнении 13 из 498 первых крупных сердечно-сосудистых событий в группе ловастатина и плацебо соответственно; RR 0,54; 95% ДИ 0,22–1,35; $p=0,183$) [Downs]. Результаты мета-анализа, проведенного J.M. Walsh, M. Pignone (2004), показали отсутствие влияния статинов при проведении первичной профилактики у женщин на риск общей смертности и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). В случае наличия сердечно-сосудистого заболевания статины у женщин снижают риск событий, связанных с ИБС, смертность от ИБС, риск нефатальных инфарктов и реваскуляризации, но не влияют на общую смертность.

Отдельно стоят результаты, полученные в исследованиях JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) и PROSPER (Pravastatin in elderly Individuals at Risk of Vascular Disease). Результаты исследования JUPITER, в которое были включены пациенты с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $<3,37$ ммоль/л и уровнем С-реактивного белка (СРБ) >2 мг/л, показали достоверное снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, получавших розувастатин. При этом абсолютный риск у женщин, получавших розувастатин, был несколько ниже, чем у мужчин, и составил соответственно: 0,54; 95% ДИ 0,37–0,80; $p=0,002$ и 0,58; 95% ДИ 0,45–0,73; $p<0,001$. Следует отметить, возраст женщин в данном исследовании превышал 60 лет, при этом медиана возраста соответствовала 68 годам [Mora S]. При этом в исследовании AFCAPS/TexCAPS медиана возраста пациенток составила 62 года, а в исследовании MEGA – 60 лет, т.е. пациентки были моложе и находились на разных этапах репродуктивного старения. Степень снижения ХС ЛПНП также различалась, конечный уровень ХС ЛПНП в исследованиях JUPITER, AFCAPS/TexCAPS и MEGA составил 1,42 ммоль/л, 3 ммоль/л и 3,19 ммоль/л соответственно. Кроме того, в исследование JUPITER были включены только те пациентки, которые имели изначально повышенный уровень СРБ. Исследование PROSPER показало более значимое снижение у женщин под влиянием терапии правастатином показателей комбинированной конечной точки (смерть от ИБС + нефатальный инфаркт миокарда). Однако в исследование были включены пациенты в возрасте старше 70 лет, и экстраполировать его результаты на женщин более молодого возраста – сложно [Shepherd]. Результаты мета-анализа, проведенного M. Petretta, включавшего 8 клинических исследований, 19 052 женщины и 30 194 мужчины, показали, что статины не влияют достоверно на общую смертность как у мужчин, так и у женщин, при проведении первичной профилактики. При этом статины снижают коронарные события у мужчин (0,59; ДИ 0,48–0,74; $p=0,0001$) и со значительно меньшей степенью достоверности – у женщин (0,89; ДИ 0,79–1,00; $p=0,05$). При исключении исследований, посвященных вторичной профилактике, среди женщин влияние терапии статинами на смертность становилось недостоверным (0,95; ДИ 0,78–1,16; $p=0,562$) [Petretta].

Эффективность назначения статинов для вторичной профилактики у женщин не вызывает сомнения и подтверждена в большинстве крупных исследований, хотя многие из них были проведены при сравнительно меньшем участии женщин, чем мужчин. В исследовании 4S снижение относительного риска коронарных

событий у женщин было сопоставимо с мужчинами. Для мужчин в возрасте моложе 65 лет относительный риск сердечно-сосудистых событий оказался следующим: общая смертность – 0,66 (0,48–0,90); смертность от ИБС – 0,57 (0,39–0,83); крупные коронарные события – 0,66 (0,52–0,84); любые события, связанные с атеросклерозом, – 0,67 (0,56–0,81), реваскуляризация – 0,59 (0,41–0,84). У женщин были получены следующие показатели: общая смертность – 1,16 (0,68–1,99); смертность от ИБС – 0,86 (0,42–1,74); крупные коронарные события – 0,66 (0,48–0,91); любые события, связанные с атеросклерозом, – 0,71 (0,56–0,91), реваскуляризация – 0,51 (0,3–0,86) [Miettinen]. Исследование CARE показало более значимое снижение коронарных событий у женщин по сравнению с мужчинами. В группе пациенток, получавших правастатин, отмечалось снижение коронарной смерти и нефатального инфаркта на 43% ($p=0,035$); на 46% – снижение риска комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный инфаркт, чрескожные коронарные вмешательства – ЧКВ, коронарное шунтирование), на 40% – снижение риска коронарного шунтирования, на 56% – инсульта. У мужчин отмечалось снижение комбинированной конечной точки только на 20%. Протекторный эффект правастатина у женщин проявлялся уже после одного года терапии [Lewis]. В исследовании LIPID у женщин было получено снижение смерти от ИБС + нефатальный инфаркт миокарда на 11%, тогда как у мужчин данный показатель составил 26% [Hague W]. Тем не менее, хотя это исследование было одним из наиболее многочисленных по количеству включенных женщин, сами авторы признают, что у них было недостаточно данных для изучения гендерных особенностей применения статинов. Исследование HPS также подтвердило эффективность использования симвастатина в дозе 40 мг у женщин с уже имеющимся сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза. Эффективность терапии была сопоставима среди мужчин и женщин: так, 25% снижение крупных сосудистых событий было достигнуто как у мужчин, так и у женщин [Yusuf].

В мета-анализе, проведенном Brugts и соавторами, показано, что эффективность статинов в отношении снижения общей смертности, коронарных и цереброваскулярных событий среди мужчин и женщин не отличалась [Brugts]. Мета-анализ, проведенный J. Gutierrez и соавторами, показал, что статины в равной степени эффективны у женщин и мужчин при проведении вторичной профилактики. В целом, терапия статинами ассоциировалась с относительным риском кардиоваскулярных событий у женщин 0,81 (95% ДИ 0,74–0,89) и у мужчин – 0,82 (95% ДИ 0,78–0,85). Тем не менее, у женщин по сравнению с мужчинами не отмечено снижения общей смертности (соответственно ОР 0,92 [95% ДИ 0,76–1,13] и ОР 0,79 [95% ДИ 0,72–0,87]) и инсульта (соответственно ОР 0,92 [95% ДИ 0,76–1,10] и ОР 0,81 [95% ДИ 0,72–0,92]) [Gutierrez J]. В мета-анализе, проведенном Kostis и соавторами и включавшем 18 исследований (40 275 женщин и 100 960 мужчин) было получено равнозначное снижение риска сердечно-сосудистых событий у женщин и мужчин: ОШ 0,81; 95% ДИ 0,75–0,89; $p<0,0001$ и ОШ 0,77; 95% ДИ 0,71–0,83; $p<0,0001$ соответственно. В последней работе выявлено недостоверное снижение общей смертности на фоне терапии статинами, степень которого была одинаковой у мужчин и женщин [Kostis].

Таким образом, анализ исследований, посвященных использованию статинов для вторичной профилактики, не вызывает сомнений в их эффективности, тогда как в отношении первичной профилактики остается много нерешенных вопросов. К ним относятся, прежде всего, проблема возраста пациенток. Другими словами, существует ли тот возрастной ориентир, после которого первичная терапия статинами у женщин эффективно снижает риск сердечно-сосудистых событий? Какое значение имеет – какой статин и его доза применяется для проведения первичной профилактики у женщин? Следует ли ориентироваться на уровень холестерина при решении вопроса о начале первичной профилактики или же для женщин большее значение имеют маркеры воспаления, например, уровень СРБ? Кроме того, отличие результатов терапии в разных возрастных группах не может не ставить вопрос: какое значение имеет гормональный статус женщины для эффективной липидоснижающей терапии? Особенно этот вопрос становится актуальным, если учесть то важное регулирующее влияние на обмен холестерина, которое имеют женские половые гормоны.

Достижение целевых уровней холестерина у женщин

Не менее важным вопросом коррекции дислипидемии у женщин является возможность достижения целевых уровней ХС ЛПНП, рекомендованных Европейской кардиологической ассоциацией и Обществом кардиологов Украины. Так, для пациентов очень высокого риска целевым уровнем ХС ЛПНП является 1,8 ммоль/л, для высокого риска – 2,5 ммоль/л и умеренного риска – <3,0 ммоль/л [Митченко, Reiner]. Известно, что среди пациентов с установленным заболеванием сердечно-сосудистой системы и имеющих более 2 факторов сердечно-сосудистого риска, у женщин достоверно реже достигали целевого значения ($p=0,021$). Только у 26,7% женщин и 31,5% мужчин удалось достичь уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. Участие в данном анализе приняли пациенты из 9 стран [Santos]. В подобной работе В.М. Victor целевое значение ХС ЛПНП также было достигнуто у достоверно меньшего количества женщин. Исследование построено на результатах ретроспективной оценки данных амбулаторных карт пациентов. Так, у 30,6% женщин и 38,4% мужчин был диагностирован уровень ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л ($p<0,001$). По мнению авторов, это различие связано с тем, что женщины реже получали высокие дозы статинов, хотя в целом статины назначались женщинам чаще, чем мужчинам. В исследовании М. Singh и соавторов женщины также реже достигали целевых уровней холестерина. По данным исследователей, в 2007 году достигнуть целевого уровня удалось у 77,9% женщин и 85,6% мужчин ($p<0,05$). Reibis и соавторы в своем наблюдении за пациентами, перенесшими острый коронарный синдром (ОКС), проведенном в двух немецких клиниках, подтвердили, что у женщины реже удается достичь целевого уровня холестерина. При выписке из стационара уровень ХС ЛПНП у женщин и мужчин составил соответственно 2,46 ммоль/л и 2,41 мг/дл ($p<0,001$). Результаты EUROASPIRE III показали, что, несмотря на сопоставимые дозы препаратов и длительность терапии, женщины, перенесшие коронарное

Таблица 2. Данные литературы о возможности достижения целевых уровней липидов у женщин

Источник, название исследования	Уровень липидов*	Процент женщин, достигших целевого уровня
HERS, Schrott H.G. et al. (многоцентровое исследование)	2,59 ммоль/л	9,5%
Victor B.M. et al. (США)	1,8 ммоль/л	30,6%
L-TAP2, Santos R.D. et al. (Тайланд)	1,8 ммоль/л	26,7%
TLRS, Chen et al. (Китай)	2,59 ммоль/л	55,9%
Takahashi E. et al. (Япония)	2,59 ммоль/л	28,3%

Примечание: * – во многих оригинальных работах уровень холестерина был представлен в мг/дл и переведен в ммоль/л авторами данной работы для более доступного в Украине представления результатов и сравнения. HERS – Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study; L-TAP2 – The Lipid treatment assessment project 2; TLRS – Taiwanese Lipid Registry Study.

событие, значительно реже достигали целевых уровней липидов [Dallongeville]. В исследовании P. Raggi и соавторов при назначении аторвастатина в дозе 80 мг среди женщин в период постменопаузы целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут только у 85,3% пациенток при жестком контроле терапии.

В таблице 2 суммированы данные литературы о возможности достижения целевых уровней липидов у женщин.

Безусловно, сравнивать результаты достаточно сложно, поскольку были использованы различные статины и различные дозы, исследования проводились в разные годы, при проведении оценки учитывались как женщины со стабильной ИБС, так и перенесшие ОКС. Тем не менее, нигде, за исключением Китайского регистра, не было показано достижения целевых уровней хотя бы у 50% женщин. Безусловно, одной из причин такого положения дел является так называемый Йэнтл синдром (Yentl syndrome). Данный термин, введенный доктором Bernadine Healy в 2001 году, отражает название пьесы, в которой женщине пришлось переодеваться в мужчину, чтобы получить определенные социальные блага. По мнению ряда кардиологов, врачи склонны реже назначать пациенткам женского пола статины либо назначают их в меньшей дозе [Merz]. Однако только Йэнтл синдромом невозможно объяснить данный феномен. Например, авторы, представившие результаты регистра EUROASPIRE, настаивают на том, что дозы и длительность экспозиции у мужчин и женщин были сопоставимы.

Таким образом, как данные регистров, так и анализ результатов работы практических врачей демонстрируют наличие существенных различий в достижении целевых уровней липидов у женщин и мужчин.

Половые гормоны – фактор, влияющий на метаболизм холестерина у женщин

Одним из мощных факторов, оказывающим непосредственное действие на обмен липидов у женщин, являются половые гормоны и их изменения в процессе менопаузального перехода. Установлено, что высокие уровни эстрадиола ассоциированы с ростом рецепторов к ЛПНП и снижением активности 3-МГКоА-редуктазы [Persson L., De Marinis]. Показана способность экзоген-

ных эстрогенов снижать уровень общего холестерина и ХС ЛПНП [Crandall C.J.]. Такая взаимосвязь позволяет предположить, что со снижением уровня эстрадиола эффективность использования статинов будет меняться. В пользу протекторного действия эндогенных эстрогенов выступают данные, представленные K. Saltiki и соавторами. Авторы показали, что более длительное воздействие половых гормонов у женщин с поздней менопаузой сопровождается меньшим атеросклеротическим поражением при коронарографии, причем эффект не зависит от возраста [Saltiki K.]. Установлена связь между показателями гормонального статуса и уровнем холестерина и его фракций. Для оценки гормонального статуса женщины можно использовать как уровень каждого полового гормона (эстрадиол, эстрон, прогестерон и т.п.), так и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Последний более устойчив и воспроизводим и выбран как критерий репродуктивности старения женщины согласно классификации STRAW+ [Harlow]. Так, в исследовании M.C. Chu и соавторов установлены более высокие значения общего холестерина и ХС ЛПНП в том случае, если уровень ФСГ у женщин превышал 7 МЕ/л [Chu]. В работе Derby и соавторов, проведенной в рамках исследования Study of Women's Health Across the Nation, значимые изменения липидов отмечаются при повышении уровня ФСГ >34,8 МЕ/л [Derby C.A.]. В целом, установлено, что снижение уровня эстрадиола сопровождается повышением уровней общего холестерина и ХС ЛПНП, а также снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [Greenfield J.R.].

Доказанное позитивное влияние половых гормонов на обмен холестерина способствовало появлению гипотезы о возможной способности гормональной заместительной терапии (ГЗТ) снижать риск нежелательных сердечно-сосудистых событий у женщин в постменопаузальный период. Однако результаты первых клинических испытаний оказались обескураживающими и привели к тому, что в настоящее время официально ГЗТ не рекомендована для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [Grady D., Prentice R.L., Writing Group, Rossouw, Manson]. Большинство клинических исследований, посвященных проблеме менопаузы, были со временем подвергнуты критике в связи с некорректным дизайном, исключением пациенток в возрасте старше 65–70 лет, использованием высоких доз гормонов, медроксипрогестерона ацетата как прогестинового компонента, включением пациенток, уже имевших ИБС либо сердечную недостаточность. Пересмотр исследований привел к формированию концепции «терапевтического окна» [Hodis H.N., Gurney, Lacey Jr, Dessart A.L., Schnatz P.F.]. В основу этой концепции положено представление о том, что ГЗТ, инициированная в первые годы постменопаузы или в период ранней перименопаузы у женщин без клинически выраженного атеросклероза, оказывает кардиопротекторный эффект [De Villiers, Lobo R.A.]. Следует помнить о том, что число женщин, получающих ГЗТ для коррекции симптомов менопаузы, неуклонно растет, и часто эти препараты назначаются одновременно со статинами. Не было проведено специальных исследований по оценке совместного влияния статинов и ГЗТ на уровень холестерина и риск сердечно-сосудистых событий. Практически все имеющиеся данные получены при анализе подгрупп или из небольших экспериментальных работ.

Выявлено, что совместное назначение правастатина и ГЗТ способствует большему снижению уровня холестерина и его фракций [Ozsener]. В работе Lemaу при сравнении трех режимов терапии (правастатин, правастатин + ГЗТ, ГЗТ). Выявлено, что у пациенток, получавших только правастатин, отмечалось более значимое, чем при изолированном назначении ГЗТ, снижение ХС не-ЛПВП и ХС ЛПНП. Данные показатели в группе правастатина снизились на -23,7% и -25,4% и в группе ГЗТ – на -13% и -13,5% соответственно. Тогда как в группе, получавшей только ГЗТ, отмечался более существенный рост ХС ЛПВП (+22,5% в сравнении +3,7%). В группе, получавшей комбинацию ГЗТ и правастатина, отмечалось снижение ХС не-ЛПВП и ХС ЛПНП, не превышающее изолированный эффект правастатина, а ХС ЛПВП повышался не более, чем в группе с изолированной ГЗТ. Доказана также способность правастатина при совместном назначении с ГЗТ предотвращать рост уровня триглицеридов, свойственный ГЗТ. Авторы делают вывод о том, что комбинация правастатина и ГЗТ позволяет достигать более оптимального снижения атерогенных фракций, повышения ХС ЛПВП и не сопровождается ростом уровня триглицеридов (ТГ), характерным для изолированной ГЗТ [Lemaу]. Показана эффективность совместного применения ГЗТ и розувастатина для коррекции дислипидемии у женщин в период постменопаузы [Shepherd]. Подобный синергичный эффект на уровень липидов показан также для комбинации симвастатина и ГЗТ [Dobrzyska B., Fak A.S.]. Выявлено, что совместное назначение ГЗТ и симвастатина снижает уровень С-реактивного белка, тогда как при изолированном назначении ГЗТ такой эффект не наблюдается [Koh K.K., Sbarouni E.].

Анализ подгрупп в исследовании HERES показал, что совместное назначение статинов и ГЗТ ведет к снижению риска первичной конечной точки – нефатальный инфаркт миокарда/коронарная смерть (ОР=0,79; 95% ДИ 0,63–0,99; p=0,04) и общей смертности (ОР=0,67; 95% ДИ 0,51–0,87; p=0,003). В исследовании HERES также наблюдалось повышение числа сердечно-сосудистых событий в первый год терапии ЗГТ. Однако среди пациенток, получавших статины, подобного роста нежелательных сердечно-сосудистых событий на фоне приема ЗГТ не было [Herrington D.M.]. Кроме того, применение данной комбинации характеризуется снижением риска тромбозов – грозного осложнения ГЗТ. Так, в случае сочетанной терапии статинами и ГЗТ относительный риск тромбозов составил 0,45 (95% ДИ 0,23–0,88; p=0,02), т.е. значительно ниже, чем у пациенток, не получавших статины в сочетании с ЗГТ [Herrington D.M.]. В исследовании JUPITER в группе, получавшей 20 мг розувастатина в сутки, отмечалось на 43% меньше симптомных венозных тромбозов [Glynn R.J.]. Кокрановский анализ, проведенный L. Li и соавторами, также подтвердил способность статинов снижать риск тромбозов осложнений на примере розувастатина. Это важное свойство статинов также может положительно влиять на результаты ГЗТ. По данным N.B. Adams и соавторов, прием статинов статистически значимо снижал уровень D-димера (-9%), С-реактивного белка (-21%), фактора VIII (-3%). При этом данный эффект не зависел от гиполлипидемического эффекта статинов.

В исследовании WHI терапия статинами, а не ГЗТ, оказывала влияние на прогрессирование атеросклероза коронарных

артерий, оценка которого проводилась по динамике индекса Агатстон [Hsia J.]. В исследовании HERS отмечено меньшее число пароксизмов фибрилляции предсердий у пациенток, получавших ГЗТ и статины [Pellegrini].

Статины могут обладать целым рядом других эффектов, имеющих значение для ведения пациенток в период перименопаузы. В экспериментальной модели на животных показана способность правастатина и флувастатина снижать количество приливов и улучшать терморегуляцию [Shuto H.]. Одним из свойств статинов является их способность повышать кровоток в микроциркуляторном русле у женщин в период менопаузы. Данный эффект был показан для правастатина японскими учеными [Yoshihisa]. Учитывая, что большинство средневременных осложнений менопаузы связаны с нарушением состояния сосудов микроциркуляторного русла, данный эффект статинов также может быть полезен при ведении пациенток в период менопаузы.

Статины способны оказывать влияние на ассоциированное с менопаузой заболевание – остеопороз. Назначение аторвастатина в дозе 10 мг пациенткам в период постменопаузы с остеопенией и остеопорозом способствовало повышению минеральной плотности кости [Zhao C.]. В работах H.A. Tanriverdi и R.G. Schlienger, C.R. Meier также подтверждена способность статинов позитивно влиять на течение остеопороза. Показана способность статинов повышать плотность костной ткани путем стимуляции продукции костного морфогенетического белка и сосудистого эндотелиального фактора роста RANKL/OPG [Izzah I., Okazaki R., Tsartalis A.N.].

Список использованной литературы

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. – 1994. – Т. 344, №8934. – С. 1383–1389.
- Shepherd J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // *New Engl. J. of Medicine*. – 1995. – Т. 333, №20. – С. 1301–1308.
- Sacks F.M. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *New Engl. J. of Medicine*. – 1996. – Т. 335, №14. – С. 1001–1009.
- Downs J.R. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS // *JAMA*. – 1998. – Т. 279, №20. – С. 1615–1622.
- Hague W. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study // *Am. Heart J.* – 2003. – Т. 145, №4. – С. 643–651.
- Schwartz G.G. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2001. – Т. 285, №13. – С. 1711–1718.
- Yusuf S. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Commentary // *Lancet*. – 2002. – Т. 360, №9326. – С. 7–22.
- Ridker P.M. The JUPITER trial results, controversies, and implications for prevention // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2009. – Т. 2, №3. – С. 279–285.
- Pedersen T.R. et al. Design and baseline characteristics of the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering study // *Am. J. of Cardiology*. – 2004. – Т. 94, №6. – С. 720–724.
- Wenger N.K. et al. Beneficial effects of aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering in women with stable coronary heart disease in the Treating to New Targets (TNT) study // *Heart*. – 2008. – Т. 94, №4. – С. 434–439.
- Sever P.S., Poulter N.R., Dahlof B. et al., the ASCOT investigators: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with Type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2005. – Т. 28. – С. 1151–1157.
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. – 2009. – Т. 338.
- Protocol No. A2581051: Carotid Atorvastatin Study in Hyperlipidemic Post-Menopausal Women: a randomized evaluation of atorvastatin versus placebo (CASHMERE). – www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00163163?order=1 [Accessed 29 March 2008].
- Nakaya N. et al. Low-Dose Pravastatin and Age-Related Differences in Risk Factors for Cardiovascular Disease in Hypercholesterolaemic Japanese // *Drugs & Aging*. – 2011. – Т. 28, №9. – С. 681–692.
- Miettinen T.A. et al. Cholesterol-Lowering Therapy in Women and Elderly Patients With Myocardial Infarction or Angina Pectoris Findings From the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Circulation*. – 1997. – Т. 96, №12. – С. 4211–4218.
- Walsh J.M.E., Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women // *JAMA*. – 2004. – Т. 291, №18. – С. 2243–2252.
- Mora S. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials // *Circulation*. – 2010. – Т. 121, №9. – С. 1069–1077.
- Lewis S.J. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 1998. – Т. 32, №1. – С. 140–146.
- Hague W., Forder P., Simes J. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study // *Am. Heart J.* – 2003 Apr. – Т. 145 (4). – С. 643–651.
- Shepherd J. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Т. 360, №9346. – С. 1623–1630.
- Petretta M., Costanzo P., Perrone-Filardi P., Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis // *Int. J. of Cardiology*. – 2010. – Т. 138 (1). – С. 25–31.
- Gutierrez J. et al. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis // *Archives of Internal Medicine*. – 2012. – Т. 172, №12. – С. 909–919.
- Kostis W.J. et al. Meta-analysis of statin effects in women versus men // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2012. – Т. 59, №6. – С. 572–582.
- Мітченко О.І. Методичні рекомендації Української асоціації кардіологів. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. – К., 2011. – С. 1–48.
- Reiner Z. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* – 2011. – Т. 32, №14. – С. 1769–1818.
- Santos R.D. et al. Low-and high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in dyslipidemic women: The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) 2 // *Am. Heart J.* – 2009. – Т. 158, №5. – С. 860–866.
- Victor B.M. et al. Gender Differences in Achieving Optimal Lipid Goals in Patients With Coronary Artery Disease // *Am. J. of Cardiology*. – 2014. – Т. 113, №10. – С. 1611–1615.
- Singh M. et al. Time Trends of Gender-Based Differences in Lipid Goal Attainments During Secondary Prevention of Coronary Artery Disease: Results of a 5-Year Survey // *Am. J. of Therapeutics*. – 2013. – Т. 20, №6. – С. 613–617.
- Reibis R.K. et al. Elevated risk profile of women in secondary prevention of coronary artery disease: a 6-year survey of 117,913 patients // *J. of Women's Health*. – 2009. – Т. 18, №8. – С. 1123–1131.
- Schrott H.G., Bittner V., Vittinghoff E. et al. Adherence to National Cholesterol Education Program treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) // *JAMA*. – 1997. – Т. 277, №16. – С. 1281–1286.
- Dallongeville, J., De Bacquer D., Heidrich J. et al. Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event // *Heart*. – 2010. – Т. 96, №21. – С. 1744–1749.
- Chen C.Y., Chuang S.Y., Fang C.C. et al. Gender difference in statin intervention on blood lipid control among patients with coronary heart disease // *Int. J. of Gerontology*. – 2013. – Т. 7, №2. – С. 116–121.
- Takahashi E., Moriyama K., Yamakado M. Status of dyslipidemia treatment in Japanese adults: an analysis of the 2009 Japan Society of Ningen Dock database // *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. – 2012. – Т. 52, №3. – С. 295–301.
- Merz C.N.B. The Yentl syndrome is alive and well // *Eur. Heart J.* – 2011. – Т. 32, №11. – С. 1313–1315.
- Persson L., Henriksson P., Westerlund E. et al. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Т. 32, №3. – С. 810–814.
- De Marinis E., Martini C., Trentalancia A., Pallottini V. Sex differences in hepatic regulation of cholesterol homeostasis // *J. of Endocrinology*. – 2008. – Т. 198, №3. – С. 635–643.
- Saltiki K., Doukas C., Kanakakis J. et al. Severity of cardiovascular disease in women: relation with exposure to endogenous estrogen // *Maturitas*. – 2006. – Т. 55, №1. – С. 51–57.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the

- unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause*. – 2012. – Т. 19 (4). – С. 387–395.
39. Chu M.C., Rath K.M., Huie J., Taylor H.S. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk // *Hum. Reprod.* – 2003. – Т. 18 (8). – С. 1570–1573.
 40. Crandall C.J., Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2013. – Т. 42 (2). – С. 227–253.
 41. Derby C.A., Crawford S.L., Pasternak R.C. et al. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Т. 169 (11). – С. 1352–1361.
 42. Greenfield J.R., Samaras K., Campbell L.V. et al. Physical activity reduces genetic susceptibility to increased central systolic pressure augmentation: a study of female twins // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2003. – Т. 42, №2. – С. 264–270.
 43. De Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy // *Climacteric*. – 2013. – Т. 16, №2. – С. 203–204.
 44. Prentice R.L. Postmenopausal Hormone Therapy and the Risks of Coronary Heart Disease, Breast Cancer, and Stroke // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2014. – Т. 32, №6. – С. 419–425.
 45. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA*. – 2002. – Т. 288, №3. – С. 321–333.
 46. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. 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. – Т. 288, №3. – С. 321–333.
 47. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials // *JAMA*. – 2013. – Т. 310, №13. – С. 1353–1368.
 48. Gurney E.P., Nachtigall M.J., Nachtigall L.E., Naftolin F. The Women's Health Initiative trial and related studies: 10 years later: A clinician's view // *J. of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2014. – Т. 142. – С. 4–11.
 49. Lacey Jr J.V. The WHI ten year's later: An epidemiologist's view // *J. of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2014. – Т. 142. – С. 12–15.
 50. Dessapt A.L., Gourdy P. Menopause and cardiovascular risk // *J. de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. – 2012. – Т. 41, №7 (Suppl.). – С. F13–19.
 51. Schnatz P.F. Hormonal therapy: does it increase or decrease cardiovascular risk? // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 2006. – Т. 61, №10. – С. 673–681.
 52. Grady D., Herrington D., Bitner V. et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) // *JAMA*. – 2002. – Т. 288, №1. – С. 49–57.
 53. Paggi P., Davidson M., Callister T.Q. et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women beyond endorsed lipid lowering with EBT scanning (BELLES) // *Circulation*. – 2005. – Т. 112, №4. – С. 563–571.
 54. Herrington D.M. et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) // *Circulation*. – 2002. – Т. 105, №25. – С. 2962–2967.
 55. Li L., Sun T., Zhang P. et al. Statins for primary prevention of venous thromboembolism // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Т. 12.
 56. Hsia J., Klouj A., Prasad A. et al. Progression of coronary calcification in healthy postmenopausal women // *BMC cardiovascular disorders*. – 2004. – Т. 4, №1. – С. 21.
 57. Pellegri C.N., Vittinghoff E., Lin F. et al. Statin use is associated with lower risk of atrial fibrillation in women with coronary disease: the HERS trial // *Heart*. – 2009. – Т. 95, №9. – С. 704–708.
 58. Lobo R.A. Postmenopausal hormones and coronary artery disease: potential benefits and risks // *Climacteric*. – 2007. – Т. 10, №S2. – С. 21–26.
 59. Ozsener S., Sendag F., Koc T. et al. Comparison of Continuous Combined Hormone Replacement Therapy, HMG-CoA Reductase Inhibitor and Combined Treatment for the Management of Hypercholesterolemia in Postmenopausal Women // *J. of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2001. – Т. 27, №6. – С. 353–358.
 60. Shepherd J., Packard C., Walker J. et al. Lipid-modifying effects of rosuvastatin in postmenopausal women with hypercholesterolemia who are receiving hormone replacement therapy // *Current Med. Research and Opinion*. – 2004. – Т. 20, №10. – С. 1571–1578.
 61. Koh K.K., Schenke W.H., Wacławski M.A. et al. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women // *Circulation*. – 2002. – Т. 105, №13. – С. 1531–1533.
 62. Sbarouni E., Kyriakides Z.S., Kremastinos D.T. Effect of simvastatin on serum C-reactive protein during hormone replacement therapy // *Am. J. of Cardiology*. – 2004. – Т. 93, №2. – С. 217–218.
 63. Dobrzycka B., Dobrzycki S., Lenczewski A. et al. Effects of simvastatin only or in combination with continuous combined hormone replacement therapy on lipid levels in hypercholesterolemic women // *Ginekologia Polska*. – 2003. – Т. 74, №9. – С. 937–942.
 64. Fak A.S., Erenus M., Tezcan H. et al. Effects of simvastatin only or in combination with continuous combined hormone replacement therapy on serum lipid levels in hypercholesterolemic post-menopausal women // *Eur. Heart J.* – 2000. – Т. 21, №3. – С. 190–197.
 65. Hodis H.N., Mack W.J. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. Part 1: comparison of therapeutic efficacy // *J. of the Am. Geriatrics Society*. – 2013. – Т. 61, №6. – С. 1005–1010.
 66. Lemay A., Dodin S., Turcot L. et al. Estrogen/progesterone replacement versus pravastatin and their sequential association in hypercholesterolemic postmenopausal women // *Maturitas*. – 2001. – Т. 40, №3. – С. 247–257.
 67. Shuto H., Tominaga K., Yamauchi A. et al. The statins fluvastatin and pravastatin exert anti-flushing effects by improving vasomotor dysfunction through nitric oxide-mediated mechanisms in ovariectomized animals // *Eur. J. of Pharmacology*. – 2011. – Т. 651, №1. – С. 234–239.
 68. Yoshihisa A., Iwai-Takano M., Yaota H. et al. Difference in early effects of statin therapy on coronary and forearm flow reserve in postmenopausal hypercholesterolemic women // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. – 2007. – Т. 71, №6. – С. 954–961
 69. Zhao C., Bi Q., Hu J.T. et al. Effects of statins upon bone mineral density in postmenopausal women with hypercholesterolemia // *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2013. – Т. 93, №29. – С. 2309–2311.
 70. Tanriverdi H.A., Barut A., Sarikaya S. Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risenedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women // *Eur. J. of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2005. – Т. 120, №1. – С. 63–68.
 71. Izzah Ibrahim N., Mohamed N., Nazrun Shuid A. Update on statins: hope for osteoporotic fracture healing treatment // *Current Drug Targets*. – 2013. – Т. 14, №13. – С. 1524–1532.
 72. Schlienger R.G., Meier C.R. HMG-CoA Reductase Inhibitors in Osteoporosis // *Drugs & Aging*. – 2003. – Т. 20, №5. – С. 321–336.
 73. Okazaki R. Fracture risk associated with drugs other than glucocorticoids // *Clin Calcium*. – 2014. – Т. 24 (3). – С. 357–365.
 74. Tsartsalis A.N., Dokos C., Kaiafa G.D. et al. Statins, bone formation and osteoporosis: hope or hype // *Hormones (Athens)*. – 2012. – Т. 11, №2. – С. 126–139.
 75. Adams N.B., Lutsey P.L., Folsom A.R. et al. Statin therapy and levels of hemostatic factors in a healthy population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J. of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – Т. 11, №6. – С. 1078–1084.
 76. Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F.A. et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism // *New Engl. J. of Medicine*. – 2009. – Т. 360, №18. – С. 1851–1861.

Резюме

Ефективність терапії статинами у жінок

В.І. Волков, А.С. Ісаєва

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

У статті наведено аналіз результатів численних міжнародних досліджень щодо ефективності терапії статинами у жінок різних вікових груп. Показано ефективність застосування статинів у жінок з метою вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень, в той час як щодо первинної профілактики залишаються багато невирішених питань.

Ключові слова: жінки, терапія, статини, первинна профілактика, вторинна профілактика

Summary

The Effectiveness of Statin Therapy in Women

V.I. Volkov, A.S. Isaieva

L.T. Malaya National Therapy Institute, NAMS of Ukraine.

The article presents the analysis of numerous international studies on the effectiveness of statin therapy in women of different age groups. Effectiveness of statin administration in women with the purpose of secondary prevention of cardiovascular events was shown, whereas many unresolved issues remain on primary prevention.

Key words: women, therapy, statins, primary prevention, secondary prevention

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.