

Современная комбинированная гормональная терапия у женщин в ранней постменопаузе

Мычка В. Б.^{1*}, Кириллова М. Ю.¹, Кузнецова И. В.², Войченко Н. А.³, Федорович А. А.¹, Балахонова Т. В.¹, Прохорова Ю. В.⁴, Вышиванюк В. А.⁴

¹НИИ кардиологии им. А. А. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России. Москва, Россия; ²ГБОУ ДМО «Российская медицинская академия последипломного образования». Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздравсоцразвития России. Москва, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Изучить эффекты применения комбинации эстрадиола с дроспиреноном (ДРСП) для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на кардиометаболические риски и субклиническое поражение сосудов у женщин в ранней постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы 84 пациентки в ранней постменопаузе, которые были разделены на две группы: группа женщин, которым по показаниям при согласии после стандартного обследования гинекологом назначалась ЗГТ, содержащая 1 мг 17 β-эстрадиола и 2 мг ДРСП (Анжелик). Вторую группу составили женщины, не принимающие ЗГТ. Определялись метаболические параметры, висцеральное ожирение (ВО), суточный профиль АД, степень выраженности вегетативных расстройств, толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА), артериальная жесткость и состояние микроциркуляции (МЦ) исходно и через 12 мес. наблюдения.

Результаты. ЗГТ обладает вегетокорректирующими эффектами, положительно влияет на липидный обмен, ТКИМ ОСА, артериальную жесткость, уменьшает выраженность ВО, обладает слабо выраженным антигипертензивным эффектом, а также увеличивает дилататорный резерв МЦ русла у пациенток в постменопаузе.

Заключение. Низкодозированная комбинированная, гормональная терапия, содержащая ДРСП, может рассматриваться у определенной группы женщин в ранней постменопаузе при дифференцированном подходе к назначению.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, постменопауза, заместительная гормональная терапия, дроспиренон.

Поступила 05/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 42-51

Modern combined hormonal therapy in early postmenopause women

Mychka V. B.^{1*}, Kirillova M. Yu.¹, Kuznetsova I. V.², Voychenko N. A.³, Fedorovich A. A.¹, Balakhonova T. V.¹, Prokhorova Yu. V.⁴, Vyshivanyuk V. A.⁴

¹A. L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Post-diploma Education. Moscow, Russia; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia. ⁴Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Aim. To study the effects of hormone replacement therapy (HRT) with a combination of estradiol and drospirenone on cardiometabolic risk levels and subclinical vascular pathology among women in early postmenopause.

Material and methods. In total, 84 women in early postmenopause, who had given informed consent and underwent a standard examination, were divided into two groups: Group I (with gynaecologist-confirmed indications for HRT with Angeliq (1 mg 17 β-estradiol and 2 mg drospirenone)) and Group II (no HRT). All participants underwent the assessment of metabolic parameters, visceral obesity, intima-media thickness (IMT) of common carotid arteries (CCA), arterial stiffness, and microcirculation (MC) status at baseline and 12 months later.

Results. HRT demonstrated beneficial effects on autonomic regulation, lipid metabolism, CCA IMT, and arterial stiffness. It was also associated with a reduction in visceral obesity, some antihypertensive effect, and an increase in the MC dilatation reserve in postmenopausal women.

Conclusion. Low-dose combined hormone therapy with drospirenone and estradiol could be recommended to a specific clinical group of women in early postmenopause.

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, cardiovascular disease, postmenopause, hormone replacement therapy, drospirenone.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 42-51

В 2012г на Всемирном конгрессе кардиологов среди приоритетных направлений в целях снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) особое внимание было уделено женскому здоровью. Известно, что существуют гендерные

сердечно-сосудистые факторы риска (ФР). Впервые это нашло отражение в 2011г в пересмотре рекомендаций по профилактике ССЗ у женщин Американской ассоциации сердца, где помимо традиционных ФР, эксперты отдельно выделили такие особые состояния,

©Коллектив авторов, 2012

E-mail: victoria-mychka@yandex.ru

Тел.: +7(495) 414 66 96

[Мычка В. Б.¹ (*контактное лицо) – в.н.с. отдела системных гипертензий, Кириллова М. Ю.¹ – аспирант отдела, Кузнецова И. В.² – профессор кафедры акушерства и гинекологии, Войченко Н. А.³ – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, Федорович А. А.¹ – с.н.с. отдела новых методов исследования, Балахонова Т. В.¹ – профессор отдела новых методов диагностики, Прохорова Ю. В.⁴ – аспирант кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи, Вышиванюк В. А.⁴ – аспирант кафедры госпитальной терапевтической стоматологии, пародонтологии и гериатрической стоматологии].

как преэклампсия в анамнезе, гестационный сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ), вызванная беременностью. Известно, что они могут быть ранними индикаторами сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин [1].

Манифестация ССЗ у женщин начинается позже в среднем на 10-12 лет, чем у мужчин, в основе чего, согласно современным представлениям, ключевая роль принадлежит угасанию функции яичников. Международным научным сообществом активно изучаются изменения, происходящие в организме женщины в течение жизни. На основании имеющихся данных в феврале 2012г STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) представила новые критерии оценки репродуктивного периода и выделение ранней постменопаузы для лучшего понимания врачами взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и определение возможности и необходимости своевременного вмешательства [2].

В настоящее время в России численность женщин в переходном возрасте составляет 41% (~ 39 млн.) и, по прогнозам демографов, к 2015г 46% будут в возрасте 45-65 лет [3]. Согласно данным Росстата по итогам переписи населения в 2010г число женщин в общей численности населения в Российской Федерации (РФ) составляет 53,8%, средний возраст женщин – 41,4 года. Отмечено, что увеличивается число женщин старше трудоспособного возраста и составляет 71,8% женщин в общей численности населения РФ, а трудоспособного – 48,6% женщин. По оценкам экспертов ожидаемая средняя продолжительность жизни женщин составит 74,7 лет, причем, согласно статистическим данным, > 1/3 жизни женщины приходится на период пери- и постменопаузы.

Гормональные изменения, происходящие в организме женщины при преждевременной (прекращение менструаций до 40 лет), ранней (стойкое прекращение менструации в 40-45 лет) и естественной менопаузе не только ухудшают качество жизни (КЖ) женщины, но и могут уменьшить ее продолжительность. Специфическими проявлениями в период климактерия могут стать вазомоторная нестабильность, психологические, психосоматические расстройства и урогенитальные симптомы, появление которых заставляет многих женщин обращаться за медицинской помощью, но многие из них не подозревают о долгосрочных последствиях дефицита эстрогенов, к которым в первую очередь относятся ССЗ и остеопороз. Таким образом, многие женщины в постменопаузе уже имеют латентные признаки этих заболеваний и нередко такие серьезные осложнения, как инфаркт миокарда (ИМ) или переломы вследствие остеопороза, возникают до первого обращения к гинекологу с вазомоторными жалобами.

У многих женщин уже в менопаузальном периоде начинают развиваться взаимосвязанные сосудистые и метаболические изменения, такие как повышение массы тела (МТ), нарушение липидного и углеводного обменов, а также эндотелиальная дисфункция (ЭД) [4]. Связанное с наступлением менопаузы изменение пропорций тела по типу андройдного ожирения способствует повышению резистентности к инсулину (ИР) на периферии наряду с повышением уровня артериального давления (АД) и ухудшением липидного профиля. Прослеживается четкая взаимосвязь между длительностью постменопаузы и уровнем АД, поскольку параллельно с изменением гормонального статуса происходит увеличение симпатического тонуса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение чувствительности к соли у женщин. С клинической точки зрения отсутствие контроля над высоким уровнем АД является одним из самых важных сердечно-сосудистых ФР у женщин в постменопаузе, т.к. в 4 раза повышается риск развития ССЗ по сравнению с лицами того же возраста с нормальным уровнем АД. Недавно опубликованные результаты крупного популяционного исследования еще раз подтверждают важность снижения АД у женщин для сокращения ССР по сравнению с мужчинами [5].

В последние годы в ряде работ получены интересные результаты, свидетельствующие о том, что относительно молодые и здоровые женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами отличаются от тех женщин, у которых эти проявления отсутствуют. Наблюдение за период 1995–2000 гг. когорты женщин (n=10 787) в возрасте 46-64 года в Швеции и Дании выявили, что вазомоторные проявления коррелировали с повышением риска ССЗ после корректировки с величиной индекса МТ (ИМТ), уровнем холестерина (ХС) и АГ по сравнению с теми, у кого эти симптомы отсутствовали [6]. В исследовании SWAN (Study Women's Health Across the Nation) у женщин с приливами с большей вероятностью выявлялись такие латентные нарушения, как ЭД или кальцификация аорты, по сравнению с женщинами без приливов [7]. Женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами демонстрировали более высокий уровень систолического АД (САД) не только в дневное время, но также и во время ночного сна по сравнению со сверстницами без симптомов. Показано, что у женщин с менопаузальными проявлениями наблюдается более низкий уровень антиокислительной активности в плазме, а именно, уменьшение концентрации сульфгидрильных групп и более высокие значения липопероксидов, чем у женщин без приливов. Таким образом, приливы у женщин в постменопаузе коррелируют с наличием окислительного процесса, в свою очередь, связанного с повышением риска ССЗ.

С учетом индивидуального профиля рисков, по-видимому, наличие выраженных приливов является индикатором латентно протекающих ССЗ и способствует значительно более высокому риску неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе. Этот факт может служить объяснением отрицательного влияния или отсутствия какого-либо эффекта заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на ССЗ в тех исследованиях, где терапия была назначена, в основном, бессимптомным пожилым женщинам, в то время как результаты были положительными – значимое снижение числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в наблюдательных исследованиях, где ЗГТ принимали здоровые женщины в переходный периоде по поводу вазомоторных симптомов.

Эстрогены оказывают разностороннее действие на сердечно-сосудистую систему. Отрицательные эффекты связывают с увеличением уровня триглицеридов (ТГ) и повышением С-реактивного белка (СРБ). Положительное влияние на липидный профиль выражается в снижении уровня общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), липопротеина (а) [ЛП(а)] и аполипротеина, повышения уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Со стороны функции эндотелия сосудов эстрогены вызывают подавление апоптоза и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) стенки сосуда в ответ на ее повреждение; оказывают противовоспалительное и антиокислительное действия; увеличивают продукцию простациклина и оксида азота (NO); блокируют кальциевые каналы. Эстрогены уменьшают содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови, принимают непосредственное участие в регуляции активности симпатической нервной системы (СНС); они способны увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность к нему. Описано прямое действие эстрогенов на сердце посредством эстрогеновых рецепторов (ЭР), два из которых известны как ЭР- α и ЭР- β . [8]. В настоящее время известно, что эффективность воздействия эстрогенов на сосуды зависит от исходного состояния сосудистой стенки, а также наличия и выраженности атеросклеротического процесса. Экспрессия рецепторов эстрогенов уменьшена в атеросклеротических бляшках (АБ), что ведет к снижению или отсутствию их влияния на пораженные атеросклеротические артерии. Более того, эффекты воздействия эстрогенов посредством матрикс-металлопротеиназ [9] могут различаться в зависимости от исходного состояния сосудов: в неповрежденных артериях может не возникать неблагоприятных последствий, в то время как в артерии, пораженной атеросклерозом, повышается риск возникновения надрыва и разрыва фиброзной покрышки АБ.

При комбинированной ЗГТ в состав назначаемого препарата входят прогестагены, необходимые для профилактики гиперплазии эндометрия, которые могут ослаблять или нивелировать благоприятные эффекты эстрогенов. Важно отметить, что именно гестагенный компонент обеспечивает класс-зависимый эффект и оказывает большее влияние на метаболические и сердечно-сосудистые эффекты [10]. Недавние исследования показывают, что идеальные фармакологические свойства прогестина должны как можно больше соответствовать свойствам прогестерона [11]. Гормон желтого тела прогестерон снижает тонус артериол, пролиферацию ГМК коронарных артерий (КА), блокирует медленные кальциевые каналы. В почках прогестерон уменьшает реабсорбцию ионов натрия. Он оказывает позитивное влияние на липидный обмен, снижает уровни ТГ и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Участвуя в регуляции свертывающей системы крови, прогестерон снижает уровень антитромбина III и концентрацию фактора VIII. Наиболее близок к прогестерону по его свойствам дроспиренон (ДРСП) – производное спиронолактона, который обладает гестагенным, антигонадотропным, антиандрогенным и антиминералкортикоидным действиями. Результаты расчетов показывают, что ДРСП характеризуется относительно слабым сродством к прогестероновым рецепторам, но он также взаимодействует с другими типами стероидных рецепторов, приводя к соответствующим эффектам. Важным свойством ДРСП является его способность взаимодействия с PPAR γ рецепторами адипоцитов висцерального жира таким образом, что, воздействуя на висцеральную жировую ткань и дифференцировку адипоцитов, препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен.

Несмотря на имеющиеся данные в литературе, многие вопросы, касающиеся влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, остаются невыясненными. По данным Фремингемского исследования было выявлено, что число сердечно-сосудистых осложнений в период постменопаузы увеличилось в 2,6 раза в сравнении с пременопаузой [12]. Риск развития ССЗ, связанных с наступлением хирургической менопаузы, увеличился в 2,7 раза по сравнению с периодом пременопаузы у женщин того же возраста ($p < 0,01$) и был в 2,2 раза выше, чем у женщин с естественной менопаузой. Применение ЗГТ в этом периоде, возможно, предоставит дополнительные преимущества при влиянии на риск ССО. Так как современные препараты для ЗГТ отличаются по содержанию эстрогенов и прогестинового компонента, то требуется дальнейшее изучение их влияния на сердечно-сосудистую систему.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациенток в постменопаузе.

	I гр прием ЗГТ (1мг 17β-эстрадиола и 2 мг ДРСП)	ГК, без ЗГТ
Количество	44	40
Возраст, лет	50,5±4,7	52,8±4,3
Возраст наступления менопаузы, лет	47,0±5,4	48,5±5,4
Длительность менопаузы, лет	3 (1-4)	3 (1-6)
Семейный анамнез ССЗ, %	40(90,9%)	33(82,5%)
САД, мм рт.ст.	124±16,8	123±13,4
ДАД, мм рт.ст.	78,2±10,8	78,7±9,4
АГ, %:	16(36,4%)	15(37,5%)
АГ 1 ст, %	13	9
АГ 2 ст, %	3	6
ИМТ, кг/м ²	28,0±4,9	29,3±5,9
Курение, %	34(77,3%)	31(77,5%)
ОХС, ммоль/л	6,1±0,9	5,9±1,2
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±0,8	3,7±1,0
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6±0,4	1,5±0,3
ТГ, ммоль/л	1,1(0,8-1,5)	1,3(1,1-1,8)
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,8	5,3±0,7

В последнее время представляют интерес исследование влияния ЗГТ на состояние микроциркуляции (МЦ) и сосудистой стенки у женщин. Для оценки параметров МЦ в представленном исследовании применялся метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). В 2011г рабочей группой по периферической циркуляции Европейского общества кардиологов (ЕОК) этот метод был включен в перечень рекомендованных методов для оценки функции эндотелия [13]. Для оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия используется проба с ионофорезом ацетилхолина [14] и локальная тепловая проба [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ЗГТ, содержащей низкодозированный эстроген и ДРСП на вегетативные расстройства, висцеральное ожирение, суточный профиль (СП) АД, липидный и углеводный обмены, толщину комплекса интима-медия (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА), артериальную жесткость и параметры МЦ у женщин в ранней постменопаузе.

Материал и методы

Обследованы 84 женщины с диагностированным отсутствием менструальной функции в сочетании с климактерическим синдромом (КС): естественная менопауза (n=65), хирургическая менопауза (n=19); преждевременная менопауза (n=6) и ранняя менопауза (n=11)). Средний возраст пациенток составил 51,6±4,6 года. Средняя продолжительность менопаузы – 3,8±3,3 года. Женщины наблюдались в течение 12 мес. Критериями включения для женщин в постменопаузе были:

- возраст 40-61 год,
- длительность менопаузы не > 5 лет,
- дефицит эстрогенов, подтвержденный повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 30МЕ/л,

- жалобы пациенток, представленные симптомо-комплексом дефицита эстрогенов,
- согласие женщин на ЗГТ,
- отсутствие противопоказаний для ЗГТ.

Критерии исключения:

- ИБС: инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия;
- нарушения ритма сердца (частая экстрасистолия, мерцательная аритмия);
- инсульт любой этиологии в анамнезе;
- АГ 3 степени, АГ эндокринного генеза;
- реноваскулярная и почечно-паренхиматозная АГ;
- злокачественная и рефрактерная АГ;
- венозные и артериальные тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе;
- наличие тромбогенных мутаций;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз злокачественного образования;
- сахарный диабет 1 и 2 типов (СД-1 и СД-2);
- нарушение функции почек и заболевания печени;
- кровотечения из половых путей неясной этиологии;
- прием гормональных препаратов в течение 6 мес. до начала исследования.

До начала исследования было получено информированное согласие женщин.

Для комплексной оценки изменений в психоэмоциональной сфере, оценки состояния сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции, обследованные женщины были распределены на две группы (гр), сопоставимых по всем исследуемым параметрам. В I гр вошли 44 женщины в постменопаузе, предъявляющие урогенитальные, вазомоторные, психоэмоциональные жалобы, желающие принимать ЗГТ и не имеющие противопоказаний к ней; средний возраст пациенток составил 50,5±4,7года. ЗГТ

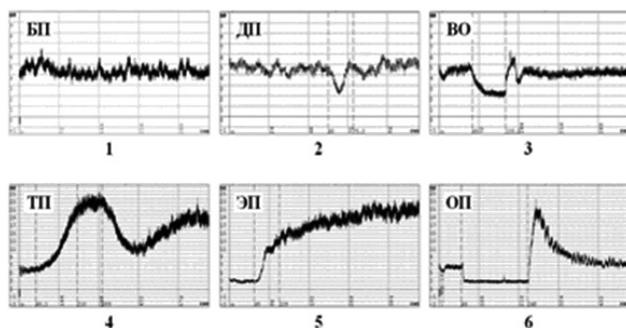


Рис. 1 ЛДФ: 1) базальная перфузия (БП); 2) дыхательная проба (ДП); 3) проба с венозной окклюзией (ВО); 4) тепловая проба (ТП); 5) электростимуляционная проба (ЭП); 6) проба с артериальной окклюзией (ОП).

в данной гр проводилась препаратом Анжелик (БАЙЕР ШЕРИНГ ФАРМА АГ, Германия), который представляет собой комбинацию 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг ДРСП. Схема приема: по 1 таблетке ежедневно в непрерывном режиме. В Ia гр контроля (ГК) вошли 40 пациенток, не пожелавшие принимать ЗГТ, средний возраст которых составил $52,8 \pm 4,3$ года (таблица 1).

Все наблюдаемые женщины имели соответствующие жалобы, обусловленные дефицитом эстрогенов. Среди жалоб преобладали приливы жара (90%), потливость (65%), головные боли напряжения (50%), перебои в работе сердца, гипервентиляционный синдром (35%), гастроинтестинальный дискомфорт. Отмечались психоэмоциональные нарушения в виде снижения фона настроения, раздражительности, выраженной слабости, немотивированной тревоги в той или иной степени. Астенические жалобы и нарушенный сон беспокоили 70% больных.

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование с определением антропометрических параметров. Лабораторные исследования включали изучение липидного спектра, уровня глюкозы, проведение теста на толерантность к глюкозе (ТТГ) *per os*, гормональный анализ крови; исследовалась гемостазиограмма. При гинекологическом обследовании брали мазок на онкоцитологию с шейки матки, выполняли маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Проводили клиническое измерение АД, регистрировалась ЭКГ, изучались показатели суточного мониторинга АД (СМАД). Исходно и через 12 мес. всем женщинам проводилось анкетирование при изучении модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Исследовались ТКМ ОСА на аппарате Philips iU-22 (9МГц), параметры артериальной жесткости с использованием прибора Vasera VS 1000 (Fukuda Denshi, Япония). Исследование МЦ выполняли методом ЛДФ в положении лежа на спине после 15-минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении $23 \pm 1^\circ\text{C}$ в области наружной поверхности правого предплечья при помощи одноканального лазерного анализатора кровотока ЛАКК-02 в видимой красной области спектра (длина волны 630 нм) и блока ЛАКК-ТЕСТ (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Прибор позволяет оценивать параметры перфузии в $\approx 1,0 \text{ мм}^3$ кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области

исследования на уровне $+32^\circ\text{C}$. ЛДФ выполняли в следующем объеме и последовательности (рисунок 1):

- базальная перфузия (БП);
- дыхательная констрикторная проба (ДП);
- констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО);
- тепловая дилататорная проба (ТП);
- электростимуляционная дилататорная проба (ЭП);
- дилататорная проба с артериальной окклюзией (ОП).

Параметры БП оценивали на протяжении 6 мин. Для оценки состояния механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления адаптационных резервов и скрытых нарушений в системе МЦ выполняли сначала констрикторные, а затем дилататорные функциональные пробы. Степень снижения перфузии ($\Delta M \downarrow$) при констрикторных пробах (ДП и ВО) рассчитывали по формуле:

$$\Delta M = (M_{\text{баз}} - M_{\text{мин}}) / M_{\text{баз}} \times 100\%,$$

где $M_{\text{баз}}$ – средний уровень перфузии до констрикторного стимула, $M_{\text{мин}}$ – минимальный уровень перфузии при выполнении пробы.

Прирост перфузии ($\Delta M \uparrow$) при дилататорных пробах (ТП, ЭП, ОП) рассчитывали по формуле:

$$\Delta M = M_{\text{макс}} / M_{\text{баз}} \times 100\%,$$

где $M_{\text{баз}}$ – средний уровень перфузии до применения дилататорного стимула, $M_{\text{макс}}$ – максимальный уровень перфузии, который рассчитывали на протяжении 3-5 кардиоциклов на высоте дилататорной реакции. Общая продолжительность комплексной оценки функционального состояния системы МЦ, включая период адаптации, составляла 65-70 мин.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «StatSoftIns.» (США) Statistica6,0 для MicrosoftWindows. Все показатели проверяли на соответствие нормальному распределению. Использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде средней арифметической значения и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$), в виде медианы, или в виде процента от анализируемой группы. Сравнение групп по количественным и порядковым признакам проводилось непараметрическим методом с использованием критерия Манна-Уитни. Сравнение результатов лечения внутри групп проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Тяжесть КС оценивали при помощи анкетирования с использованием ММИ в баллах, симптомокомплексы которого оценивались по отдельности. При анализе данных не было выявлено достоверных различий между гр по изучаемым симптомокомплексам КС. В I гр женщин в постменопаузе, принимавших Анжелик, через 12 мес. наблюдалось значимое уменьшение нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных

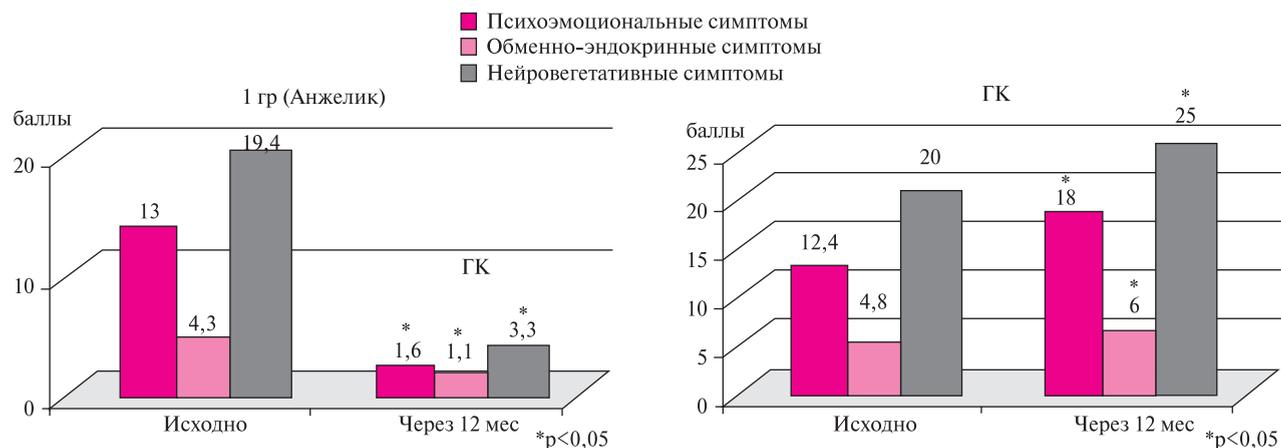


Рис. 2 Динамика ММИ исходно и через 12 мес.

нарушений. Средний балл нейровегетативных нарушений через 12 мес. снизился с $19,4 \pm 0,4$ до $3,3 \pm 0,5$ баллов, обменно-эндокринных нарушений в среднем уменьшился с $4,3 \pm 0,4$ до $1,1 \pm 0,2$ балла, психоэмоциональных нарушений в среднем снизился с $13,0 \pm 0,6$ до $1,6 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$). В ГК, не принимавших ЗГТ, через 12 мес. средний балл нейровегетативных нарушений значительно повысился с $20,0 \pm 0,5$ баллов до $25,0 \pm 0,5$ баллов, средний балл обменно-эндокринных нарушений — с $4,8 \pm 0,5$ баллов до $6,0 \pm 0,5$ баллов, средний балл психоэмоциональных нарушений через 12 мес. увеличился с $12,4 \pm 0,5$ баллов до $18,0 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). Таким образом, через год наблюдения выраженность всех симптомов в ГК значительно увеличилась (рисунок 2).

Через 12 мес. в I гр на фоне приема Анжелика не отмечалось значимых изменений у пациенток с нормальным уровнем АД. Уровень клинического САД составил в среднем $124,6 \pm 16,8$ мм рт.ст. до начала исследования и $119,1 \pm 12,3$ мм рт.ст. через 12 мес. наблюдения, уровень клинического диастолического АД (ДАД) составил в среднем $78,2 \pm 10,8$ мм рт.ст. и $73,4 \pm 6,9$ мм рт.ст., соответственно. В ГК отмечалось статистически значимое повышение клинического АД, но в пределах нормальных значений: САД повысилось в среднем со $123,4 \pm 13,4$ мм рт.ст. до $133,9 \pm 12,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД — в среднем с $78,9 \pm 9,4$ мм рт.ст. до $85,7 \pm 10,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). По данным СМАД в I гр, принимавших 1 мг эстрадиола и 2 мг ДРСП, не выявлено достоверных изменений показателей СМАД. В ГК достоверно увеличились максимальные и средние показатели САД со $142,4 \pm 16,4$ мм рт.ст. до $153,1 \pm 18,0$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), и со $117,9 \pm 12,3$ до $124,4 \pm 13,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) соответственно, среднее максимальное и среднее АД, вариабельность (Var) ДАД и пульсовое АД (ПАД), но в пределах нормальных значений. Профиль АД (степень ночного снижения САД и ДАД) статистически значимо не изменялся.

При применении частотного непараметрического анализа было выявлено, что исходно 15 (34%) женщин в I гр и 11 (28%) женщин в ГК имели

высокое нормальное АД, через 12 мес. это соотношение изменилось: только у 6 (14%) осталось высокое нормальное АД, а в ГК уже регистрировалось у 25 (63%) женщин ($p < 0,0001$). Таким образом, в I гр частота зарегистрированного высокого нормального АД снизилась с 34% до 14%, а ГК повысилась с 28% до 63%, соответственно, через 12 мес.

В настоящем исследовании в I гр женщин наблюдалась положительная динамика в виде умеренного снижения уровня АД у больных АГ 1-2 степеней. В гр женщин в постменопаузе, с впервые выявленной АГ через несколько нед. из 3 женщин с АГ 2 степени АД снизилось до нормальных значений у 2 женщин, у одной перешла в АГ 1 степени. Из 13 женщин с АГ 1 степени у 12 пациенток АД снизилось до нормальных значений, у 1 пациентки АД снизилось, но не достигло целевых значений. В ГК наблюдались изменения в неблагоприятную сторону: через несколько нед. из 9 пациенток с АГ 1 степени у 3 перешла в АГ 2 степени; у 6 пациенток с АГ 2 степени не произошло изменений. Через 12 мес. у 11 была диагностирована впервые выявленная АГ.

Исходно у $> 1/3$ женщин в постменопаузе — 32 (38%) имели 1 степень ожирения. Висцеральное ожирение регистрировалось у 58 (69%) пациенток в постменопаузе. При обследовании метаболический синдром (МС) диагностирован у 44 (57%) пациенток. У включенных пациенток гипергликемия натощак была выявлена у 6 (7%) в постменопаузе. Через 12 мес. в I гр было отмечено значимое снижение МТ, ИМТ, показателя висцерального ожирения — окружность талии (ОТ), у женщин в постменопаузе. В ГК регистрировалось значимое увеличение показателей через 12 мес. (таблица 2).

В настоящей работе оценивалось влияние ЗГТ на липидный спектр крови пациенток. Через 12 мес. в I гр выявлено значимое снижение уровня ОХС, в среднем с $6,2 \pm 0,9$ ммоль/л до $5,8 \pm 0,9$ ммоль/л, ЛНП в сыворотке крови в среднем с $3,8 \pm 0,8$ ммоль/л до $3,5 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень ТГ значимо не изменялся: исходно составил $1,1(0,8;1,5)$ ммоль/л,

Изменение МТ, ИМТ, ОТ через 12 мес. у женщин в постменопаузе, (M±sd)

Показатели	I гр		ГК	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
МТ, кг	75,0±14,6	73,6±13,8*	78,3±15,6	80,6±14,5**
ИМТ, кг/м ²	28,0±4,9	27,3±4,8*	29,3±5,9	30,3±5,5**
ОТ, см	85,0±13,0	82,8±11,3*	89,0±11,7	92,0±12,7**

Примечание: в таблице отмечены значения p (*p<0,05, **p<0,001), полученные при сравнении показателей через 12 мес. относительно исходных показателей отдельно для I гр и ГК.

через 12 мес. — 1,3(0,9; 1,5) ммоль/л. Содержание ЛВП в сыворотке крови у женщин на фоне приема ЗГТ значимо не изменилось, составляя 1,6±0,4 ммоль/л до лечения и 1,6±0,5 ммоль/л после лечения.

Через 12 мес. в ГК имелась тенденция к увеличению уровня ОХС в сыворотке крови с 5,9±1,2 ммоль/л до 6,1±1,0 ммоль/л, уровень ЛНП значимо увеличился с 3,7±1,0 ммоль/л до 4,0±1,1 ммоль/л (p<0,05). Через 12 мес. содержание ЛВП в сыворотке крови женщин значимо снизилось: с 1,5±0,3 ммоль/л до 1,4±0,3 ммоль/л (p<0,05). Содержание ТГ также значимо не изменялось: исходно 1,3 (1,1; 1,8) ммоль/л, через 12 мес. — 1,2 (0,9; 1,7) ммоль/л. В проведенном исследовании не было обнаружено достоверных изменений в уровне глюкозы натощак, а также изменений постпрандиального уровня глюкозы при ТТГ *per os* [28–30].

При ультразвуковом дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахицефальных артерий превышение возрастной нормы показателя ТКИМ регистрировалось у 53 (83%) пациенток. При анализе величины средней ТКИМ через 12 мес. в I гр женщин выявлено статистически значимое снижение величины ТКИМ справа в среднем с 0,66±0,12 мм до 0,63±0,12 мм (p<0,05) и слева в среднем с 0,67±0,10 мм до 0,64±0,11 мм (p<0,01). Через 12 мес. в ГК величина ТКИМ значимо не изменялась: с 0,69±0,14 мм до 0,69±0,12 мм справа и с 0,70±0,19 мм до 0,70±0,17 мм через 12 мес. слева соответственно (рисунок 3).

До начала исследования гр I и ГК были сопоставимы по показателю скорости распространения пульсовой волны (СПВ), который в I гр в среднем составил 12,5±1,1 м/с и в ГК 12,9±1,0 м/с справа. Слева в среднем составила в I гр 12,6±1,1 м/с и в ГК 12,9±0,8 м/с. При изучении изменения СПВ в I гр выявлено значимое снижение этого показателя с 12,6±1,9 м/с до 12,1±1,8 м/с (p<0,05). При изучении исследуемых параметров кардио-лодыжечного сосудистого индекса (СЛИ), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), индекса аугментации (ИА) не выявлено статически значимых изменений как в I гр, так и в ГК через 12 мес.

Статистически достоверной динамики по результатам ЛДФ у женщин в обеих гр не получено ни для БП, ни для одной из функциональных проб. В ГК через 12 мес. отмечается достоверное (p<0,03)

снижение дилататорного резерва МЦ русла в ответ на действие дилататорных нейропептидов С-афферентных нервных окончаний: субстанция Р, кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП), нейрокинин А и др., при электростимуляционной пробе (ЭП). Дилататорный резерв на ТП и ОП имеет недостоверную тенденцию к снижению. В ГК через год отмечалось снижение с тенденцией к достоверности дилататорного резерва при ТП (p=0,052) и ЭП (p=0,069). Снижение уровня ОП недостоверно. Динамики со стороны констрикторной активности при всех видах сосудосуживающих стимулов в ГК не отмечается. Таким образом, при анализе функционального состояния МЦ русла через 12 мес. в I гр достоверных различий не получено только для констрикторной активности, а дилататорный резерв у женщин, получающих ЗГТ, достоверно выше на все виды сосудорасширяющих стимулов: при ТП (p=0,075), при ЭП (p=0,082) и при ОП (p<0,003) по сравнению с ГК.

На фоне назначения ЗГТ не было существенной динамики показателей креатинина, печеночных трансаминаз, калия. Параметры гемостазиограммы изменялись в референсных значениях. При регулярном наблюдении побочных эффектов (ПЭ) и противопоказаний (включая венозные и артериальные тромбозы и др.) при ЗГТ не наблюдалось, абсолютное большинство пациентов отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие ПЭ при назначении.

Обсуждение

В настоящее время представлены убедительные данные о многих благоприятных эффектах ЗГТ, основанных на доказательной медицине. Современная ЗГТ, применяемая у женщин в постменопаузе, обладает лечебным: менопаузальные симптомы, урогенитальные расстройства, наступление преждевременной и ранней менопаузы, остеопороз и др., и профилактическим действием: снижение риска рака толстого кишечника, болезни Альцгеймера, постменопаузального остеопороза. Для клинической практики актуальными являются исследования по уточнению эффективности и безопасности ЗГТ у определенной категории пациентов с КС и ее влияния на сердечно-сосудистую систему.

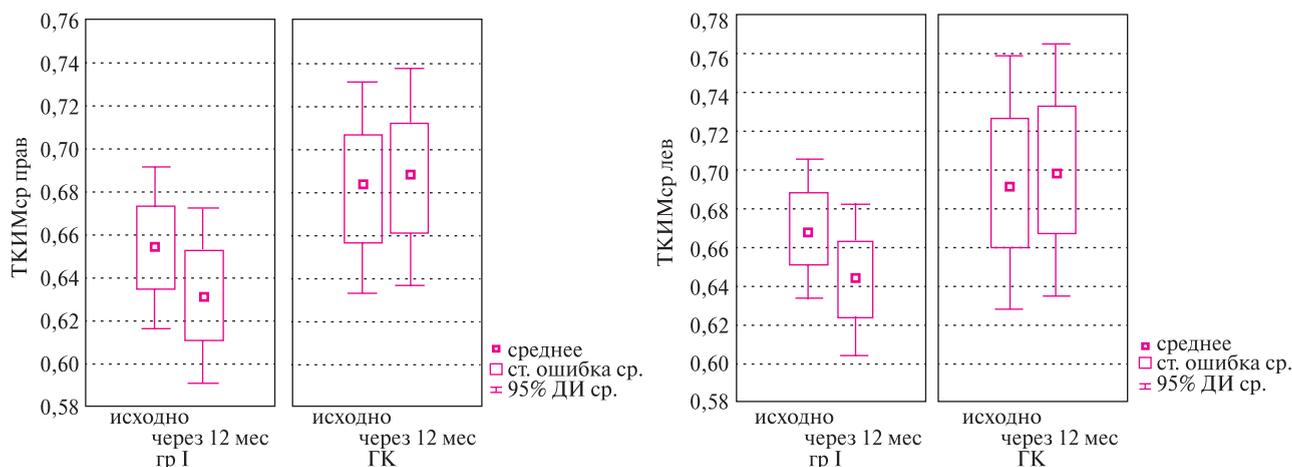


Рис. 3 Изменения величины средней ТКИМ слева и справа через 12 мес. в I гр. и ГК у женщин в постменопаузе.

В настоящей работе изучались кардиометаболические эффекты ЗГТ, содержащей эстрадиол и ДРСП, у женщин в ранней постменопаузе. Манифестация КС в виде приливов, повышенной потливости, раздражительности, эмоциональной лабильности вызывают развитие психосоциального стресса, который характеризуется головными болями напряжения, пониженной концентрацией внимания, бессонницей, депрессивными симптомами; пациентки с выраженными вазомоторными расстройствами остаются одной из самых тяжелых категорий больных. В настоящем исследовании отмечалось значимое уменьшение проявлений и интенсивности вегетативных нарушений, вызванных гормональным дисбалансом, на фоне проводимой ЗГТ, в то время как в ГК было выявлено усугубление характерных проявлений КС.

В состав комбинированной ЗГТ входит низкодозированный эстрадиол, метаболические эффекты которого реализуются через печень, где он стимулирует синтез белков. Это имеет свои положительные и отрицательные стороны, выражающиеся в увеличении синтеза апобелков липопротеинов, в улучшении липидного профиля крови, увеличении количества транспортных белков, а также в стимулировании выработки ангиотензиногена. Это ведет к увеличению уровня ренина и ангиотензина II (АТII), которые в свою очередь, стимулируют выработку альдостерона в коре надпочечников. Посредством этого эстрогены способствуют задержке натрия, воды. Однако известно, что повышенный уровень АД нормализуется, если эстрогены используются в комбинации с тиазидными диуретиками (тД) или спиронолактоном [20].

В настоящем исследовании при изучении гр женщин в ранней постменопаузе через 12 мес. выявлено снижение уровня АД у женщин при ЗГТ снизился процент женщин с АГ 1 и 2 степеней. В состав ЗГТ, назначаемой гинекологом, входил уникальный по своим свойствам прогестин – ДРСП. При использовании ДРСП

в терапевтической дозе происходит немедленная активация натрийуреза. Как селективный блокатор альдостерона, ДРСП в сочетании с натуральным эстрогеном обеспечивает снижение САД и ДАД. В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что ДРСП, являясь антагонистом альдостерона, оказывает значимое влияние на уровень АД у женщин в постменопаузе, страдающих АГ [16-19]. Исходно у женщин с нормальным уровнем АД не обнаруживалось значимых изменений [20].

Помимо потери натрия, снижение уровня АД свидетельствует о непосредственном влиянии ДРСП на тканевую РААС, заключающемся в повышении растяжимости артериальной стенки. Эти свойства особенно важны у женщин в постменопаузе с АГ, развитие которой у них, как известно, в определенной степени связано с повышением жесткости стенок артерий. Наличие у ДРСП антиминералкортикоидной активности позволяет предполагать замедление прогрессирования сосудистой жесткости, что было отмечено в настоящем исследовании в виде значимого снижения СПВ по данным объемной сфигмографии.

В некоторых исследованиях среди женщин в постменопаузе было показано, что ЗГТ связана с благоприятным воздействием на липидный профиль [21]. В исследовании также через 12 мес. на фоне ЗГТ, содержащей ДРСП, отмечалась тенденция к снижению атерогенных фракций липидов и повышению ЛВП, улучшение метаболического статуса, уменьшение выраженности ВО. Результаты других исследований, в которых проводилось сравнение эффективности монотерапии эстрадиолом и комбинированным препаратом Анжелик у женщин в постменопаузе с МС и АГ, показали, что только терапия Анжеликом приводила к снижению МТ. В то время как, монотерапия эстрадиолом, напротив, вызывала повышение веса тела. Уровни АД и показателей липидного обмена значительно лучше снижались на фоне терапии Анжеликом

в сравнении с монотерапией эстрадиолом [16]. Через 12 мес. в ГК прогрессировали нарушения, обусловленные гормональным дисбалансом в организме, отмечалась отрицательная динамика в виде повышения уровней САД и ДАД, возрастания процента женщин с АГ 1 и 2 степеней, ухудшение показателей липидного профиля, ВО.

В представленном исследовании в гр женщин, с ЗГТ в постменопаузе, отмечено уменьшение показателя ТКИМ через год. Это согласуется с данными крупного исследования EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial), где было выявлено достоверное уменьшение ТКИМ артерий. Однако на последнем конгрессе по гинекологической эндокринологии в 2012г доложены предварительные результаты исследования KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study), где по предварительным результатам было выявлено несколько подгрупп женщин на фоне приема ЗГТ с разной динамикой величины ТКИМ. В настоящее время исследователями проводится более тщательный анализ полученных данных. Продолжается исследование ELITE (Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol), где оценивается влияние монотерапии эстрогенами у 643 женщин в постменопаузе на прогрессирование атеросклероза посредством дуплексного сканирования СА и определения кальциевого индекса методом компьютерной томографии.

В представленной работе также изучались указанные параметры МЦ. Во многих исследованиях показано, что эстроген и прогестерон оказывают непосредственное влияние на функциональное состояние периферических сосудов [22]. Наиболее выраженное влияние эстрогены оказывают на дилататорную функцию микрососудов, что связывают с активирующим влиянием гормона на активность NO-синтазы (NOS). У женщин среднего возраста после овариоэктомии отмечается снижение дилататорного ответа на ацетилхолин [23] и увеличение этой реакции при применении эстрогенов у женщин в постменопаузе [24]. Вазодилатация в ответ на местное тепловое воздействие является NO-опосредованной реакцией. В многочисленных работах было показано, что ингибирование NOS снижает дилататорный ответ на 28-50% при локальном нагревании кожи до 40-43°C.

В представленном исследовании не получено увеличения дилататорного ответа при ТП у женщин при ЗГТ, что согласуется с результатами ранее выполненной работы [25]. Отмечается даже достоверная тенденция к снижению уровня прироста перфузии в I гр с 683% до 628%. Полученный результат может быть обусловлен влиянием нескольких факторов или их сочетанием. К первому можно отнести возрастное снижение тепловой вазодилатации, учитывая, что повторное исследование

проводилось через 12 мес. Второй момент может заключаться в возможно антагонистичном влиянии эстрогена и прогестерона на дилататорные свойства сосудов. В ГК отмечается более существенное снижение дилататорного ответа на ТП с 610% до 531% ($p=0,052$). Исходные значения дилататорного ответа на ТП достоверно не различались, но через 12 мес. различия в ГК демонстрируют тенденцию к достоверному снижению ($p=0,075$) у женщин при ЗГТ.

Полученные результаты ТП, которая является NO-опосредованной, наглядно демонстрируют эндотелиопротективное действие женских половых гормонов. В ряде работ показано, что вазодилатация при ТП обусловлена не только эндотелий-зависимым, но и аксон-рефлекторным механизмом, обусловленным вовлечением в процесс термочувствительных С-афферентных нервных окончаний. Для изолированной оценки реакции МЦ русла кожи на дилататорное действие нейропептидов С-афферентных нервных окончаний был использован метод антидромной электростимуляции. Система ноцицепции играет существенную роль в регуляции капиллярного кровотока, что наглядно продемонстрировано в работе [26], в которой показано более чем двукратное уменьшение количества функционирующих капилляров кожи при нейтрализации чувствительных нервных окончаний кожи местным анестетиком. На фоне ЗГТ Анжеликом дилататорный ответ при ЭП практически не изменился. В I гр прирост перфузии недостоверно снизился с 682% до 680%. В ГК отмечается достоверная отрицательная динамика с 657% до 585% ($p=0,069$). Через год в I гр прирост перфузии при ЭП у женщин, получающих Анжелик, был достоверно ($p=0,082$) выше относительно ГК. Полученные результаты ЭП позволяют сделать предположение, что ЗГТ оказывает положительное влияние на сохранение чувствительности микрососудов к регуляторному действию нейропептидов С-афферентных нервных окончаний.

Не менее показательной является проба с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПОРГ). В большом популяционном исследовании (> 800 женщин из Швейцарии) было показано, что уровень ПОРГ коррелирует с сердечно-сосудистыми ФР [27]. У женщин в постменопаузе отмечается снижение уровня ПОРГ, что можно расценивать как один из неблагоприятных прогностических признаков.

В исследовании не получено достоверных различий между I гр и ГК. В I гр женщин было продемонстрировано недостоверное увеличение ПОРГ с 418% до 473%, а в ГК недостоверное снижение с 396% до 335%. Через год уровень ПОРГ в I гр был достоверно ($p<0,003$) выше, чем в ГК. Полученные результаты ОП свидетельствуют, что ЗГТ в постменопаузе улучшает уровень

ПОРГ, что, исходя из результатов работы [27] позволяет предполагать снижение ССР.

Таким образом, исследование продемонстрировало, что низкодозированная комбинированная ЗГТ, содержащая ДРСП, может рассматриваться у определенной гр женщин в ранней

постменопаузе при дифференцированном подходе к назначению. При назначении ЗГТ следует осознавать, что собой представляют метаболические и сердечно-сосудистые эффекты гормональных препаратов, и учитывать индивидуальный подход к каждой женщине.

Литература

1. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. A Guideline from the American Heart Association. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update. *Circulation* 2011; 123: 1243–62.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15(2): 105–14.
3. Suhih GT, Adamyan LV. The condition and the aspects of reproductive health in Russian population. *Contemporary technologies in diagnostics and treatment of gynecological disorders*. М.: Pantori 2007; p. 5–19 Russian (Сухих Г.Т., Адамьян Л.В. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамьян. М.: Пантори 2007; 5–19).
4. Rosano GM, Vitale C, Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006; 9 (Suppl 1): 19–27.
5. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in 9357 Subjects From 11 Populations Highlights Missed Opportunities for Cardiovascular Prevention in Women. *Hypertension* 2011; 57(3): 397–405.
6. Gast G-C M, Pop V JM, Samsioe GN, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011; 18(2): 146–51.
7. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118: 1234–40.
8. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308(5728): 1583–77.
9. Karas R, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI timing is everything. *Menopausal Medicine* 2003; 10: 8–12.
10. Borgelt-Hansen L. Oral contraceptives: an update on health benefits and risks. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41(6): 875–86.
11. Hodges GJ, Sharp L, Clements RE et al. Influence of age, sex, and aerobic capacity on forearm and skin blood flow and vascular conductance. *Eur J Appl Physiol* 2010; 109: 1009–15.
12. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447–52.
13. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Preven Rehabil* 2011; 18 (6): 775–89.
14. Kvermo HD, Stefanovska A, Bracic A, et al. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res* 1999; 57: 298–309.
15. Jonson JM, Kellog DL. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1229–38.
16. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 16(6): 716–27.
17. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006; 48(2): 243–53.
18. Preston R, White W, Pitt B, et al. Effects of drospirenone/17-β estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797–804.
19. Preston RA, Norris PM, Alonso AB, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007; 14: 408–41.
20. Elger W, Beier S., Pollow K, et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003; 68(10–13): 891–905.
21. Saranyaratana W, Sakondhavit C, Silaruks S, et al. Effect of hormone therapy on lipid profile in menopausal women. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 Suppl 4: S37–41.
22. Sudhir K, Esler MD, Jennings GL, Komesaroff PA. Estrogen supplementation decreases norepinephrine-induced vasoconstriction and total body norepinephrine spillover in perimenopausal women. *Hypertension* 1997; 30: 1538–43.
23. Pinto S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Endogenous estrogen and acetylcholine-induced vasodilatation in normotensive women. *Hypertension* 1997; 29: 268–73.
24. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, et al. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 90: 786–91.
25. Brooks-Asplund EM, Kenney WL. Chronic hormone replacement therapy does not alter resting or maximal skin blood flow. *J Appl Physiol* 1998; 85: 505–10.
26. Arildsson M, Asker CL, Salerud EG, Strömberg T. Skin capillary appearance and skin microvascular perfusion due to topical application of analgesia cream. *Microvasc Res* 2000; 59: 14–23.
27. Vuilleumit P, Decosterd D, Maillard M, et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertension* 2002; 20: 1753–7.
28. Kuznetsova IV, Mychka VB, Voichenko NA, et al. Cardiovascular diseases prevention in postmenopausal women. *Menopause Selected papers of the 13th World Congress on Menopause Rome, June 8–11, 2011: 352–4.*
29. Mychka VB, Kuznetsova IV, Yureneva SV, et al. Hormonal Replacing Therapy in Women with Menopausal Symptoms and Evaluation of the Effects on Cardiovascular System. «Gynecological Endocrinology 2012» Vol. XXXIV №1 2012; 257–9.
30. Tolstov SN, Salov IA, Mychka VB, et al. The main approaches in managing premenopause women. *Russian journal of Cardiology* 2011; 6: 98–104. Russian (Толстов С.Н., Салов И.А., Мычка В.Б. и др. Основные принципы ведения женщин в пременопаузе. Российский кардиологический журнал 2011; 6: 98–104).