

Zakład Pielęgniarstwa Położniczo – Ginekologicznego
Akademii Medycznej w Białymstoku *
Department of Gynecology and Obstetric Nursing Medical University of Białystok *
Zakład Kardiologii Inwazyjnej Akademii Medycznej w Białymstoku**
Department of Invasive Cardiology Medical University of Białystok*

BOŻENA DOBRZYCKA*, SŁAWOMIR DOBRZYCKI**,
ANDRZEJ J. LENCZEWSKI*, SŁAWOMIR J. TERLIKOWSKI*,
MAREK KULIKOWSKI*

***Effects of statins and transdermal hormone replacement therapy
on lipid profile and C – reactive protein level
in hypercholesterolemic women***

**Wpływ statyn i przeskórnej hormonalnej terapii zastępczej na profil lipidowy
osocza oraz stężenie białka C-reaktywnego u kobiet z hipercholesterolemią**

U kobiet w okresie rozrodczym, z prawidłowym stężeniem estrogenów (E), zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu sercowo – naczyniowego jest zdecydowanie mniejsza niż u mężczyzn w tym samym wieku. Fakt ten był punktem wyjścia do szerokiego stosowania E jako leczenia substytucyjnego u kobiet w okresie postmenopauzalnym. Takie postępowanie miało hamować rozwój choroby niedokrwiennej serca (CAD - coronary artery disease). Opublikowane w 2002 roku wyniki badania HERS nie wykazały korzyści ze stosowania E i pochodnych progesteronu we wtórnej prewencji CAD. Potwierdzono jednak pozytywny wpływ HTZ na profil lipidowy osocza [1, 10]. Stosowanie estrogenowej terapii zastępczej (ETZ) u większości kobiet powoduje obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC - total cholesterol) w surowicy krwi oraz cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) i podwyższenie stężenia cholesterolu HDL (HDL-C). Niekorzystną zmianą jest natomiast często spotykany wzrost stężenia trójglicerydów (TG) [1, 2]

Ze względu na bezpieczeństwo, HTZ wymaga kojarzenia estrogenów z progestagenem (PG). Część autorów uważa, że PG osłabiają, a nawet znoszą korzystne działanie E na lipidy, zwłaszcza na stężenia HDL-C i LDL-C, i w konsekwencji zmniejszają ich działanie kardioprotekcyjne [1]. Według zaleceń American Heart Association (AHA), nie powinno rozpoczynać się HTZ u kobiet z potwierdzoną klinicznie chorobą wieńcową [2]. Istnieją doniesienia wskazujące na korzystny wpływ HRT w prewencji pierwotnej miażdżycy i choroby wieńcowej u kobiet ogólnie zdrowych. Wykazano, że stosowanie E w prewencji pierwotnej przynosi pozytywne efekty tylko wtedy gdy śródbłonek naczyń jest prawidłowy [3]. W miarę stopniowego uszkodzenia komórek śródbłonek naczyniowego przez miażdżycę, traci on możliwości odpowiedzi na działanie E [4 - 6].

W ostatnich latach podkreślana jest istotna rola procesu zapalnego w rozwoju miażdżycy [7, 8]. Najczulszym markerem tego procesu jest niewątpliwie białko C-reaktywne (CRP C-reactive protein) [7, 8]. W badaniu Womens Health Study (WHS) wykazano, że u kobiet w

okresie pomenopauzalnym, które miały incydenty choroby wieńcowej, stwierdza się podwyższone stężenia CRP [8]. Oznaczanie CRP wysokoczułą metodą zyskuje rangę ważnego markera nie tylko zapalenia, ale również choroby naczyniowej i ryzyka poważnych incydentów wieńcowych [7, 8]. Randomizowane badanie Postmenopausal Estrogen / Progestin Intervention study (PEPI) potwierdziło podwyższone stężenie CRP w grupie kobiet z chorobą wieńcową. HRT w tej grupie powodowała szybki wzrost stężenia CRP [9]. Może to być wytłumaczeniem wzrostu incydentów sercowych w trakcie pierwszego roku obserwacji w badaniu HERS. W badaniu własnym oceniliśmy wpływ przeskórnej HTZ na profil lipidowy osocza i stężenie CRP w grupie kobiet w okresie postmenopauzalnym, bez jawnej miażdżycy tętnic jako jej prewencji pierwotnej.

MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono w grupie 60 kobiet (wiek 46 – 62; średnia – 55 lat), po menopauzie, objętych opieką Poradni Ginekologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego i Podlaskiego Ośrodka Kardiologii w Białymstoku. Ustalono następujące kryteria włączenia do badań: 12 tygodniowe leczenie dietetyczne wg zaleceń NCEP (National Cholesterol Education Program), stężenie TC > 230 mg/dl; LDL-C > 135 mg/dl; TG < 200mg/dl; stężenie β - estradiolu < 30pg/ml; FSH > 50mIU/ml; brak choroby wieńcowej (brak typowych objawów, ujemny wynik testu wysiłkowego). Badania przeprowadzono w trzech 20 - osobowych grupach, w okresie 6 miesięcy: grupa I: HTZ przeskórna ciągła (System Conti f. Cilag); grupa II: HTZ przeskórna ciągła + statyna (System Conti f. Cilag + Zocor f. MSD 20mg); grupa III: statyna (Zocor f. MSD 20mg).

Przed rozpoczęciem terapii oraz po 3 i 6 miesiącach jej stosowania zostały oznaczane w osoczu stężenia: TC, LDL-C, HDL-C i TG oraz stężenie CRP. Wyjściowo i po miesiącu oznaczano wartości GOT, GPT i kinazy fosfokreatynowej (CPK) celem oceny bezpieczeństwa terapii statyną. Program badań uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Białymstoku. Wszystkie pacjentki wyraziły zgodę na udział w badaniach. Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono testem t – Studenta. Za poziom istotności różnic przyjęto wartość $p < 0.05$.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

W badanych grupach wiek, BMI oraz okres od wystąpienia menopauzy, podobnie jak wartości wyjściowe profilu lipidowego były podobne. Znamiennej redukcję stężenia TC obserwowano we wszystkich grupach po 6 miesięcznym okresie leczenia. W grupie pacjentek otrzymujących statynę lub statynę w połączeniu z HTZ istotne zmniejszenie stężenia wystąpiło już po 3 miesiącach (Tabela 1). Podobne, korzystne zmiany odnotowano w stężeniach LDL-C w poszczególnych grupach (Tabela 2). Znamienny wzrost stężenia HDL-C obserwowano we wszystkich grupach, efekt ten był najsilniej wyrażony w grupie terapii skojarzonej (statyna + HTZ) (Tabela 3). Stężenie TG zmniejszyło się znamienne tylko w grupie terapii skojarzonej, ale dopiero po 6 miesiącach (Tabela 4).

Tabela 1. Stężenia TC [mg/dL] w badanych grupach

	wyjściowe śr. \pm SD	3 miesiące śr. \pm SD	6 miesięcy śr. \pm SD	p1	p2	p3
Grupa I	262 \pm 25	254 \pm 23	225 \pm 33	0,36	0,09	0,038*
Grupa II	261 \pm 24	197 \pm 24	169 \pm 16	0,02*	0,022*	0,012*
Grupa III	265 \pm 29	213 \pm 27	184 \pm 22	0,029*	0,044*	0,021*

p1- porównanie statystyczne między wartościami wyjściowymi i po 3 miesiącach

p2- porównanie statystyczne między wartościami po 3 i 6 miesiącach
 p3- porównanie statystyczne między wartościami wyjściowymi i po 6 miesiącach
 * wartości znamienne statystycznie

Tabela 2. Stężenia LDL-C [mg/dL] w badanych grupach

	wyjściowe śr. ±SD	3 miesiące śr. ±SD	6 miesięcy śr. ±SD	p1	p2	p3
Grupa I	182±23	176±19	151±34	0,76	0,58	0,048*
Grupa II	177±24	121±20	98±15	0,01*	0,031*	0,004*
Grupa III	183±25	141±29	103±31	0,027*	0,034*	0,021*

p1- porównanie statystyczne między wartościami wyjściowymi i po 3 miesiącach
 p2- porównanie statystyczne między wartościami po 3 i 6 miesiącach
 p3- porównanie statystyczne między wartościami wyjściowymi i po 6 miesiącach
 * wartości znamienne statystycznie

Tabela 3. Stężenia HDL-C [mg/dL] w badanych grupach

	wyjściowe śr. ±SD	3 miesiące śr. ±SD	6 miesięcy śr. ±SD	p1	p2	p3
Grupa I	42±8	47±6	51±9	0,42	0,34	0,048*
Grupa II	42±7	55±8	65±9	0,026*	0,041*	0,009*
Grupa III	41±5	51±5	59±7	0,046*	0,09	0,024*

p1- porównanie statystyczne między wartościami wyjściowymi i po 3 miesiącach
 p2- porównanie statystyczne między wartościami po 3 i 6 miesiącach
 p3- porównanie statystyczne między wartościami wyjściowymi i po 6 miesiącach
 * wartości znamienne statystycznie

Stężenie CRP uległo zmniejszeniu we wszystkich grupach. Najkorzystniejsze zmiany obserwowano w grupie II, już po 3 miesiącach oraz dalszą redukcję stężenia CRP po 6 miesiącach leczenia. W grupie III znamienne zmniejszenie stężenia CRP wystąpiło dopiero po 6 miesiącach. W grupie I obserwowano zmniejszenie stężeń CRP wyjściowego i po 6 miesiącach na granicy znamienności ($2.7\pm 0,7$; $1,8\pm 0,7$ $p=0,054$) (Tabela 5). Podczas terapii nie odnotowano biochemicznych i klinicznych objawów niepożądanych. Wszystkie pacjentki ukończyły założony protokół badań.

Tabela 4. Stężenia TG [mg/dL] w badanych grupach

	wyjściowe śr. ±SD	3 miesiące śr. ±SD	6 miesięcy śr. ±SD	p1	p2	p3
Grupa I	182±23	180±24	179±21	0,89	0,93	0,77
Grupa II	181±26	176±21	151±17	0,37	0,09	0,043*
Grupa III	179±26	175±24	165±21	0,85	0,41	0,08

p1- porównanie statystyczne między wartościami wyjściowymi i po 3 miesiącach
 p2- porównanie statystyczne między wartościami po 3 i 6 miesiącach
 p3- porównanie statystyczne między wartościami wyjściowymi i po 6 miesiącach
 * wartości znamienne statystycznie

Tabela 5. Stężenia białka C-reaktywnego [mg/L] w badanych grupach

	wyjściowe śr. ±SD	3 miesiące śr. ±SD	6 miesięcy śr. ±SD	p1	p2	p3
Grupa I	2.7±0,7	2.5±0,5	1,8±0,7	0,77	0,09	0,054
Grupa II	2.8±0,8	2.1±0,4	1,6±0,5	0,05*	0,046*	0,023*
Grupa III	2.6±0,6	2.0±0,7	1,8±0,7	0,063	0,058	0,037*

p1- porównanie statystyczne między wartościami wyjściowymi i po 3 miesiącach

p2- porównanie statystyczne między wartościami po 3 i 6 miesiącach

p3- porównanie statystyczne między wartościami wyjściowymi i po 6 miesiącach

* wartości znamienne statystycznie

Podwyższone stężenie TC oraz zmniejszenie frakcji HDL są uznanymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby wieńcowej. Jednym z głównych mechanizmów ochronnych wywieranych przez E jest korzystna zmiana profilu lipidów osoczowych [1, 2].

W świetle aktualnej wiedzy stosowanie HTZ w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby wieńcowej pozostaje kontrowersyjne. Oszacowano, że terapia estrogenowa (ETZ) wiąże się z 30-50% ograniczeniem ryzyka choroby wieńcowej, zaś terapia estrogenowo-progesteronowa z redukcją o 33% [1]. W randomizowanym badaniu PEPI oceniano czynniki ryzyka chorób układu krążenia w dużej grupie pacjentek [10]. Skoniugowane Es korzystnie zmieniły profil lipidowy - obserwowano spadek stężenia LDL-C o 10-15 % i wzrost HDL-C o 10-16 %. W badaniach własnych stwierdzono znamienne obniżenie stężenia TC i LDL-C oraz wzrost stężenia HDL-C zarówno przy ciągłej jak i sekwencyjnej HTZ. W badaniu ERA (Estrogen Replacement and Artherosclerosis) i wielu innych obserwowano również korzystne zmiany profilu lipidowego [4]. W badaniu HERS, mimo korzystnego wpływu HTZ na lipidy osoczowe, wykazano znamienne zwiększoną częstość incydentów wieńcowych w grupie otrzymującej HTZ w pierwszym roku trwania badania. Proces ten ulegał odwróceniu po 2 latach, co w rezultacie spowodowało uzyskanie niezamiennych statystycznie różnic w analizie ogólnej [1, 4]. Możliwe jest, że schemat HTZ przyjęty w badaniu HERS (0,625 skoniugowanych E i 2,5 mg octanu medroksyprogesteronu na dobę) przyczynił się do gorszych niż zakładane wyników. Niektórzy badacze sugerowali, że zamiast skoniugowanych E należałoby podawać 17β - estradiol [5]. Znalazło to uznanie w projekcie badania WELL-HART (Women's Estrogen-progestin Lipid Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial). W badaniu własnym stosowano naturalny estrogen – 17β - estradiol podawany drogą przezskórną. Uzyskano znamienne obniżenie stężeń TC i LDL-C oraz wzrost stężenia HDL-C po 3 i 6 miesiącach stosowania 20 mg simwastatyny samej lub w połączeniu z HTZ. Znamienne obniżenie stężenia TG obserwowano tylko po 6-cio miesięcznej, skojarzonej terapii simwastatyną i HTZ.

W ciągu ostatnich kilku lat pojawiły się liczne doniesienia dotyczące przydatności wysokoczułej metody oznaczania CRP - (hs-CRP) w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu sercowo – naczyniowego. Z licznych badań wynika, że hs-CRP jest niezależnym czynnikiem prognostycznym incydentów wieńcowych w różnych populacjach pacjentów oraz wśród z pozoru zdrowych osób. W badaniu Womens Health Study (WHS), w trakcie 8 - letniej obserwacji wykazano, że stężenie CRP jest lepszym wykładnikiem incydentów sercowo – naczyniowych niż stężenie LDL [7, 8].

W badaniu własnym wykazaliśmy istotne zmniejszenie stężenia CRP w trakcie 6 miesięcznej terapii simwastatyną oraz w połączeniu z HTZ. Stosowanie samej HTZ wiązało się ze zmniejszeniem stężenia CRP na granicy znamienności statystycznej po 6 miesiącach. Wyniki te sugerują, że HTZ potęguje korzystny wpływ simwastatyny na stężenie CRP.

Wpływ HTZ na stężenie CRP zależy od drogi podawania E. Przy doustnym podaniu obserwowano znamienne wzrost stężenia CRP, przeciwny efekt obserwowany był przy modelu przezskórnej terapii estrogenowo-gestagenowej, gdzie po 6 miesiącach obserwowano znamienne obniżenie stężenia CRP [7, 8]. Zależności te potwierdzono w badaniach własnych.

WNIOSKI

1. Zastosowanie statyn lub HTZ w monoterapii korzystnie wpływa na stężenia TC oraz frakcji HDL i LDL. Zmiany korzystne są najbardziej wyrażone przy terapii skojarzonej.
2. Stosowanie simwastatyny wiąże się ze znamionym zmniejszeniem stężenia CRP. Skojarzone leczenie simwastatyną i przezskórą HTZ potęguje efekt simwastatyny.

PIŚMIENNICTWO

1. Grady D i wsp. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II): Part 1. Cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002, 288, 49 - 57.
2. Herrington DM i wsp. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002, 105, 2962-2967.
3. Hodis HN i wsp. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001, 135, 939 - 953.
4. Hulley S i wsp. For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized Trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998, 280, 605 - 613.
5. Mosca L. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease a statment for the healthcare proffesionals from the American Hearth Association. *Circulation* 2001, 104, 499 - 503.
6. Rexrode KM, Manson JE. Postmenopausal hormone therapy and quality of life: no cause for celebration. *JAMA* 2002, 287, 641 - 642.
7. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention, *Circulation* 2003, 107, 363 - 369
8. Ridker PM i wsp. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy american women, *Circulation* 2003, 107, 391 - 397.
9. The writing Group for the PEPI Trial Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995, 273, 199 - 208.
10. Writing Group of the Women's Heath Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288, 321 - 333.

SUMMARY

We examined the effects of simvastatin only or combined with continous transdermal replacement on the serum lipid profile and C-reactive protein level in hypercholesterolemic women. The study consisted of 60 women after menopause, ranging in age from 46 to 62. The patients were devided into three groups: group I – women receiving HRT (System Conti, Cilag); group II – HRT + statin (System Conti, Cilag + Zocor, MSD) and group III – statin

only (Zocor, MSD). Before and after 3 and 6 month therapy serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), HDL-cholesterol (HDL-C), LDL-cholesterol (LDL-C) and C-reactive protein (CRP) was measured. The combination of simvastatin and HRT or simvastatin or HRT only decreased significantly TC and LDL-C levels after three months. Significant HDL-C level increase was observed in all groups but the strongest effect was seen in second group. TG levels significantly decreased after 6 months of therapy (simvastatin + HRT). A reduction of CRP was observed in all groups but again, the strongest effect was seen in group two just after 3 and 6 months. In group three significant decrease of CRP level occurred after 6 months. The combination of simvastatin and HRT seems to be more effective than simvastatin or HRT only in the treatment of hypercholesterolemia in women. Using simvastatin significantly decrease CRP level, but the combination of simvastatin and HRT intensify simvastatin effect.

STRESZCZENIE

Celem przeprowadzonych badań była ocena wpływu przezskórnej, ciągłej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w połączeniu ze statyną lub samej statyny na profil lipidowy osocza i stężenie białka C - reaktywnego (CRP) jako efekt prewencji pierwotnej w grupie kobiet w okresie postmenopauzalnym, bez jawnej miażdżycy tętnic.