

Н.А. Войченко, ... Профилактика ССЗ у женщин в пери- и постменопаузе...

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе

Н.А. Войченко¹, И.В. Кузнецова², В.Б. Мычка^{3*}, М.Ю. Кириллова³, С.Н. Толстов⁴

¹Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова; ²Российская медицинская академия последипломного образования; ³Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития. Москва, Россия; ⁴МУЗ "1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева". Саратов, Россия

Cardiovascular prevention in peri- and postmenopausal women

N.A. Voychenko¹, I.V. Kuznetsova², V.B. Mychka^{3*}, M.Yu. Kirillova³, S.N. Tolstov⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Russian Medical Academy of Post-Diploma Education; ³A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia; ⁴Yu.Ya. Gordeev First Clinical Hospital. Saratov, Russia

Неблагоприятными последствиями эстрогенного дефицита в постменопаузе являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые оказывают большое влияние не только на качество, но и продолжительность жизни женщины. До достижения возраста постменопаузы женщины имеют намного меньший риск развития артериальной гипертензии (АГ), чем мужчины того же возраста, однако > 50 лет АГ становится проблемой, прежде всего у женщин, а не у мужчин. В настоящее время большинство исследователей считают заместительную гормональную терапию (ЗГТ) в период пери- и постменопаузы патогенетически обоснованной, т. к. она обеспечивает адаптацию организма женщины к новому метаболическому равновесию после угасания функции яичников. Использование дроспиренона в составе ЗГТ позволяет снизить риск ССЗ у женщин в постменопаузе с климактерическими нарушениями.

Ключевые слова: метаболический синдром, менопауза, РААС

The adverse consequences of estrogen deficiency in postmenopause include cardiovascular disease (CVD), which affects not only women's quality of life, but also their life expectancy. Before premenopause, women have significantly lower risk of arterial hypertension than men of the same age. However, in people aged over 50, AH is more prevalent among women. Currently, most experts regard hormone replacement therapy (HRT) in peri- and postmenopausal women as pathogenetic, since it facilitates the adaptation of the female organism to the new metabolic state, with reduced ovarian function. Drospirenone, as a part of HRT, reduces CVD risk in postmenopausal women with climacteric disturbances.

Key words: Metabolic syndrome, menopause, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension, obesity, hormone replacement therapy, drospirenone.

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: victoria-mychka@yandex.ru
nadezhda1905.84@mail.ru;
m_kirillova@hotmail.ru
Тел.: 8 (916) 363 53 00

[¹Войченко Н.А. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета, ²Кузнецова И.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ³Мычка В.Б. (*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий, ³Кириллова М.Ю. — аспирант отдела системных гипертензий, ⁴Толстов С.Н. — заведующий кардиологическим отделением].

До недавнего времени большинство многоцентровых, контролируемых исследований в кардиологии проводились в основном с участием мужской популяции в связи с относительно ранней заболеваемостью и смертностью этой категории населения. В последние 20 лет в России отмечается повышение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди лиц обоих полов. В период постменопаузы у женщины на фоне гипоэстрогении, сопровождающейся дислипидемией (ДЛП), усилением вазоспастических реакций наблюдается рост ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ) [1].

Среди женщин в возрасте 45-74 лет доля ИБС и инсульта (МИ) в структуре смертности от ССЗ — 85 %, а в структуре общей смертности (ОС) — 45,4 %. У мужчин того же возраста 87,5 % случаев смертности приходится на ИБС и МИ, а доля указанных заболеваний в структуре ОС составляет 40,8 % [2,3].

ИБС остается главной причиной смертности населения во многих экономических развитых странах, в т.ч. в России. В Европе за последние 40 лет она снизилась среди мужчин в возрасте < 65 лет на ~ 50 % за счет эффективной реваскуляризации, использования статинов, омега-3-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Однако положительных сдвигов в структуре смертности от ССЗ у женщин не отмечается, а у лиц старшего возраста она продолжает расти [4].

Несмотря на многочисленные эпидемиологические данные, до сих пор большинство женщин не обладают достаточной информацией о высоком риске развития ССЗ в женской популяции. Последние опросы свидетельствуют о том, что ~ 35 % женщин боятся рака молочных желез и считают это заболевание ведущей причиной смерти, и только 5 % опасаются ССЗ. Однако, несмотря на то, что рак молочной железы является достаточно частым заболеванием, в действительности, он приводит к смерти только в 4 % случаев [5].

Недооценка частоты и тяжести последствий ССЗ у женщин в последнее время сменилось значительным ростом интереса исследователей к данной проблеме. При этом многие работы посвящены изучению взаимосвязи функционирования сердечно-сосудистой и половой систем. Особый интерес связан с использованием заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе, а также влиянию ЗГТ на сердечно-сосудистую систему, причем позиции исследователей различаются кардинально: от рекомендаций назначения гормонов с целью первичной профилактики ССЗ, до полного отказа от использования гормонов при кардиальных рисках.

Таким образом, изучение влияния ЗГТ на сердечно-сосудистую систему позволит более широко и рационально использовать ее в комплексной терапии климактерического синдрома (КС) и вторичной профилактике ССЗ.

Факторы риска развития ССЗ у женщин

Факторы риска (ФР) ССЗ делятся на изменяемые (модифицируемые) и неизменяемые (константные, немодифицируемые). К неизменяемым ФР относятся: возраст, пол, отягощенная наследственность (ОН). К изменяемым ФР: висцеральное ожирение (Ож), атерогенная ДЛП: низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), повышение содержания триглицеридов (ТГ) и преобладание мелких плотных частиц ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), инсулино-

резистентность (ИР), образ жизни — курение, малоподвижный образ жизни, хронический стресс [6]. У женщин имеются специфические факторы риска ССЗ, такие как преэклампсия в анамнезе и/или задержки роста плода, синдром поликистозных яичников, менопауза. У женщин влияние повышения уровня ТГ, или низких значений ЛВП на риск ССЗ намного выше, чем у мужчин [7]. У женщин, страдающих СД, риск развития ССЗ возрастает в 3-7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [8].

В ходе исследования EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) было показано, что висцеральное Ож — окружность талии (ОТ) выше 88 см у женщин и 102 см у мужчин более распространено среди женщин (70 %), чем среди мужчин (46 %), страдающих ИБС. Увеличение соотношения ОТ/окружности бедер (>0,8) является более важным предвестником ССЗ у женщин по сравнению с ИМТ [9].

В долгосрочном 8,5-летнем, проспективном исследовании EWET (Enlarged Waist/Elevated Triglycerides) изучали прогностическую ценность увеличенной ОТ > 88 см, наряду с повышенным уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л в отношении сердечно-сосудистой смертности у 557 женщин в постменопаузе в возрасте 48-76 лет. Среди пациенток с увеличенной ОТ и повышенным уровнем ТГ смертность увеличилась в ~ 5 раз, что позволило авторам отнести эти показатели к самым важным прогностическим факторам сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин в постменопаузе.

Менопауза, климактерический синдром

Климактерий является одним из главных ФР развития ССЗ у женщин старшего возраста. Климактерий (от греческого “klimakter” — ступень лестницы) является естественным биологическим процессом перехода от репродуктивного периода к старости, связанный с прекращением функции яичников. Климактерий включает в себя продолжительный отрезок жизни женщины — от 40 до 65-70 лет, и подразделяется на несколько периодов по рекомендациям Международного экспертного совета STRAW 2001г: пременопауза, менопауза, перименопауза и постменопауза.

В связи с увеличением продолжительности жизни растет число женщин, находящихся в периоде постменопаузы. В Западной Европе количество женщин, достигших периода менопаузы, к 1996г составляло 60 млн, а в 2001г превысило 100 млн. Согласно прогнозам ВОЗ, в 21 веке будет увеличиваться продолжительность жизни человека: к 2015г 46 % женского населения мира будут состоять из женщин > 45 лет [10].

На протяжении климактерического периода функция яичников последовательно проходит стадии гипопитуизма, ановуляции, сопровождающейся относительным избытком эстрогенов, и, наконец, завершается формированием стойкого эстрогенного дефицита. Выраженное снижение уровня половых гормонов приводит к неблагоприятным изменениям в организме, затрагивая практически все органы и системы, ограничивая адаптационные возможности, способствуя возникновению или ухудшению течения многих заболеваний, снижению качества жизни (КЖ) [11]. По данным современных исследователей, патологическое течение климактерического периода по типу КС отмечается у 35-70 % женщин [12].

Климактерические расстройства подразделяют следующим образом:

- вазомоторные: приливы жара, озноб, потливость, головная боль, гипо- или гипертензия, учащенное сердцебиение;
- эмоционально-вегетативные: раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, нарушение памяти и внимания, снижение либидо;
- урогенитальные: сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареуния, поллакиурия, цисталгия, недержание мочи;
- кожа и ее придатки: сухость, ломкость ногтей, появление морщин, сухость и выпадение волос;
- обменные нарушения: ССЗ, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера.

Развитие менопаузальных симптомов коррелирует со многими репродуктивными, гормональными и внешними воздействиями. Развитие менопаузальных симптомов связано не просто с низкими значениями эстрогенов, а с выраженностью сдвигов их уровня в организме. Этим и объясняется повышение риска менопаузальных симптомов у женщин с коротким менструальным циклом, и у тех, кто не имел родов в анамнезе. Показано, что у таких женщин выше уровни эстрадиола в фолликулиновую фазу, а значит, отмечается более резкое их снижение с наступлением менопаузы. Гипо- и гипертиреоз способствует появлению менопаузальных симптомов, поскольку тиреотоксический гормон (ТТГ) оказывает модулирующее влияние на уровень эстрогенов [13].

Однако механизмы, лежащие в основе развития вазомоторных симптомов перед наступлением менопаузы, являются более сложными, чем просто снижение уровня эстрадиола; в них вовлечены и другие факторы. Аргументом в пользу этого служат данные, полученные в ходе исследования Daily Hormone Study, которое было выполнено в рамках Study of Women's Across the Nation, не выявившие четкой взаимосвязи между характеристиками менструального цикла наличием или отсутствием вазомоторных симптомов, которые могли отмечаться у женщин как с овуляторными, так и с ановуляторными циклами. У большинства женщин в пременопаузе секреция эстрогенов была сходной или даже превышала эти показатели у более молодых женщин, и появление вазомоторных симптомов не являлось четким предиктором сроков наступления менопаузы. Возникновение менопаузальных симптомов в таких случаях, в большей мере, определяется "биологическими" особенностями этих женщин помимо гормональных характеристик и менопаузального статуса, включающими процессы "старения" гипоталамуса и снижение его чувствительности к еще нормальным значениям эстрогенов [14].

По частоте выявляемости и степени (ст.) выраженности среди ранних проявлений КС первостепенное значение отдается психоэмоциональным и вегето-сосудистым нарушениям [15]. Приливы отмечаются у 67-75 % женщин при физиологической или искусственной менопаузе. По сравнению с другими симптомами менопаузы частота и интенсивность приливов со временем уменьшаются. У 80 % пациенток с приливами они продолжают > 1 года, у 25-50 % > 5 лет. А у 15-20 % женщин приливы настолько выражены, что требуют медицинского вмешательства [16].

Поздние последствия менопаузального синдрома (МС), связанные с нарушениями в обменных процессах, наблюдаются у 25-40 % женщин и проявляются в таких

заболеваниях сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульты (МИ) и инфаркты (ИМ), а также патологией костной ткани — остеопорозом и остеопоротическими переломами. Поздние проявления МС оказывают значительно большее влияние не только на качество, но и на продолжительность жизни женщины, чем ранние симптомы МС [3,4].

Риск ССЗ у женщин с естественной ранней менопаузой составляет 1,27, а у женщин после овариэктомии, произведенной < 50 лет — 4,55. Ранее прекращение менструаций приводит к 7-кратному повышению риска ИБС > 60 лет в течение каждых последующих 10 лет.

У женщин после билатеральной овариэктомии, произведенной в возрасте < 45 лет и не получавших ЗГТ в течение последующих 10 лет, относительный риск (ОР) ССЗ составил 1,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,27-2,68 (p=0,001), а смертности от сердечно-сосудистых причин: ОР=1,44; 95 % ДИ 1,01-2,05 (p=0,04) по сравнению с женщинами, получающими ЗГТ. Наоборот, риск ССЗ у женщин, использующих ЗГТ, снижался: ОР =0,65; 95 % ДИ 0,30-1,41 (p=0,28) [17].

У молодых женщин после овариэктомии риск ИБС в 2-3 раза выше по сравнению с их ровесницами с интактными яичниками [18].

Протективное действие половых гормонов на сердечно-сосудистую систему объясняется следующими механизмами:

— влиянием эстрогенов

- на липидный профиль: снижение уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛНП, липопротеина (а) [Лп (а)] и апо В, повышение уровня ЛВП;
- на функцию эндотелия: подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) стенки сосуда в ответ на ее повреждение, противовоспалительное и антиокислительное действие, увеличение продукции простациклина и оксида азота (NO), блокада кальциевых каналов;
- уменьшение агрегации тромбоцитов;
- уменьшенное содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови;
- снижение уровня гомоцистеина;
- увеличение секреции инсулина и повышение чувствительности к нему;
- влиянием прогестерона
- снижение тонуса артерий;
- снижение пролиферации ГМК коронарных артерий (КА);
- блокада медленных кальциевых каналов;
- уменьшение реабсорбции ионов натрия;
- снижение уровня ТГ и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП);
- снижение атитромбина III и концентрации фактора VIII.

Таким образом, дефицит эстрогенов, развивающийся в перименопаузе, ведет к появлению различных вазомоторных симптомов, урогенитальных расстройств, а в долгосрочной перспективе к развитию ССЗ и остеопорозу. Все эти нарушения значительно снижают КЖ женщины.

Артериальная гипертензия

АГ является одним из ведущих ФР ССЗ и смертности.

До достижения возраста постменопаузы женщины имеют намного меньший риск развития АГ, чем мужчины того же возраста, то > 50 лет АГ становится проблемой,

прежде всего для женщин, а не для мужчин. Полагают, что это связано со снижением уровня эстрогенов, которые оказывают защитное действие на сердце и на сосуды [19].

Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, АГ выявляется у 39,2 % мужчин и у 41,1 % женщин, при этом только 37,1 % мужчин и 58,9 % женщин знают о наличии у них АГ и лишь 5,7 % мужчин и 17,5 % женщин получают эффективную терапию с достижением целевого уровня АД [5].

По данным Wassertheil-Smolter (2000), Reckelhoff JF (2004) распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет ~ 40 %, при этом у женщин в возрасте ≥ 65 лет ее частота в 3 раза выше по сравнению с женщинами 45–54 лет. У лиц с АГ в 3–4 раза чаще развивается ИБС, в 7 раз выше риск нарушения мозгового кровообращения.

По результатам суточного мониторирования (СМ) АД в ходе исследования DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimate), выполненного в России, у женщин по сравнению с мужчинами выявлены более высокие среднесуточные и максимальные уровни систолического АД (САД), большая вариабельность в течение суток, особенно в ночные часы, и частота нарушения суточного ритма этого показателя.

По данным Фремингемского исследования, вклад АГ в риск развития ССЗ у женщин в постменопаузе является достоверно большим, чем у мужчин. В настоящее время пациентки с постменопаузальной АГ относятся к гр. высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

В развитии АГ имеют значения внутренние гуморальные и нейрогенные: ренин-ангиотензиновая система (РАС), симпатическая нервная система (СНС), баро- и хеморецепторы; тромбофилические факторы, ИР, гиперинсулинемия (ГИ), а также внешние факторы — чрезмерное употребление поваренной соли, алкоголя. С возрастом нарушаются процессы пролиферации и функции ГМК сосудов, снижается эластичность артерий и возрастает периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) [20]. В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и женских половых гормонов, повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II (АП II), теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов АП II типа 1 (АТ₁), развивается дисбаланс между NO и АП II, а его влияние на АТ₁ становится более выраженным. Повышение активности РААС является одним из ведущих механизмов формирования АГ у женщин в постменопаузе. При развитии МС в перименопаузе также наблюдается повышенная активация РААС вследствие ИР, ГИ и гиперлептинемии. Таким образом, препараты, ингибирующие РААС, относятся к препаратам первого ряда для лечения АГ у женщин в перименопаузе. Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются также ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), с доказанным метаболически нейтральным и органопротективным действием. Преимуществом этих препаратов является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмен. Некоторые препараты этих двух классов обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен.

Очень мало проводилось клинических исследований, посвященных изучению эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) у женщин с дефицитом эстрогенов. В связи с чем представляют интерес результаты работы профессора Ткачевой О.Н., в которой использовался АРА — лозартан для лечения АГ у женщин в постменопаузе. В исследовании участвовали 2 гр женщин в постменопаузе: одна — без ЗГТ, другая — принимающая ЗГТ до начала исследования. Исходно и через 6 мес. терапии лозартаном оценивали уровень АД, толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии, эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), уровень С-реактивного белка (СРБ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Исходно у женщин, не получавших ЗГТ, все изучаемые показатели были значительно хуже по сравнению с женщинами, принимающими ЗГТ. На фоне терапии лозартаном отмечался хороший антигипертензивный эффект, сопровождающийся уже через 6 мес. достоверным улучшением показателей ТКИМ, ЭЗВД, СРБ и ХС ЛНП. Причем, не было выявлено значимых различий в эффективности терапии лозартаном на все изучаемые показатели в обеих гр. женщин, как не получавших ЗГТ, так и принимавших ее. Таким образом, лозартан, наряду с выраженным антигипертензивным действием, обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами, способностью улучшать функцию эндотелия сосудов, уменьшать ТКИМ и уровень СРБ. Лозартан обладает еще некоторыми метаболическими эффектами, выгодно отличающими его от других представителей класса АРА — повышать экскрецию мочевой кислоты (МК) почками, таким образом снижая ее уровень в плазме крови. Такое свойство обусловлено способностью молекулы лозартана (в отличие от его активного метаболита) влиять на реабсорбцию уратов в проксимальных почечных канальцах. Известно, что применение ИАПФ и антагонистов кальция (АК) также оказывает умеренное урикозурическое действие, но не приводит к снижению МК в крови. Прием диуретиков (Д) повышает уровень МК в крови, а β -адреноблокаторов (β -АБ), по-видимому, не влияет на нее.

Основная концепция нейрогуморального дисбаланса, который развивается в эндотелии сосудов при АГ, так называемой эндотелиальной дисфункции (ЭД), заключается в нарушении баланса между вазоконстрикторами и проагрегантами, с одной стороны, и вазодилаторами и антиагрегантами — с другой. К вазопрессорам относят РААС, симпатoadреналовую систему (САС), вазопрессин, эндотелин (ЭТ)-1,2,3, простагландин (ПГ) F₂, тромбаксан (Тх) А₂, лейкотриены С и D. Основным вазодепрессором является сильнейший вазодилатор — NO, выделяющийся при активации фермента — NO-синтазы, а также брадикинин, натрийуретические пептиды, калликреин-кининовая система, ПГ E₂, простагландин [1].

Большой вклад в формировании АГ у женщин в пери- и постменопаузе играет дефицит половых гормонов в связи с потерей множественного (эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого) “защитного” действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Это подтверждается тем фактом, что хирургическая менопауза независимо от возраста женщин связана с ускоренным повышением уровня АД и увеличением периферического сопротивления артериальных сосудов [21].

Эстрогены уменьшают ПСС за счет прямого и опосредованного действия. Прямые эффекты эстрогенов

на сосудистую стенку делятся на негеномные и геномные: негеномные (быстрые) эффекты включает контроль уровня АД посредством модуляции функции эндотелия и сосудистого тонуса; геномные (долгосрочные) эффекты осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами и способствуют улучшению эндотелиальной функции и ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия, в т.ч. на факторы развития атеросклероза. Краткосрочный сосудорасширяющий эффект эстрогенов обусловлен как эндотелий-зависимыми механизмами, осуществляемыми посредством NO, так и эндотелий-независимыми механизмами, благодаря воздействию на ионные каналы в качестве АК.

Также эстрогены уменьшают синтез эндогенных вазоконстрикторов (ЭТ-1, Тх, катехоламинов), которые не только повышают ПСС, но и усиливают реабсорбцию натрия в почках.

Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к повышению тонуса СНС и активности РААС. После наступления менопаузы повышается образование катехоламинов и наблюдается четкий сдвиг активности вегетативной нервной системы (ВНС) в сторону гиперсимпатикотонии. Увеличение активности СНС способствует не только функциональным, но и структурным изменениям в стенках сосудов. По данным В.Н. Подзолкова 1998, для пациенток с избыточной массой тела (ИЗМТ) характерно не только повышение АД, но и повышение тонуса СНС, что выражается в повышенной экскреции с мочой норадреналина и уменьшении вагусной активности. А у 1/3 женщин с колебаниями АД и КС отмечены симпатико-адреналовые пароксизмы.

РААС играет главную роль в контроле уровня АД и объема жидкости в организме. Повышение активности РААС у женщин в постменопаузе приводит к увеличению синтеза альдостерона, тем самым усиливая реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению объема циркулирующей крови и уровня АД. РАСС оказывает влияние на АД не только прямым путем, но также посредством стимуляции синтеза проэндотелина и окислительного стресса (ОС), что также способствует увеличению уровня АД у женщин в постменопаузе. АП II через рецепторы AT_1 может непосредственно вызывать сужение почечных сосудов и также стимулировать реабсорбцию натрия в проксимальных отделах почечных канальцев и/или усиливать под влиянием альдостерона реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев, что приводит к задержке жидкости в организме и повышению уровня АД. Комбинация увеличения реабсорбции натрия и сужения почечных сосудов ведет к повышению уровня АД [22]. Изменения в механизмах, ответственных за содержание жидкости в организме, почечной гемодинамики и реабсорбции натрия в почках, связанные с дисбалансом между NO и АП II, вовлечены в патофизиологию нарушения чувствительности к соли. Доказано, что женщины в постменопаузе обладают большей чувствительностью к соли, чем в пременопаузе [23], которая коррелирует обратно пропорционально с уровнем эстрогенов в кровотоке. Это может быть еще одним важным звеном в патогенезе развития АГ у женщин в постменопаузе.

90 % всего объема РАСС приходится на органы и ткани, среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место; гиперактивация РАСС является неприемлемым условием ЭД [2].

По данным Wildman RP 2008, менопаузальный переход и снижение уровня эстрогенов коррелирует с состоянием периферических сосудов, при этом поздняя перименопауза является критическим периодом, в течение которого происходит дилатация сосуда, которая нарушает его способность отвечать на экзогенные стимулы и повышает подверженность различным неблагоприятным воздействиям, чем и объясняется повышение сердечно-сосудистого риска в постменопаузе. Неблагоприятное влияние дефицита эстрогенов на риск развития АГ также связывают с происходящими у женщин > 50 лет атерогенными сдвигами в липидном спектре крови, развитием ИР и андройдного Ож, повышением гемостатического потенциала крови [2].

В постменопаузальном периоде обмен липидов в атерогенную сторону: повышается уровень ТГ, ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛОНП и ЛВП, апо-В, С III и Е, снижается уровень ХС ЛВП. Анализ подфракций ЛНП показал, что уровень плотных частиц, которые наиболее атерогенны, может быть меньше в перименопаузальном периоде, чем в постменопаузальном [24].

Ож — один из ведущих ФР АГ. По данным Shelley JM 1998, индекс МТ (ИМТ) является определяющим фактором уровня диастолического АД (ДАД), повышающегося с нарастанием ИМТ, липидных показателей: корреляция ИМТ с уровнем ТГ плазмы, обратная связь ИМТ с антиатерогенной фракцией ЛВП и прямая — с ЛНП.

По данным Sampanis C 2008, заболеваемость АГ у больных СД в 2 раза выше, чем в популяции с нормальным уровнем гликемии. Предполагают, что определенную роль играют генетические аллели, приводящие к ИР, аномалиям катионного транспорта, нарушению чувствительности к различным нейрогуморальным воздействиям, а также к ионному дисбалансу. Отсутствие эндогенного прогестерона также вносит свой вклад в формировании АГ, т. к. этот гормон является естественным антагонистом альдостерона и обладает высоким сродством к минералокортикоидным рецепторам, широко представленным в жировой ткани и являющимся мишенью для эффектов альдостерона. В результате потери противодействующего влияния прогестерона у женщин в постменопаузе может наблюдаться повышенный ответ минералокортикоидных рецепторов на минералокортикоиды и глюкокортикоиды и усиливаться адипогенез, способствующий развитию андройдного типа Ож и накоплению висцерального жира уже в пери- и в ранней постменопаузе.

Таким образом, механизм формирования АГ у женщин в пери- и постменопаузе, отличается от такового у мужчин. Главную роль в патогенезе данного заболевания у женщин играет дефицит половых гормонов.

Заместительная гормональная терапия

ЗГТ, устраняя дефицит половых гормонов, влияет на все компоненты менопаузального синдрома, т. е. является этиопатогенетической терапией, и, как показали результаты крупномасштабных, эпидемиологических исследований, служит эффективным средством первичной профилактики его осложнений у женщин с физиологической или искусственной менопаузой [25].

ЗГТ имеет более чем 70-летний опыт клинического применения, а первые клинические исследования в этой области проведены более века назад. Эстрогены в клинической практике используют с начала XX века, когда врачи стали применять экстракты яичников для лечения

дисменореи, аменореи, а с 20-х годов — для лечения симптомов менопаузы. В начале 90-х годов стало известно, что ЗГТ (как монотерапия эстрогенами у женщин после гистерэктомии, так и комбинированная ЗГТ), способствует снижению риска остеопоротических переломов и ишемической болезни сердца (ИБС). В результате с середины 1990-х годов ЗГТ стали использовать во всем мире для лечения КС, для профилактики ИБС и остеопороза [26]. В 2002г появлялись данные о негативном влиянии ЗГТ на сердечно-сосудистую систему. В 2004г в ходе исследования WHI (Women's Health Initiative) было показано, что терапия эстрогеном/прогестинном не защищает от ССЗ, а фактически даже увеличивает риск развития ИМ, МИ и тромбозов, рака молочной железы. Из положительных эффектов ЗГТ были отмечены только снижение частоты колоректального рака и остеопороза. В результате в США был прекращен прием комбинированной ЗГТ [4]. Однако в дальнейшем в ходе крупных исследований было показано, что у женщин, начавших прием ЗГТ накануне менопаузы, риск ИБС значительно снизился, а среди женщин, которые начали терапию через 10 лет после менопаузы, такого снижения не наблюдалось [27]. В 2008г были опубликованы Заявления или обновленные Рекомендации ведущих Международных обществ по менопаузе, основанные на достоверных клинических данных, полученных в ходе повторного анализа результатов WHI и некоторых крупномасштабных, наблюдательных исследований, касающихся эффективности и безопасности ЗГТ, начатой в пери- и ранней постменопаузе для лечения менопаузальных расстройств. В таких исследованиях было отмечено, что ЗГТ не только купирует вазомоторные симптомы, но и служит профилактикой важнейших хронических болезней старения, таких как остеопоротические переломы, ССЗ, СД 2 типа и, возможно, когнитивных нарушений. Полагают, что в ходе WHI кардиопротективный эффект эстрогенов не был продемонстрирован вследствие более старшего возраста участниц и возможного исходного атеросклеротического поражения сосудов у многих из них [4,28].

По данным Pines A, et al 2007, у женщин, начавших терапию сразу после наступления менопаузы, не отмечено повышения риска ССЗ, и только у женщин более старшего возраста с длительностью постменопаузы > 20 лет при применении конъюгированных эквинных эстрогенов и 10 лет для конъюгированных эквинных эстрогенов + медроксипрогестерона ацетат, наблюдалось незначительное повышение ОР ИБС.

В настоящее время ЗГТ в том или ином виде в пери- и постменопаузе получают ~ 20 млн женщин на планете. Частота использования ЗГТ варьируют в широких пределах — 10-40 %, и обусловлена как социально-экономическими факторами, так и подготовленностью медицинского общества и населения в целом. Частота использования ЗГТ в России ≤ 3 % [15].

На данный момент эксперты международных ассоциаций рекомендуют ограниченный срок использования ЗГТ в зависимости от целей терапии. Основная тенденция заключается в использовании более низких доз как эстрогенного, так и гестагенного компонента ЗГТ. При этом соблюдаются следующие принципы [29]:

- использование самых низких эффективных доз гормонов — основа при выборе препарата;
- низкие дозы повышают переносимость ЗГТ и снижают риск развития ССО;

- пациентки сами заинтересованы в использовании самых низких доз ЗГТ для снижения риска ПЭ.

К низкодозированной ЗГТ относят препараты, содержащие ≤ 1,0 мг эстрадиола [17]. По данным Burkman R 2004, эффективность низких доз не отличается от таковой у стандартных доз ЗГТ, а риск ПЭ даже ниже.

Общепризнанным является положение об использовании для ЗГТ в пери- и постменопаузе лишь натуральных эстрогенов: 17β-эстрадиол, эстрадиола валерат, конъюгированные эстрогены, или некоторых аналогов с эстрогеноподобной активностью, а у женщин с интактной маткой наряду с эстрогенами обязательно непрерывное циклическое добавление в течение последних 10-12-14 сут. каждого месяца низких доз прогестагенов для устранения неблагоприятного (проонкогенного, гиперпластического) действия эстрогенов на эндометрий. У женщин после гистерэктомии, как, правило, используют ионотерапию эстрогенами [11].

Во многих исследованиях продемонстрировано, что эстрогены, не зависимо от типа и способа введения, снижают содержание ОХС, главным образом, за счет уменьшения фракции ХС ЛНП. Причем, самое выраженное падение концентрации ХС ЛНП наблюдается у женщин с наиболее высокими их уровнями до начала терапии [30]. Действие эстрогенов на содержание ХС ЛНП объясняют регуляцией рецепторов апоВ100/апоЕ ХС ЛНП в печени и других органах. При этом при использовании пероральных эстрогенов уровень ХС ЛНП падает в большей степени, чем на фоне парентеральных [25].

Изменение концентрации ТГ зависит от типа и способа введения эстрогенов. Синтетические (этинил-эстрадиол), аналоги натуральных (эстрадиол-валерат и 17β-эстрадиол), а также конъюгированные эквин-эстрогены повышают концентрацию ТГ. Такое воздействие эстрогенов при приеме per os обусловлено стимуляцией синтеза специфического белкового компонента богатых ТГ липопротеидов — апо В100 при первичном прохождении через печень и зависит от дозы гормона. При использовании трансдермального 17-β-эстрадиола в виде геля или пластыря уровни ТГ падают в среднем на 15-20 % [31].

На данный момент синтезировано множество различных прогестинов, входящих в состав ЗГТ и комбинированных оральных контрацептивов (КОК), большая часть которых обладает остаточной андрогенной активностью. С целью более избирательного воздействия были синтезированы, так называемые, “новые” гестагены, которые практически не связываются с другими видами рецепторов. К ним относится дроспиренон (ДРСП) — синтетический прогестаген, структурно связанный с антагонистом минералокортикоидных рецепторов — спиролактоном, фармакологический профиль которого максимально близок к таковому прогестерона. Для него характерны длительный период полувыведения (~ 32 час) и высокая биодоступность (~ 76 %). В отличие от других доступных прогестагенов, являющихся производными 19-нортестостерона и 17α-гид-роксипрогестерона, ДРСП обладает антиминералокортикоидной активностью, поскольку связывается с минералокортикоидными рецепторами, и его сродство к этим рецепторам в ~ 5 раз выше такового самого альдостерона, а также обладает умеренным антиандрогенным влиянием, при этом у него отсутствуют нежелательные андрогенные и глюкокортикоидные свойства. Наличие у ДРСП антиминералокортикоидной активности определяет его главное преимущество при использовании

в составе КОК и ЗГТ, поскольку путем влияния на активность РААС, он снижает задержку жидкости и натрия и симптомы, связанные с этим (мастодиния и масталгия, прибавка веса), а также уменьшает уровень АД у пациенток с мягкой АГ [32].

ДРСП также оказывает влияние на эндотелий сосудов, т. к. быстро усиливает активность NO — синтазы (eNOS) путем действия на митоген-активированные протеинкиназы и фосфатидилинозитол 3-киназы, а также усиления экспрессии eNOS. Степень этого воздействия определялась его влиянием на прогестероновые рецепторы и не отличалась от эффектов естественного прогестерона. При культивировании клеток эндотелия в присутствии альдостерона, обладающего способностью подавлять синтез NO, не происходило подавление экспрессии eNOS, благодаря антагонистическим эффектам ДРСП в отношении минералокортикоидных рецепторов, при этом прогестерон и медроксипрогестерон ацетат не обладали этими эффектами. В отличие от медроксипрогестерона ацетата, ДРСП не противодействовал также активации eNOS под воздействием эстрогенов [33].

ДРСП входит в состав комбинированного препарата Анжелик® (Байер ХелсКэрАГ, Германия) (1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспирена), разработанного для лечения климактерических расстройств и профилактики остеопороза. На фоне комбинации E2/ДРСП уровень АД снижался более значительно по сравнению с монотерапией эстрогенами, в то время как медроксипрогестерон ацетат оказывал противоположный эффект. Позднее убедительные данные были получены White WB, et al в ходе углубленного, рандомизированного, плацебо-контролируемого, сравнительного (комбинация 1 мг E2 с 1,2 или 3 мг ДРСП или монотерапия 1 мг E2 vs плацебо) исследования, в котором приняли участие 748 женщин (возраст 45-75 лет) в постменопаузе с мягкой и умеренной АГ (1 и 2 ст.). Основной целью этого исследования явилось изучение влияния различных доз ДРСП на уровень САД и ДАД при измерении в кабинете врача и мониторинговании 24-часового амбулаторного АД. Уровни САД и ДАД снижались на фоне всех режимов терапии. Однако если при использовании комбинации 2 и 3 мг ДРСП с 1 мг E2 отмечено статистически значимое снижение уровня этих показателей по сравнению с гр. плацебо, то на фоне комбинации 1 мг E2/1 мг ДРСП не обнаружено статистически значимых изменений. Влияние монотерапии E2 на уровень АД было сходным с таковым плацебо. При использовании Анжелика® (1 мг E2/2 мг ДРСП) выявлено статистически значимое снижение уровня АД, определяемого в кабинете врача.

Seeger H, et al 2009 изучали воздействия ДРСП на биохимические маркеры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, по сравнению с прогестероном и другими прогестагенами — медроксипрогестерона ацетатом и промгестеном, а также антиминокортикоидным средством — спиронолактоном при добавлении к клеточной культуре альдостерона или без такового. В качестве маркеров функции эндотелия были избраны провоспалительные факторы, способствующие адгезии клеток: E-селектин и хемокин — monocyteattracting protein-1 (MCP-1), а также ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1). E-селектин на начальных этапах формирования АБ активирует “прилипание” лейкоцитов на участках повреждения эндотелия. Доказано, что его содержание коррелирует с ТКИМ СА, характеризующей выраженность процессов атеросклероза. Параллельно идет усиление образования факторов, “притягивающих” моноциты и макрофаги к стенке сосуда, в т.ч. хемокинов,

к которым относится и MCP-1. ИАП-1 в высокой концентрации выявляется в АБ и является мощным фактором усиления тромбообразования в артериях при нарушении их целостности, его относят к независимым ФР ССЗ. В результате исследования было получено, что при добавлении альдостерона спиронолактон, ДРСП и промгестон ингибировали обусловленное его воздействием повышение концентрации MCP-1, наиболее выраженным воздействием на этот фактор обладал спиронолактон. Медрок-сипрогестерон ацетат не продемонстрировал какого-либо значимого эффекта на содержание этого провоспалительного фактора. ДРСП снижал уровень E-селектина, даже более значительно, чем спиронолактон. Наоборот, промгестон и медроксипрогестерона ацетат повышали его содержание. Спиронолактон, ДРСП и прогестерон статистически значимо снижали, вызванную альдостероном стимуляцию ИАП-1, значимого эффекта промгестона и медроксипрогестерона ацетат на уровень этого показателя выявлено не было.

Так же ДРСП не препятствует благоприятному влиянию эстрадиола на липиды крови по сравнению с другими прогестагенами — закономерное повышение уровня ХС ЛВП и снижение концентрации ХС ЛНП, а также тенденция к снижению ТГ [5]. Медроксипрогестерон ацетат может снижать благоприятное влияние эстрадиола на обмен липидов, тонус сосудов, повышать толерантность к глюкозе, поэтому он не должен применяться у пациенток, имеющих ФР ССЗ [32].

В ходе исследования White WB, et al 2006 было получено, что у женщин в постменопаузе с мягкой или умеренной АГ (1 или 2 ст.) с исходным уровнем АД 140-179/90-109 мм рт.ст. было отмечено снижение САД и ДАД, сравнимое с таковым при использовании общепринятых антигипертензивных препаратов (АГП) различных терапевтических классов, включая селективный альдостероновый блокатор эплеренон и тиазидные диуретики. При этом эффективность комбинации ДРСП /E2 зависела от дозы: при приеме ДРСП в дозе 2 мг и 3 мг АД снижалось более значительно, чем на фоне 1 мг. При продолжительности терапии не менее 6-8 нед. положительное влияние на уровень АД было стабильным и сохранялось в течение сут. в амбулаторных условиях. Пациентки хорошо переносили комбинацию ДРСП /E2, не было отмечено случаев гипотензии при нормальном уровне АД (САД 120 мм рт.ст.). Немаловажно, что в данном исследовании не было обнаружено ни одного случая гиперкалиемии или иного нарушения электролитного баланса у женщин в постменопаузе с АГ при приеме ДРСП.

Таким образом, использование ДРСП в составе ЗГТ позволяет снизить риск ССЗ у женщин в постменопаузе с климактерическими нарушениями.

Заключение

Согласно многочисленным демографическим прогнозам ВОЗ, к 2030г число женщин старшей возрастной гр., находящихся в периоде постменопаузы, приблизится к млрд, поэтому состояние их здоровья и КЖ с каждым годом приобретают все большее значение. Неблагоприятными последствиями эстрогенного дефицита в постменопаузе являются ССЗ, которые оказывают значительно большее влияние не только на КЖ, но и на продолжительность жизни женщины. В настоящее время большинство исследователей считают ЗГТ в период пери- и постменопаузы патогенетически обос-

нованной, т. к. она обеспечивает адаптацию организма женщины к новому метаболическому равновесию после угасания функции яичников. Однако различные виды

терапии, отличающиеся по характеру действия препаратов, особенно прогестинов, по режиму введения, могут иметь разные эффекты на сердечно-сосудистую систему.

Литература

1. Мартынов А.И., Майчук Е.Ю., Юренина С.В. и др. Артериальная гипертензия у женщин с хирургической менопаузой. В кн. "Медицина климактерия" под ред. В.П. Сметник. Изд-во "Литера" 2006; 463-75.
2. Доценко Ю.В., Лякишев А.А., Гончаренко Н.В., Старостина Т.А. Заместительная гормональная терапия у женщин с сердечно-сосудистой патологией. *Лечащий врач* 2000; 7: 10-6.
3. Levine JP. Long-term estrogen and hormone replacement therapy for the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3(3): 181-6.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-3.
5. Сметник В.П. От главного редактора. *Климактерий* 2010; 1: 3-4.
6. Chase NL, Sui X, Lee DC, Blair SN. The association of cardiorespiratory fitness and physical activity with incidence of hypertension in men. *Am J Hypertens* 2009; 22(4): 417-24.
7. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, et al. Do lipids, blood pressure, diabetes and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002; 39: 125-32.
8. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780-9.
9. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, et al.; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Finding from the EUROASPIRE I and II surveys. *Diabetologia* 2004; 47: 1257-65.
10. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003; 61(6): 801-6.
11. Сметник В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции. *Cons Med* 2001; 3(11): 546-58.
12. Зызина Н.Е. Возможности оценки нейровегетативного и психоэмоционального статуса женщин пременопаузального периода в реализации и прогнозировании климактерического синдрома: Автореф дис канд мед наук. Москва 2004.
13. Sabia S, Fournier A, Mesrine S, et al. Risk factors for onset of menopausal symptoms: results from a large cohort study. *Maturitas* 2008; 60(2): 108-21. Epub 2008 May 29.
14. Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT, et al. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms [published online ahead of print May 20, 2008]. *Fertil Steril* 2008.
15. Зайдиева Я.З. Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение. Пособие для врачей. Москва 2001; 6-8.
16. Караченцев А.Н., Кузнецова И.В. Терапия эстрогенами при артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде. *Пробл эндокрин* 2003; 49(4): 51-4.
17. Archer DF. Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric* 2009; (Suppl 1): 26-31.
18. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004; 82: 391-7.
19. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40.
20. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Соловьева О.А., Сахновская М.А. Влияние заместительной терапии 17β-эстрадиолом в сочетании с дроспиреноном на динамику артериального давления, эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе. *Ж акуш жен бол* 2007; LVI (2).
21. Mercurio G, Zoncu S, Saiu F, et al. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas* 2004; 47: 131-8.
22. Караченцев А.Н., Кузнецова И.В., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Заместительная гормональная и гипотензивная терапия в пери- и постменопаузе у больных с артериальной гипертензией. *Акуш гинекол* 2004; 6: 10-3.
23. Hernandez Schulman I, Aranda P, Raji L. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 1168-74.
24. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-9.
25. Crook D. Postmenopausal hormone replacement therapy, lipoprotein metabolism, and coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 40-5.
26. Davis SR, Dinatale I, Rivera-Woll L, Davison S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. *J Endocrinol* 2005; 185: 207-22.
27. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 35-44.
28. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 589-90.
29. Подзолков В.Н., Брагина А.Е., Чурганова Л.Ю. Заместительная гормональная терапия — новое направление в лечении и профилактике кардиоваскулярных нарушений в перименопаузе. *PMЖ* 1998; 3: 21-3.
30. Tilly-Kiesi M, Lappi M, Puolakka J, et al. Different effects of continuous oestrogen-progestin and transdermal oestrogen with cyclic progestin regimens on low-density lipoprotein subclasses. *Eur J Clinical Invest* 1996; 26: 1125-33.
31. Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе. *Климактерий* 2009; 1: 8-13.
32. Rosano G. Menopause and cardiovascular disease — the evidence. Abstract book. 12th International Congress on Gynecological Endocrinology; March 2-5, 2006, Florence, Italy, p. 12-3.
33. Cimoncini T, Fu X-D, Caruso A, et al. Drosiprenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. *Human Reprod* 2007; 22(8): 2325-34.

Поступила 28/02-2011