

© Исаева А. С., Вовченко М. Н., Резник Л. А., Буряковская А. А.

УДК 616. 12-009. 72-085-055. 2:615. 357

Исаева А. С., Вовченко М. Н., Резник Л. А., Буряковская А. А.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА НЕБИВАЛОЛ В КОМБИНАЦИИ С ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ У ЖЕНЩИН СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПРИ ИНТАКТНЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

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

Целью исследования явилось изучить эффективность применения гормональной заместительной терапии в комбинации с препаратом небивалол у женщин со стабильной стенокардией при интактных коронарных артериях. Проанализированы данные полученные при обследовании 26 женщин в перименопаузе с интактными коронарными артериями и положительным тредмил-тестом. Пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа составила 13 женщин, получавших β -адреноблокатор небивалол в сочетании с ГЗТ (эстрадиол 2мг+дидрогестерон 10 мг). Группу 2 составили 13 пациенток, получавших только небивалол 10 мг. Выявлено, что комбинированное применение небивалола и ГЗТ приводило к более значимому повышению толерантности к физическим нагрузкам у женщин с интактными коронарными артериями в перименопаузе в сравнении с изолированной терапией небивалолом.

Ключевые слова: гормон заместительная терапия, стабильная стенокардия напряжения, интактные коронарные артерии, менопаузальный индекс.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработать критерии выбора блокаторов β -адренорецепторов у женщин с ишемической болезнью сердца и дисгормональной кардиомиопатией в периоде перименопаузы», № государственной регистрации 0113U001140.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности у женщин в Европейских странах. Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в течение последних лет существенно снизилась. При этом в женской популяции уровень смертности выше, чем в мужской. Эксперты европейского общества кардиологов оценили, что 70 – 80% в структуре ИБС составляет стабильная стенокардия. И, именно стабильная стенокардия является основной формой ИБС у женщин, при этом преобладают ее необструктивные формы [1]. Распространенность этой клинической формы ИБС соответствует 30 – 40 тыс. на 1 млн. населения старше 30 лет [3]. Известно, что на протяжении многих лет женщины недостаточно включались в клинические исследования, поэтому основные данные об эффектах тех или иных препаратов получены при исследовании мужской популяции.

Данное утверждение справедливо и в отношении β -адреноблокаторов. Следует отметить, что эффекты препаратов этой группы могут отличаться у мужчин и женщин, например, известно что эффекты блокаторов β -адренергических рецепторов у женщин могут зависеть от гормонального статуса. При эстрогендефиците повышается количество β -адренорецепторов в миокарде, что теоретически может приводить к более выраженному эффекту β -адреноблокаторов у женщин с таким состоянием [2, 10].

В соответствии с современными тенденциями гормонзаместительная терапия (ГЗТ) для первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин не применяется. В тоже время у пациенток со стабильной стенокардией при интактных коронарных артериях ГЗТ, благодаря ее позитивному влиянию на функцию эндотелия, может существенно уменьшать клинические проявления ИБС.

Цель исследования. Изучить эффективность применения гормональной заместительной терапии в комбинации с препаратом небивалол у женщин со стабильной стенокардией при интактных коронарных артериях.

Материалы и методы. В исследование было включено 26 женщин в перименопаузе с интактными коронарными артериями и положительным тредмил-тестом. В исследование не включались пациентки с острым коронарным синдромом, сахарным диабетом средней и тяжелой степени тяжести, сердечной недостаточностью II-Б стадии, пороками клапанов сердца, онкопатологией, хроническими обструктивными заболеваниями легких, хронической болезнью почек II и более стадии, нарушениями гормонпродуцирующей функции щитовидной железы, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни до 1 года, пациентки с острыми воспалительными процессами. Диагноз ИБС верифицировался при наличии положительного результата нагрузочного теста (тредмил теста) и интактными коронарными артериями по данным ангиографии.

Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от вида терапии. 1-я группа составила 13

женщин, получавших β-адреноблокатор небиволол в сочетании с ГЗТ (эстрадиол 2мг+дидрогестерон 10 мг). Группу 2 составили 13 пациенток, получавших только небиволол 10 мг. Все пациентки получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг в сутки и аторвастатин в дозе 40 мг в сутки. Всем пациенткам определяли липидный спектр крови – общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП).

Концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛПВП в сыворотке крови определяли ферментным методом на полуавтоматическом иммуноферментном микропланшетном анализаторе «Immunochem-2100».

Для определения тяжести симптомов менопаузы использовался менопаузальный индекс Куппермана в модификации Уваровой. Данный показатель также отражает общий уровень изменений в организме, обусловленных гипоестрогенной, характерной для периода перименопаузы [9]. Показано, что индекс Купермана в ходе терапии экзогенными эстрогенами снижается [4]. Данный опросник позволяет не только оценить наиболее частый симптом климактерия – приливы, но и симптомы, связанные с вовлечением других систем, и отражает общую выраженность симптомов, связанных с эстрогенным дефицитом. После рассчитывалась общая сумма баллов. Выделяли легкое течение – до 10 баллов, течение средней тяжести 10 – 20 баллов и тяжелое течение – более 30 баллов. Пациенткам после проведенного инструктажа предоставлялась возможность самостоятельно заполнить вышеназванный опросник в отдельном помещении.

Для проведения тредмил-теста использовали

цифровой электрокардиографический комплекс с беговой дорожкой «Cardio-Perfect MD» (Cardio-Control, Нидерланды). Для верификации ИБС тест проводили после отмены бета-адреноблокаторов за четверо суток до планируемого исследования, также полностью исключался прием нитропрепаратов и антагонистов кальциевых каналов. Для контроля артериального давления во время проведения нагрузочного теста использовали ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Нагрузочный тест проводили в хорошо проветриваемом помещении, при температуре 20-22°C в первой половине дня, через 1 – 2 часа после легкого завтрака. Использовали *модифицированный протокол Брюса*, начальная скорость составляла 2,7 км/час, угол дорожки – 0,0%, продолжительность каждой ступени 3 минуты.

Перед назначением терапии и через год терапии оценивали толерантность к физической нагрузке при помощи тредмил-теста.

Достоверность до и после лечения оценивалась с помощью теста Вилкоксона, достоверность между группами – критерием Манна-Уитни. Для сравнения групп использовали медиану и 25% – 75% квартили. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе комбинированного приема небиволола и ГЗТ

Таблица 1

Показатели теста с дозированной физической нагрузкой до и после комбинированного применения гормональной заместительной терапии и небиволола и изолированной терапией небивололом

Показатели		ГЗТ+Небиволол	W, p	Небиволол	W, p
VO ₂ , METs	До	6,9 (6,15 ÷ 10,0)	0,028	7,0 (4,8 ÷ 10,0)	0,03
	После	9,0 (7,0 ÷ 10,55)		7,5 (7,0 ÷ 11,0)	
Время нагрузки, сек	До	369,5 (315,0 ÷ 399,5)	0,03	360,0 (339,0 ÷ 376,0)	0,25
	После	394,5 (363,0 ÷ 419,5)		368,0 (345,0 ÷ 405,0)	
Время до депрессии, сек	До	336,0 (285,0 ÷ 376,5)	0,015	335,0 (295,0 ÷ 365,0)	0,034
	После	360,0 (290,0 ÷ 399,0)		343,0 (300,0 ÷ 384,0)	

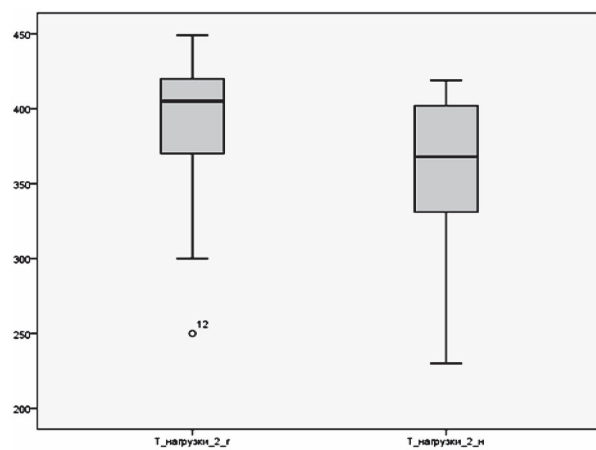
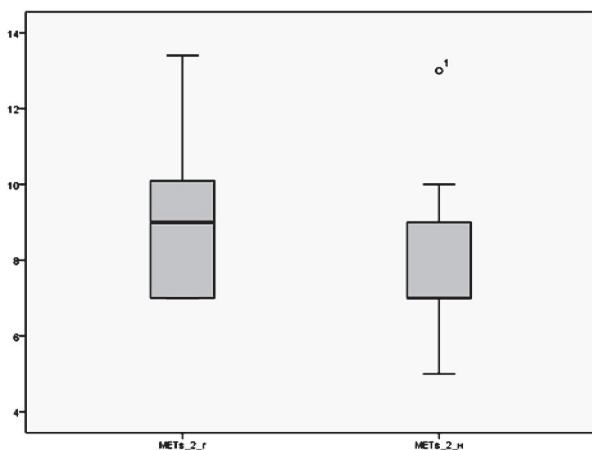


Рис. Показатели VO₂, METs и время общей нагрузки, сек в группах пациенток, получавших ГЗТ+небиволол и небиволол после окончания периода наблюдения

Таблиця 2

Характеристика пациенток, включених в дослідження до і після лікування

Показатели	Группа 1 (n = 13)		Группа 2 (n = 13)	
	До начала терапии	Через 1 год терапии	До начала терапии	Через 1 год терапии
САД, мм рт. ст.	151,0 (135,0 ÷ 160,0)	125,5 (125,0 ÷ 150,0)	150,0 (140,0 ÷ 160,0)	130,0 (120,0 ÷ 140,5)
ДАД, мм рт. ст.	90,0 (80,0 ÷ 90,0)	80,0 (70,0 ÷ 85,0)	85,0 (80,0 ÷ 90,0)	80,0 (70,0 ÷ 80,0)
ЧСС, уд. в мин	74,0 (65,0 ÷ 84,0)	62,0 (60,0 ÷ 80,0)	72,0 (68,0 ÷ 95,0)	65,5 (60,0 ÷ 76,0)
ОХС, ммоль/л	6,01 (5,30 ÷ 6,60)	4,90 (4,70 ÷ 6,10)	5,90 (4,90 ÷ 6,70)	4,50 (3,20 ÷ 5,10)
ХС ЛПВП, ммоль/л)	1,20 (0,90 ÷ 1,40)	1,50 (1,10 ÷ 1,70)	1,30 (1,20 ÷ 1,50)	1,40 (1,30 ÷ 1,70)
ТГ, ммоль/л	1,70 (1,10 ÷ 1,80)	1,20 (0,80 ÷ 1,60)	1,70 (1,00 ÷ 1,60)	1,10 (0,70 ÷ 1,40)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,1 ÷ 3,4)	2,0 (1,6 ÷ 2,5)	3,4 (2,4 ÷ 3,6)	2,1 (1,4 ÷ 2,5)

у пациенток отмечалось удлинение времени выполняемой нагрузки (от 369,5 (315,0 ÷ 399,5) с до 394,5 (363,0 ÷ 419,5) с, $p=0,03$), времени до появления депрессии сегмента ST (от 336,0 (285,0 ÷ 376,5) с до 360,0 (290,0 ÷ 399,0) с, $p=0,015$) и показателя METs (от 6,9 (6,15 ÷ 10,0) до 9,0 (7,0 ÷ 10,55), $p=0,028$). В группе женщин, получавших только небиволол достоверно возросли лишь время до появления депрессии сегмента ST (от 335,0 (295,0 ÷ 365,0) с до 343,0 (300,0 ÷ 384,0) с, $p=0,034$) и показатель METs (от 7,0 (4,8 ÷ 10,0) до 7,5 (7,0 ÷ 11,0), $p=0,03$).

При этом в группе получавшей комбинацию ГЗТ и небиволола после окончания периода наблюдения показатели VO_2 (W , $p=0,039$) и время выполнения нагрузки (W , $p=0,044$) были достоверно выше, чем в группе, получавшей только небиволол (табл. 1).

Для наглядности показатели VO_2 , и время выполнения нагрузки по окончании периода наблюдения в группах представлены на рис.

Характеристика пациенток в группе 1 (ЗГТ+небиволол и небиволол) и в группе 2 (небиволол) до лечения и после 1 года терапии представлена в таблице 2.

Также оценивали влияние терапии на симптомы климактерия. Менопаузальный индекс в группе 1 до лечения составил 39,0 (32,0 ÷ 47,2) баллов, после лечения – 27,0 (21,0 ÷ 30,1) баллов, в группе 2 до лечения – 38,5 (39,1 ÷ 36,4) баллов и 28,0 (18,0 ÷ 30,0) баллов после лечения.

Выводы. Комбинированное применение небиволола и ГЗТ приводило к более значимому повышению толерантности к физическим нагрузкам у женщин с интактными коронарными артериями в перименопаузе в сравнении с изолированной терапией небивололом. В литературе нами найдено крайне небольшое количество работ, посвященных изучению эффективности гормон заместительной терапии при интактных коронарных артериях.

Установлена способность эстрадиола увеличивать эндотелий-зависимую дилатацию коронарных

артерий [5]. В исследовании Rosano G. M. et al. показали, что терапия 17-бета-эстрадиолом достоверно снижает число эпизодов стенокардии (7,3 за 10 дней до 3,7 за 10 дней), но при этом влияния на параметры тестов с дозированной физической нагрузкой выявлено не было [6]. В тоже время, в другой работе показана способность эстрадиола увеличивать время до появления депрессии сегмента ST (от 456 с до 579 с, $p<0,004$) [8]. Насколько это свойство гормон заместительной терапии повышает толерантность к физической нагрузке обусловлено влиянием на коронарные артерии однозначного ответа нет. Возможно, эффективность препарата связана не только с его гемодинамическими эффектами, но и со способностью влиять на восприятие боли, так эстрадиол обладает анальгезирующим эффектом [7]. Необходимы более широкомасштабные и глубокие исследования для понимания какой механизм действия имеет ГЗТ при стенокардии у пациенток с нормальными коронарными артериями: патогенетический (коронарная вазодилатация) или симптоматический (анальгезирующий или, обусловленное системной вазодилатацией снижение пред/постнагрузки).

Одним из недостатков этого исследования было малое количество наблюдений в группах. Но в тоже время группы были достаточно однородные и равнозначные, а период наблюдения составил год. Возможность применения ГЗТ у пациенток с интактными коронарными артериями и стенокардией является достаточно новым и перспективным направлением в терапии этих женщин, хотя, безусловно, требуются дополнительные исследования для улучшения эффективности и безопасности этой терапии.

Перспективы дальнейших исследований. Необходимо дальнейшее изучение гормон заместительной терапии, что позволит повысить эффективность терапии ИБС у этой группы пациенток.

Список литературы

1. Ashley K. E. Ischemic heart disease in women / K. E. Ashley, S. A. Geraci // South Med J. – 2013. – Vol. 106, № 7. – P. 427-433.
2. Dent M. R. Gender related alterations of β -adrenoceptor mechanisms in heart failure due to arteriovenous fistula / M. R. Dent, P. S. Tappia, N. S. Dhalla // J. Cell Physiol. – 2012. – Vol. 227, № 8. – P. 3080-3087.
3. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949 – 3003.

4. Formby B. Efficacy of biorhythmic transdermal combined hormone treatment in relieving climacteric symptoms: a pilot study / B. Formby, F. Schmidt // *Int. J. Gen. Med.* – 2011. – № 4. – P. 159-163.
5. Roque M. Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms / M. Roque, M. Heras, E. Roig [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 139-143.
6. Rosano G. M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: a new dawn? A statement of the Study Group on Cardiovascular Disease in Women of the Italian Society of Cardiology on hormone replacement therapy in postmenopausal women / G. M. Rosano, S. Maffei, M. G. Andreassi [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2009 Jan. – Vol. 10, № 1. – P. 85-92.
7. Rosano G. M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? / G. M. Rosano, C. Vitale, M. Fini // *Ann. N. -Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1092. – P. 341-348.
8. Rosano G. M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence / G. M. Rosano, C. Vitale, G. Marazzi [et al.] // *Climacteric*. – 2007. – № 1. – P. 19-24.
9. Tao M. Correlation between the modified Kupperman Index and the Menopause Rating Scale in Chinese women / M. Tao, H. Shao, C. Li, Y. Teng // *Patient Prefer Adherence*. – 2013. – Vol. 7. – P. 223-229.
10. Wu Q. Oestrogen changed cardiomyocyte contraction and beta-adrenoceptor expression in rat hearts subjected to ischaemia-reperfusion / Q. Wu, Z. Zhao, H. Sun [et al.] // *Exp Physiol*. – 2008. -Vol. 93, № 9. – P. 1034-1043.

УДК 616. 12-009. 72-085-055. 2: 615,357

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НЕБІВАЛОЛ В КОМБІНАЦІЇ З ГОРМОНАЛЬНОЮ ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ У ЖІНОК НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ПРИ ІНТАКТНИХ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЯХ

Ісаєва Г. С., Вовченко М. М., Резник Л. А., Буряковська О. О.

Резюме. Метою дослідження було вивчити ефективність застосування гормональної замісної терапії в комбінації з препаратом небівалол у жінок зі стабільною стенокардією напруги при інтактних коронарних артеріях. Проаналізовані дані отримані при обстеженні 26 жінок в перименопаузі з інтактними коронарними артеріями і позитивним тредміл-тестом. Пацієнтки були розділені на 2 групи: 1-а група складала 13 жінок, які отримували β-адреноблокатор небівалол в поєднанні з ГЗТ (естрадіол 2мг+дидрогестерон 10 мг). Групу 2 склали 13 пацієнток, які отримували тільки небівалол 10 мг. Виявлено, що комбіноване застосування небіволу і ГЗТ призводило до більш значимого підвищення толерантності до фізичних навантажень у жінок з інтактними коронарними артеріями в перименопаузі у порівнянні з ізольованою терапією небівалолом.

Ключові слова: гормон замісна терапія, стабільна стенокардія напруги, інтактні коронарні артерії, менопаузальний індекс.

UDC 616. 12-009. 72-085-055. 2: 615,357

Use of the Drug Nebivolol in Combination with Hormonal Replacement Therapy in Women with Stable Angina with Intact Coronary Arteries

Isayev A. S., Vovchenko M. N., Resnick L. A., Buryakovskaya A. A.

Abstract. Coronary heart disease is the main cause of death in women in European countries. Women more likely than men meet obstructive form of CHD. The aim of the study was to examine the effectiveness of hormone replacement therapy in combination with the drug nebivolol women with stable angina with intact coronary arteries. The data of 26 perimenopausal women with intact coronary artery disease and positive treadmill test was analysed. The patients were divided into two groups depending on the type of therapy. In group 1 there were 13 women treated with β-blocker nebivolol in combination with HRT (estradiol + 2 mg dydrogesterone 10 mg). In group 2 there were 13 patients who received only 10 mg of nebivolol. The diagnosis of ischemic heart disease was verified in the presence of positive stress test (treadmill test) and intact coronary arteries on angiography. The severity of symptoms of menopause was assessed using a Cooperman's questionnaire modified by Uvarova. During the combined treatment with HRT and nebivolol in patients the extension of time in the load (from (369,5 (315,0 ÷ 399,5) with up to 394,5 (363,0 ÷ 419,5) with p=0,03), the time until the segment depression ST (from 336,0 (285,0 ÷ 376,5) with up to 360,0 (290,0 ÷ 399,0) with p=0,015) and the index of METs (6,9 (6,15 ÷ 10,0) to 9,0 (7,0 ÷ 10,55), p=0,028) was specified. In the group of women receiving only nebivolol there was a significant increase in time until the segment depression ST (from 335,0 (295,0 ÷ 365,0) with up to 343,0 (300,0 ÷ 384,0) with p=0,034) and an indicator of VO₂ (from 7,0 (4,8 ÷ 10,0) to 7,5 (7,0 ÷ 11,0) METs, p=0,03). In the group receiving the combination of HRT and nebivolol after the observation period parameters VO₂ (W, p=0,039), and run-time load (W, p=0,044) were significantly higher than in the group receiving only nebivolol. Menopausal index in group 1 before the treatment was 39,0 (32,0 ÷ 47,2) and after the treatment – 27,0 (21,0 ÷ 30,1), in group 2 before the treatment it was 38,5 (39,1 ÷ 36,4) and 28,0 (18,0 ÷ 30,0) after the treatment. It was revealed that the combined use of nebivolol and HRT leads to a significant increase in tolerance to physical exercises in women with intact coronary arteries perimenopausal compared to isolated treatment with nebivolol. Also, this combination is effective to control the symptoms of menopause.

Keywords: Hormone replacement therapy, stable angina, coronary artery intact, menopausal index.

Стаття надійшла 02. 10. 2015 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування