

**О. С. Капустинська**Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Стан андрогенного забезпечення у хворих на стабільну стенокардію в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та його зміни під впливом лікування статинами

**Вступ.** Призначення гіполіпідемічних засобів є одним із найважливіших аспектів лікування хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС). Статини – основний клас препаратів у лікуванні дисліпідемій – продемонстрували високу ефективність у зниженні загального холестерину та прогностично значущого холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Дослідження показали зниження кількості основних ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ) (інфаркту, інсульту, загальної та серцевої смертності) більш ніж на 25,0–40,0 % [1, 4, 8].

Природа виникнення всіх ССЗ мультифакторна. Деякі чинники ризику (куріння, недостатня фізична активність, нераціональне харчування, ожиріння та, зокрема, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, дисліпідемія) можуть бути модифіковані. Водночас існують чинники ризику (вік, чоловіча стать, спадковість), які не модифікуються [1].

Упродовж тривалого часу сформувалася загальноприйнята традиційна точка зору, згідно з якою естрогени володіють кардіопротекторною дією стосовно серцево-судинної системи, а андрогени – радше негативною [3, 7]. Ця гіпотеза підтверджена в декількох спостереженнях. Зокрема, у хлопчиків у пубертатний період під час масивного синтезу андрогенів і в юнаків зі затримкою пубертату в разі лікування ефірами тестостерону виявлено проатерогенне зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності; у жінок із гірсутизмом у крові переважають атерогенні фракції ліпопротеїдів. У спортсменів, які тривалий час вживають анаболічні гормони, задокументовано передчасне виникнення ССЗ [2, 3]. Натомість ще в 40-х роках минулого століття з'явилися перші повідомлення про позитивний вплив екзогенного тестостерону на перебіг стенокардії у чоловіків, зменшення проявів симптомів захворювання, підвищення толерантності до навантажень і суб'єктивне покращення стану за лікування тестостероном [2, 3, 5, 9].

Оскільки холестерин є субстратом для синтезу статевих гормонів, включаючи тестостерон, можна очікувати зміни андрогенної забезпеченості у пацієнтів, які приймають статини. Водночас вплив статинів на андрогенну забезпеченість хворих на ІХС досліджували вибірково, переважно в осіб чоловічої статі. Зокрема, опубліковані поодинокі повідомлення про зниження рівня загального тестостерону (ЗТ) у чоловіків, які приймають статини [6, 10].

**Мета дослідження.** Дослідити стан андрогенного забезпечення у хворих на стабільну стенокардію (СС) у поєднанні з ЦД 2-го типу та його зміни під впливом лікування статинами.

**Матеріал і методи дослідження.** Відібрано 120 хворих на СС у поєднанні з ЦД 2-го типу, які перебували на лікуванні у кардіологічному та терапевтичному відділеннях Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Серед хворих на СС у поєднанні з ЦД 2-го типу було 53 (44,17 %) чоловіки і 67 (55,83 %) жінок. Середній вік хворих становив  $60,10 \pm 0,78$  року ( $57,85 \pm 1,12$  року – чоловіків і  $61,88 \pm 1,03$  – жінок).

Діагностику СС проводили відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів щодо ведення пацієнтів зі стабільною ІХС (2013), ЦД 2-го типу – рекомендацій, запропонованих European Diabetes Policy Group та ВООЗ (2011). У дослідження не включили хворих із гострими чи хронічними запальними процесами та онкологічними захворюваннями репродуктивної системи, а також тих, що приймали замісне гормональне лікування, і тих, яким призначали анаболічні препарати, глюкокортикостероїди, антидепресанти, транквілізатори, тiazидні діуретики, хворих на аденому гіпофіза, із синдромом Іценко – Ку-

шинга, гіперпролактинемією, цукровим діабетом 1-го типу, захворюваннями щитоподібної залози в анамнезі, гепатитами, цирозом печінки, важкою нирковою та печінковою недостатністю.

Контрольну групу сформували з 30 практично здорових осіб (16 (53,33 %) чоловіків і 14 (46,67 %) жінок), середній вік яких становив  $61,37 \pm 1,53$  року (відповідно  $58,56 \pm 2,11$  і  $64,57 \pm 1,97$  року для чоловіків і жінок). Основна та контрольні групи були зіставні за віком і статтю ( $p > 0,05$ ).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та лікування СС, 64 хворі (28 чоловіків і 36 жінок) отримували гіполіпідемічне лікування: 24 – аторвастатин, 25 – симвастатин, 15 – розувастатин. Хворим на ЦД у поєднанні з ІХС лікування статинами призначали незалежно від рівня загального холестерину та ХС ЛПНЩ, орієнтуючись на досягнення цільового рівня показника  $< 1,8-2,0$  ммоль/л для ХС ЛПНЩ.

Хворих на СС у поєднанні з ЦД 2-го типу поділено на дві підгрупи за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за дозою статинів. До першої підгрупи ввійшло 43 пацієнти, які отримували стандартні дози статинів, до другої – 21 хворий, яким, щоб досягти лікувального ефекту, призначали високі дози статинів (понад 40 мг аторвастатину або 20 мг симвастатину, або 20 мг розувастатину).

З метою вивчення андрогенного дисбалансу визначали рівні ЗТ, тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ) у плазмі крові методом імуноферментного аналізу з DRG (США). Індекс вільних андрогенів (ІВА) обчислювали на основі показників концентрації ЗТ і ТЕЗГ, виміряних у наномолях на літр:  $ІВА = ЗТ \cdot 100 / ТЕЗГ$ .

Статистичний аналіз матеріалів проводили методом варіаційної статистики за допомогою програми XLStat 2006. Для перевірки гіпотези про відмінність між середніми значеннями використовували параметричний критерій Стьюдента та непараметричний U-критерій Вілкоксона – Манна – Вітні. Аналіз результатів до і після лікування здійснювали на основі t-критерію Стьюдента для залежних вибірок (за нормального розподілу варіант) і критерію Вілкоксона (за розподілу варіант не за нормальним законом) через три місяці після лікування.

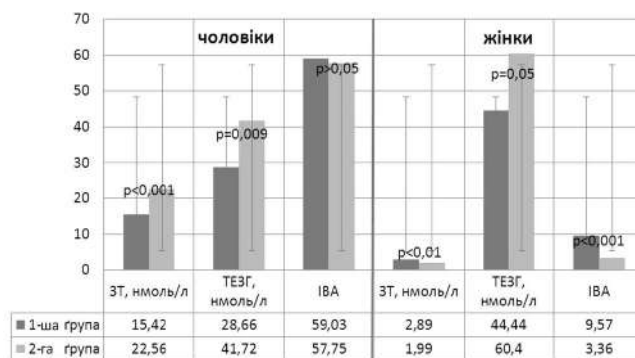
**Результати дослідження та їх обговорення.** Показники андрогенної функції у хворих на СС у поєднанні з ЦД 2-го типу представлені на рисунку.

Середній рівень ЗТ у чоловіків, хворих на СС у поєднанні з ЦД 2-го типу, був суттєво зниженим і становив  $15,42 \pm 0,77$  нмоль/л проти  $22,56 \pm 1,04$  нмоль/л у пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,001$ ). У жінок, хворих на СС та ЦД 2-го типу, констатовано підвищення ЗТ ( $2,89 \pm 0,12$  нмоль/л;  $p < 0,01$ ).

Як у чоловіків, так і у жінок основної групи показник ТЕЗГ знизився порівняно з пацієнтами контрольної групи –  $28,66 \pm 1,32$  нмоль/л у чоловіків ( $p = 0,009$ ) і  $44,44 \pm 3,07$  нмоль/л у жінок ( $p = 0,05$ ).

Суттєво підвищився рівень ІВА –  $6,32(1,96; 14,36)$  % у жінок з діабетом порівняно з показником  $3,36 \pm$

$0,49$  % у пацієнок контрольної групи ( $p < 0,001$ ), тоді як у чоловіків основної групи рівень ІВА суттєво не відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи ( $p > 0,05$ ).



Показники загального тестостерону, тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну та індексу вільних андрогенів у хворих на стабільну стенокардію в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу ( $M \pm m$ ).

Зміни андрогенної забезпеченості залежно від дози статинів відображені в таблиці.

**Динаміка показників тестостерону, тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну та індексу вільних андрогенів у хворих на стабільну стенокардію в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу залежно від дози статинів**

Показник	Високі дози статинів (n = 21)				Стандартні дози статинів (n = 43)			
	чол. (n = 7)		жін. (n = 14)		чол. (n = 21)		жін. (n = 22)	
	до	після	до	після	до	після	до	після
ЗТ, нмоль/л	20,57 ± 2,30	19,83 ± 2,16*	3,19 ± 0,27	2,98 ± 0,25*	14,47 ± 1,17	14,80 ± 1,14	2,88 ± 0,23	2,96 ± 0,19
ТЕЗГ, нмоль/л	32,43 ± 3,62	34,00 ± 4,04	47,14 ± 7,15	48,52 ± 6,40	28,68 ± 2,23	28,10 ± 2,04	41,06 ± 5,91	42,25 ± 4,70
ІВА	67,97 ± 8,30	62,90 ± 7,79*	9,18 ± 1,54	7,50 ± 0,99*	55,88 ± 5,37	57,24 ± 5,15	12,41 ± 4,03	9,06 ± 1,34

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$  – достовірність різниці показників порівняно з показниками до лікування.

У хворих, які отримували стандартні дози статинів, істотного впливу на показники андрогенної забезпеченості не виявлено ( $p > 0,05$ ), тоді як у хворих на СС у поєднанні з ЦД 2-го типу після лікування високими дозами статинів рівень ЗТ знизився на 3,6 % ( $p < 0,05$ ) у чоловіків і на 6,6 % ( $p < 0,05$ ) у жінок. Показник ТЕЗГ істотно не змінився ( $p > 0,05$ ). Середній рівень ІВА у чоловіків і жінок знизився відповідно на 7,6 ( $p < 0,05$ ) і 18,0 % ( $p < 0,05$ ). Отже, вплив статинів на показники андрогенної забезпеченості був дозозалежним.

**Висновки.** У чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, СС перебігає зі зниженням рівня ЗТ. Застосування високих доз статинів у них поглиблює андрогенодефіцит (знижує показники ЗТ та ІВА). У жінок, хворих на діабет, СС супроводжується підвищенням ЗТ та ІВА. Призначення статинів пацієнткам, хворим на ЦД 2-го типу в поєднанні зі СС, коригує андрогенний дисбаланс – знижує рівень ЗТ та ІВА.

## Список літератури

1. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування: метод. рекомендації Асоціації кардіологів України. – К., 2011. – 48 с.
2. Кравченко А. Я. Андрогенный статус мужчин, страдающих ИБС и артериальной гипертензией / А. Я. Кравченко, В. М. Провоторов, И. А. Терновых // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 45–50.
3. Кравченко А. Я. Приобретенный андрогенодефицит и ишемическая болезнь сердца / А. Я. Кравченко, В. М. Провоторов // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86, № 4. – С. 4–7.
4. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії: метод. рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. – К., 2008. – 63 с.
5. Almeida O. P. Low free testosterone concentration as a potentially treatable cause of depressive symptoms in older men / O. P. Almeida // Arch. General Psychiatry. – 2008. – N 65. – P. 283–289.
6. Effects of high-dose simvastatin on adrenal and gonadal steroidogenesis in men with hypercholesterolemia / A. S. Dobs, H. Schrott, M. H. Davidson [et al.] // Metabolism. – 2010. – Vol. 49. – P. 1234–1238.
7. Gender differences in cardiovascular disease / R. Perez-Lopez, L. Larrad-Mur, A. Kallen [et al.] // Hormon. Biochem. Influen. Reprod. Scien. – 2010. – Vol. 17, N 6. – P. 511–531.
8. Gotto A. M. Recent clinical studies of the effects of lipid-modifying therapies / M. Gotto, J. E. Moon // Amer. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110. – P.15A–26A.
9. Grath M. Androgen therapy and atherosclerotic cardiovascular disease / M. Grath, L. Robb, A. Heather // J. Vasc. Health Risk Management. – 2008. – Vol. 4, N 1. – P. 11–21.
10. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. M. Schooling, Shiu Lun Au Yeung, Guy Freeman [et al.] // MC Med. – 2013. – Vol. 10. – P. 1186.

Стаття надійшла до редакції журналу 3 березня 2015 р.

## Стан андрогенного забезпечення у хворих на стабільну стенокардію в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та його зміни під впливом лікування статинами

О. С. Капустинська

Проаналізовано вплив лікування статинами на показники андрогенної забезпеченості 120 хворих на стабільну стенокардію в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на основі визначення показників загального тестостерону, тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну та індексу вільних андрогенів. З'ясовано, що середній рівень загального тестостерону в чоловіків, хворих на стенокардію та цукровий діабет, був суттєво зниженим ( $p < 0,001$ ). У жінок досліджуваної групи виявлено підвищення як загального тестостерону ( $p < 0,01$ ), так і індексу вільних андрогенів ( $p < 0,001$ ). Вплив лікування статинами на показники андрогенної забезпеченості був дозозалежним. На тлі приймання високих доз статинів середній рівень загального тестостерону та індексу вільних андрогенів знижувався і в чоловіків, і у жінок ( $p < 0,05$ ). У хворих, які отримували стандартні дози статинів, істотного впливу на показники андрогенної забезпеченості не зафіксовано ( $p > 0,05$ ).

**Ключові слова:** стабільна стенокардія, цукровий діабет 2-го типу, андрогени, статини.

## The Influence of Performance Therapy with Statins on Androgen Balance in Patients with Stable Angina in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus

О. Капустинська

The present paper analyzes the influence of the HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on androgen balance in 120 patients with stable angina (SA) combined with the diabetes mellitus (DM). It demonstrates the definition of the levels of total testosterone (TT), testosterone-estradiol binding globulin (TEBG) in plasma and free androgen index calculation (FAI) =  $TT \cdot 100 / TEBG$ . Was studied the androgen imbalance and established that an average TT in men with SA in conjunction with type 2 diabetes was significantly reduced. It was determined that in women with SA and type 2 diabetes were increase both statins and FAI. In both men and women in the main group was established a decrease of TEBG in comparison with the control patients ( $p = 0,009$  for men and  $p = 0,05$  for women). The effect of the treatment with statins on the androgenic provision indicators was dose-dependent. Both men and women receiving high-dose statins showed a reduction in the average level of TT and FAI. In patients treated with statins in standard doses a significant impact on the androgenic provision indicators was not found ( $p > 0,05$ ).

**Keywords:** stable angina, type 2 diabetes, statins, androgens.