

В.Б. Мычка, ...ЗГТ у женщин в ранней постменопаузе...

Женский вопрос в кардиологии

В.Б. Мычка¹, И.В. Кузнецова³, М.Ю. Кириллова¹, Н.А. Войченко³, Т.В. Балахонова¹,
А.А. Федорович¹, С.В. Юренева², Е.С. Акарачкова³, В.П. Сметник², И.Е. Чазова¹

¹Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий; ²ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова; ³Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. Москва, Россия

“Female issue” in cardiology

V.B. Mychka¹, I.V. Kuznetsova³, M.Yu. Kirillova¹, N.A. Voychenko³, T.V. Balakhonova¹,
A.A. Fedorovich¹, S.V. Yureneva², E.S. Akarachkova³, V.P. Smetnik², I.E. Chazova¹

¹A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex;
²V.I. Kulakov Research Centre for Obstetrics, Gynaecology, and Perinatology; ³I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффект заместительной гормональной терапии (ЗГТ) комбинированным препаратом, состоящим из 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона (торговый бренд Анжелик) у женщин в ранней постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы 30 пациенток с диагностированной постменопаузой в сочетании с климактерическим синдромом, которым по показаниям была назначена ЗГТ. Исследовались: величина артериального давления (АД), степень выраженности вегетативных расстройств, висцерального ожирения, метаболический статус через 6 мес. лечения препаратом Анжелик, состояние микроциркуляции (МЦ) и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонной артерии – через 1 год лечения.

Результаты. Через 6 мес. терапии отмечено снижение уровня АД, улучшение метаболического статуса, показателей вегетативных нарушений, а через 1 год лечения состояния МЦ и уменьшение ТИМ сонной артерии.

Заключение. Анжелик обладает вегетокорректирующим и антигипертензивным эффектами, а также оказывает положительное влияние на метаболический статус, висцеральное ожирение, МЦ, ТИМ сонных артерий у пациенток в ранние сроки постменопаузы.

Ключевые слова: постменопауза, метаболический синдром, артериальная гипертония, ожирение, менопауза, заместительная гормональная терапия.

Aim. To study the effects of hormonal replacement therapy (HRT) with a combined medication (1 mg 17β-estradiol and 2 mg drospirenone; Angeliq) among women in early post-menopause.

Material and methods. In total, 30 postmenopausal patients with climacteric syndrome were examined and prescribed HRT. The following parameters were studied: blood pressure (BP) level, vegetative disorder severity, visceral obesity, metabolic status after 6 months of Angeliq therapy, microcirculation (MC) and carotid artery intima-media thickness (IMT) after 1 year of Angeliq therapy.

Results. After 6 months of the treatment, BP level was reduced, metabolic status improved, and vegetative disorders were less severe. After 1 year, MC parameters improved, and carotid IMT levels were reduced.

Conclusion. Angeliq demonstrated vegeto-corrective and antihypertensive effects, together with improvement in metabolic status, visceral obesity, MC, and carotid IMT parameters among female patients in early post-menopause.

Key words: Post-menopause, metabolic syndrome, arterial hypertension, obesity, menopause, hormonal replacement therapy.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: Victoria-mychka@yandex.ru

[¹Мычка В.Б. (*контактное лицо) – в.н.с. отдела системных гипертензий, ²Кузнецова И.В. – профессор Российской медицинской академии последипломного образования, ³Кириллова М.Ю. – аспирант отдела системных гипертензий, ⁴Войченко Н.А. – аспирант кафедры акушерства акушерства и гинекологии № 1, ⁵Балахонова Т.В. – в.н.с. отдела новых методов диагностики, ⁶Федорович А.А. – н.с. отдела новых методов диагностики, ⁷Юренева С.В. – в.н.с., ⁸Акарачкова Е.С. – в.н.с. отдела патологии вегетативной нервной системы, ⁹Сметник В.П. – руководитель отделения эндокринологической гинекологии, ¹⁰Чазова И.Е. – руководитель отдела системных гипертензий].

Еще недавно существовало мнение о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), развивающиеся вследствие атеросклероза, ассоциируются в основном с лицами мужского пола. Однако исследования последних лет показали, что в Европе женщины гораздо чаще умирают от ССЗ в сравнении с мужчинами (55 % женщин vs 43 % мужчин) [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной смерти женщин в 23 % случаев, инсульт — в 18 %, другие ССЗ — в 15 % [1]. В то время как у мужчин ИБС служит причиной смерти в 21 %, инсульт — в 11 % и остальные ССЗ — в 11 % случаев [1].

ИБС лидирует в женской смертности (24 %), что существенно опаснее рака молочной железы, который всегда считали “убийцей женщин”. Однако, несмотря на то, что рак молочных желез достаточно часто встречается, в действительности он приводит к смерти только в 3 % случаев [1]. Несомненно, существуют различия в ССЗ между женщинами и мужчинами. В 50 % случаев женщины могут умереть от первого сердечного приступа, в то время как у мужчин это число составляет 30 %. Из тех женщин, кто выжил после первого приступа стенокардии, 38 % умирают в течение первого года, тогда как среди мужчин умирают 25 %. Госпитальная летальность при инфаркте миокарда (ИМ) у женщин составляет 19 % vs 12 % у мужчин. А летальность в течение первого года после ИМ у женщин — 36 %, у мужчин значительно меньше — 26 %.

Эпидемиология, клиника и динамика развития ССЗ различаются у женщин и мужчин. Как правило, женщины в момент развития у них ССЗ на ~ 10-12 лет старше мужчин [2]. Сердечно-сосудистые события (ССС) редкое явление у женщин в пременопаузе, их частота наиболее заметно увеличивается после 45-54 лет, т. е. во время наступления менопаузы. У женщин в постменопаузе риск ИБС в 4 раза выше, чем у женщин в пременопаузе.

В отличие от мужчин у женщин чаще наблюдаются множественные факторы риска (ФР) ССЗ, такие как висцеральное ожирение (Ож), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипергликемия, атерогенная дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ). Все эти ФР являются составляющими метаболического синдрома (МС). Результаты Фремингемского исследования показали, что у женщин с Ож риск ИБС на 30-65 % выше, риск смерти в 5 раз выше, чем у женщин с нормальной массой тела (МТ). АГ у женщин до 50 лет встречается в 40 % случаев, а > 50 лет — в 50 %. Сахарный диабет (СД) наблюдается в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин в возрасте > 45 лет.

Смертность среди женщин с СД в 3-7 раз выше по сравнению с женщинами без СД. СД среди ФР занимает 7 место у женщин и 21 у мужчин [3]. У мужчин с СД внезапная смерть (ВС) наступает на 50 %, а у женщин с СД на 30 % чаще, чем у лиц

соответствующего пола и возраста без СД. Повышение частоты ССЗ у женщин, особенно ИМ и стенокардии, а также СД совпадает по времени с менопаузой.

Европейское общество кардиологов (ЕОК) признало наличие “белых пятен” в научном понимании различных аспектов ССЗ у женщин, в связи с чем, его эксперты содействовали созданию программы “Женское сердце” [4]. Основной целью ЕОК является улучшение качества жизни (КЖ) европейского населения, что во многом связано с сокращением ССЗ. Одна из главных задач состоит в осознании проблемы ССЗ у женщин, что связано с повышением знаний в этой области как среди медицинского и научного сообщества, так и среди населения в целом. Частью этой программы явилась встреча гинекологов и кардиологов с целью выработки единого экспертного мнения и междисциплинарного алгоритма ведения женщин в постменопаузе с климактерическими проявлениями; при этом основной акцент был сделан на выявление ФР. Это встретило полное взаимопонимание со стороны гинекологов, которые сравнительно недавно высказались относительно необходимости выработки консенсуса по вопросам сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин в постменопаузе в ходе открытого диалога всех заинтересованных сторон [5]. В Заявлении Исполнительного комитета Международного общества по менопаузе была подчеркнута важность проведения клинических исследований, которые способствовали бы совершенствованию клинической практики [6]. В частности, Международное общество по менопаузе поддерживает расширение исследований по изучению влияния гормонов на сердечно-сосудистую систему.

Большинство Европейских стран, в т.ч. и Россия, поддержали эту инициативу ЕОК. В 2007г в России под эгидой Российского медицинского общества АГ, Российского общества гинекологов-эндокринологов и общества менопаузы создан Консенсус Российских кардиологов и гинекологов, посвященный ведению женщин с ССР в перименопаузе. В 2009г во второй пересмотр Рекомендаций по диагностике и лечению МС Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) впервые внесен раздел, посвященный постменопаузальному МС и заместительной гормональной терапии (ЗГТ). В этом же году разработаны и опубликованы первые Российские рекомендации по ЗГТ для гинекологов. Инициированы и проводятся кардиологами и гинекологами совместные научные исследования, конференции и образовательные программы для врачей.

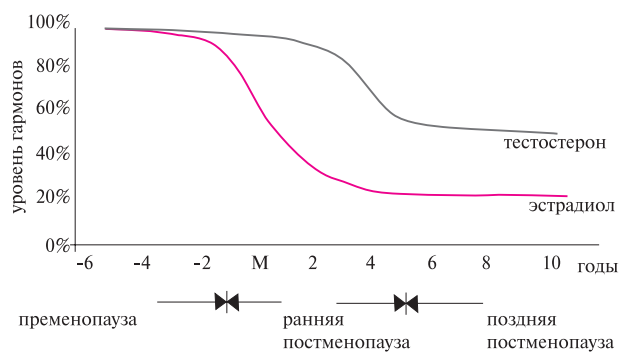
Существенно более высокая частота ССЗ и СД у женщин в сравнении с мужчинами, вероятно, связана со значительно большим распространением МС у женщин, особенно в период постменопаузы, как в России, так и во всем мире.

Основываясь на определениях NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) и IDF (International Diabetes Federation), в ходе исследования EUROASPIRE II (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II) продемонстрировано наличие МС у 56 % и 72 % женщин vs 40 % и 59 % мужчин, соответственно [7]. Следует особенно подчеркнуть, что у женщин по сравнению с мужчинами распространенность Ож была выше, а уровни липопротеинов высокой плотности (ЛВП) ниже. Повышение с возрастом уровней липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и липопротеина (а) [ЛП (а)] более характерно для женщин, чем для мужчин [8].

Исследование EUROASPIRE продемонстрировало, что Ож, особенно висцеральное: окружность талии (ОТ) > 88 см у женщин и > 102 см у мужчин, по различным критериям диагностики МС более распространено среди женщин (70 %), чем среди мужчин (46 %) с ИБС [7]. Возникновение центральной формы Ож коррелирует по времени с менопаузальным периодом [9]. Даже небольшое увеличение веса в течение взрослого периода жизни, независимо от физической активности, связано с более высоким риском смерти у женщин.

В основе развития ССЗ, СД 2 типа (СД-2) и их фатальных осложнений у женщин лежит МС, обусловленный наступлением менопаузы, т. е. дефицитом эстрогенов. В репродуктивном периоде ССЗ, вызванные атеросклерозом, крайне редко встречаются у женщин. Это обусловлено защитным действием половых стероидов на сердечно-сосудистую систему. Эстрогены оказывают позитивное влияние на липидный профиль в виде снижения уровня общего холестерина (ОХС), ЛНП, ЛП (а) и апо-липопротеина (апо), повышения уровня ЛВП [26]. Со стороны функции эндотелия сосудов эстрогены вызывают подавление апоптоза и пролиферации 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 в плазме крови. В регуляции активности симпатической нервной системы (СНС) эстрогены также принимают непосредственное участие. Эстрогены способны увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность тканей к нему.

Прогестерон — гормон желтого тела 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 триглицеридов (ТГ) и липопротеинов очень низ-



Y. Liu, J. Ding, T.L. Bush et al Am J Epidemiol 2001; 154: 489-94

Рис. 1 Изменение уровней эстрогенов, тестостерона и менопауза.

кой плотности (ЛОНП). Прогестерон, участвуя в регуляции деятельности свертывающей системы крови, снижает уровень антитромбина III и концентрацию фактора VIII. Прогестерон взаимодействует с PPAR γ рецепторами адипоцитов висцерального жира, повышая чувствительность периферических тканей к инсулину. Он участвует также в дифференцировке адипоцитов, препятствуя развитию висцерального Ож. С наступлением менопаузы и снижением секреции эстрогенов уменьшаются и постепенно теряются все эти защитные свойства половых стероидов, что является одной из причин развития ССЗ у женщин [27].

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 (АТ II), теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов АТ II типа I (АТ_I), развивается дисбаланс между NO и АТ II, а его влияние на АТ_I становится более выраженным. Повышение активности РААС является одним из ведущих механизмов формирования АГ у женщин в постменопаузе. В генезе АГ принимает участие гиперсимпатикотония и дисфункция эндотелия (ДЭ) сосудов, являющиеся следствием эстрогенного дефицита. Повышение активности СНС увеличивает секрецию норадреналина и спазм сосудов, таким образом, происходит рост общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). При нарушении функции эндотелия нарушается баланс вазоактивных медиаторов эндотелия сосудов. При этом повышается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилататоров, особенно NO. Это также вызывает повышение ОПСС и артериального давления (АД). Теряются защитные антиатерогенные свойства NO, что способствует раннему развитию атеросклероза.

Еще одной важной причиной АГ, атеросклероза и других ССЗ у женщин в постменопаузе служит развитие МС. С наступлением менопаузы отмечается стремительное снижение секреции



Рис. 2 Схема патогенеза менопаузального МС.

эстрогенов, в то время как секреция андрогенов снижается более медленно и плавно. Таким образом, наступает относительная к резкому снижению эстрогенов, гиперандрогения (рисунок 1). Это, в свою очередь, вызывает развитие андрогенного Ож с перераспределением подкожного жира в верхнюю половину тела и увеличение массы висцерального жира [28]. Прогрессированию висцерального Ож способствует снижение уровня соматотропного гормона (СТГ), являющееся следствием дефицита эстрогенов. Дефицит СТГ нарушает секрецию инсулина и ИР. Уменьшение содержания прогестерона снижает активность PPAR γ и α рецепторов и как следствие сокращает секрецию адипонектина и ИР, а также повышает объем висцерального жира. Развитие Ож усугубляет подъем глюкокортикоидов, который наблюдается с увеличением возраста. При этом нарушается механизм обратной связи, и в ответ на любую, даже незначительную стрессовую ситуацию, замедляется восстановление исходного уровня стрессовых гормонов, в частности глюкокортикоидов, концентрация которых длительное время держится на высоких уровнях. С возрастом изменяется соотношение минералкортикоидов и глюкокортикоидов в гиппокампе и гипоталамусе в пользу увеличения глюкокортикоидов. Эстрогены участвуют в регуляции аппетита. Было установлено, что в репродуктивном периоде женщины в фазу овуляции, когда отмечается максимальный выброс эстрогенов, едят менее калорийную пищу и в меньшем объеме, чем в лютеиновую фазу, когда снижается секреция половых стероидов. У женщин в постменопаузе наблюдается изменение пищевого поведения в сторону повышения аппетита, что способствует нарастанию МТ и прогрессированию МС [29].

МС у женщин в постменопаузе формируется по традиционному механизму, так же как у других категорий больных. Отличие лишь в том, что его развитие инициирует дефицит эстрогенов (рисунок 2).

Основными этиологическими факторами МС являются: генетическая предрасположенность, избыточное потребление жиров и гиподинамия. Ведущая роль в патогенезе МС принадлежит ИР и вызванной ею компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ). ГИ снижает чувствительность инсулиновых рецепторов, вследствие чего глюкоза и жиры, поступающие с пищей, депонируются жировой тканью.

ГИ подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию висцерального Ож. Постоянная ГИ истощает секреторный аппарат β -клеток поджелудочной железы, что способствует развитию НТГ, а впоследствии приводит к СД-2.

При висцеральном Ож адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты (СЖК) непосредственно в воротную вену печени, что в сочетании с повышением глюкозы в крови приводит к увеличению синтеза в печени ТГ, апо-В, ЛОНП, ЛНП; также снижается содержание ЛВП.

При ИР развивается ДЭ сосудов. При этом повышается секреция вазоконстрикторов (эндотелина, тромбксана) и уменьшается секреция вазодилаторов (NO и простациклина), что способствует развитию АГ. ГИ, воздействуя на гипоталамические ядра, активирует СНС и сокращает активность парасимпатической нервной системы, что увеличивает сердечный выброс, частоту сердечных сокращений (ЧСС), снижает вариабельность сердечного ритма. Это способствует повышению ОПСС.

ГИ, воздействуя на гипоталамические ядра, нарушает функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводя к повышенной активации РААС. ГИ задерживает натрий почками и вызывает гиперволемию. Инсулин, как митогенный фактор, усиливает пролиферацию ГМК сосудов, сужая их просвет, что еще более повышает ОПСС. Адипоциты висцеральной жировой ткани при Ож в избытке синтезируют ряд гормонально активных веществ: лептин, СЖК, фактор некроза опухоли- α , инсулиноподобный фактор роста (ИФР), ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1), ангиотензиноген, АТ II, интерлейкины, простагландины, эстрогены.

Лептин — гормон, продуцируемый только адипоцитами висцеральной жировой ткани. В норме он регулирует чувство насыщения. Однако при МС, несмотря на повышенное его содержание в крови, утрачивается чувствительность гипоталамических центров к нему, и развивается относительная лептинорезистентность. Лептин оказывает подобное инсулину влияние на СНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

При ИР уменьшается активность фибринолитической системы за счет повышенного содержания

в крови ИАП-1, который усиленно вырабатывается в эндотелии, адипоцитах, печени, клетках мышечной ткани и высвобождается из тромбоцитов. Это создает предрасположенность к тромбозам, способствует ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек. Гипергликемия, ГИ, АГ, нарушения фибринолиза создают условия для раннего развития атеросклероза [19].

Учитывая стремительно развивающиеся патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые вызывает эстрогенный дефицит у женщин в постменопаузе, логичным и оправданным представляется назначение ЗГТ. История с ЗГТ драматична и неоднозначна. Предпринимались попытки лечить ЗГТ ИБС и другие ССЗ. Данные, полученные в ходе наблюдательных исследований, показали, что ЗГТ может увеличить показатель выживания женщин после операции коронарного стентирования [10] и после ИМ [11]. Другие потенциально благоприятные эффекты эстрогенов включают существенное увеличение уровня ЛВП и уменьшение ЛНП у женщин в постменопаузе, что сопровождается благоприятным влиянием на показатели коагуляции [12]. Результаты наблюдательных исследований показали благоприятное воздействие ЗГТ на сердечно-сосудистую систему. Однако рандомизированные, клинические исследования, подобные WHI (Women's Health Initiative), в которых не участвовали женщины с диагностированной ИБС, показали, что эстрогены в комбинации с прогестинами не оказывают защитного влияния на сердечно-сосудистую систему и даже могут увеличить ССР у женщин старшего возраста в постменопаузе [13]. Эти предварительные результаты оказали влияние на формирование негативного отношения к ЗГТ. Однако после тщательного анализа с учетом возраста и длительности менопаузы в момент начала ЗГТ было установлено, что у женщин ≤ 60 лет и длительностью менопаузы не более 10 лет, не повышался риск ССЗ и на 30 % снижалась общая смертность (рисунок 3). Не было выявлено никакого повышения риска рака молочной железы среди женщин, которые ранее никогда не использовали ЗГТ до включения в исследование и тех, чей возраст на этот момент был < 60 лет. Результаты WHI также продемонстрировали, что повышение риска венозного тромбоза на фоне комбинированной терапии эстрогенами и прогестинами наблюдалось с увеличением возраста женщин [14], как и риска ишемического инсульта, который составлял ~ 8 дополнительных случаев на 10 тыс. лечившихся женщин [15].

Было высказано предположение, что при назначении ЗГТ продолжительность постменопаузы может быть более важным фактором ССР, чем возраст женщины. Углубленный анализ результатов наблюдательного Исследования Здоровье Медсестер

У женщин, начавших прием
ЗГТ в возрасте < 60 лет,
смертность \downarrow на 30%

(Birkh user M.H. et al. 2008)

Рис. 3 Исследование WHI.

также показал, что ОР ИМ не был повышен у женщин, начавших ЗГТ в течение 10 лет после наступления менопаузы [16]. Мета-анализ 23 исследований с участием > 39 тыс. женщин в постменопаузе разного возраста подтвердил снижение ССЗ и смертности у тех, которым ЗГТ назначали в возрасте < 60 лет [30] (рисунок 4.) Рекомендации, касающиеся продолжительности ЗГТ, должны базироваться на данных конкретной пациентки, дозах и виде используемой терапии. После публикации результатов WHI [17] была выработана позиция Исполнительного комитета Международного общества по менопаузе, в которой подчеркивается, что нет оснований для принудительного ограничения продолжительности терапии [6]. В этом документе утверждается, что нет никакого оправдания произвольному прекращению лечения у женщин, которые начали ЗГТ в период менопаузального перехода с хорошим клиническим эффектом.

В 2008г в Москве стартовало открытое, с активным контролем, научное исследование при совместном участии кардиологов и гинекологов, посвященное изучению взаимосвязи эстрогенного дефицита у женщин в ранние сроки постменопаузы с развитием МС, АГ и атеросклероза и оценке влияния комбинированной ЗГТ на сердечно-сосудистую систему. В этой работе приняли участие отдел системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологии, ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова и Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова.

Целью исследования являлось изучение влияния ЗГТ, включающей 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона — препарат Анжелик (Байер, Шеринг Фарма АГ, Германия), на уровень АД, состояние микроциркуляции (МЦ), сосудистой стенки и метаболический статус у женщин в постменопаузе.

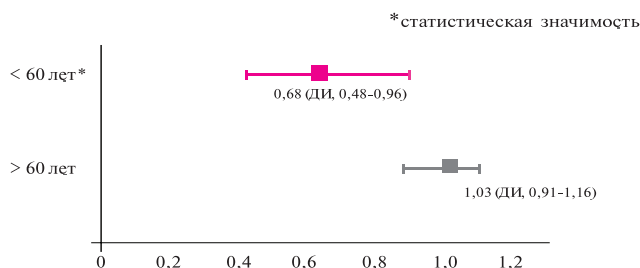


Рис. 4 Общая смертность при использовании ЗГТ мета-анализ 23 исследований [30].

Материал и методы

В исследовании участвовали 50 пациенток средний возраст $49,6 \pm 5,2$ года с диагностированной постменопаузой в сочетании с климактерическим синдромом (КС), имеющие показания для назначения ЗГТ. Пациентки были разделены на 2 группы (гр.): 15 пациенток с хирургической менопаузой, 15 — с естественной менопаузой составили основную гр. (ОГ) и 20 пациенток гр. контроля (ГК), не получавшие ЗГТ. Всем пациенткам ОГ после тщательного обследования гинекологом и при отсутствии противопоказаний назначали ЗГТ, препаратом Анжелик, 1 раз в сут. ежедневно. Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

До лечения и через 6, 12 мес. терапии пациенткам проводилось клинично-гинекологическое обследование: оценивали гормональный статус — определение в венозной крови пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, прогестерона, свободного тестостерона, тиреотропного гормона (ТТГ), инсулина; по показаниям выполняли остеоденситометрию у женщин с костными переломами в анамнезе, а также женщин с ≥ 3 ФР остеопороза; онкоцитологическое исследование; гемостазиограмму — гомоцистеин, фибриноген, VII и VIII факторы, антитромбин III, протеин С, факторы протромбинового комплекса; маммографию; ультразвуковое исследование органов малого таза; биохимический анализа крови — глюкоза натощак, тест толерантности к глюкозе (ТТГ), ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП, ТГ. Всем пациенткам на промежуточных визитах измеряли АД по методу Н. С. Короткова, исходно и через 12 мес. определяли показатели суточного профиля АД методом суточного мониторирования (СМ) АД с помощью неинвазивного портативного монитора “SpaceLabs 90217” (США). У всех пациенток регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) покоя в 12 стандартных отведениях, определялся уровень вазоактивных медиаторов — эндотелина, метаболитов NO. Для оценки вегетативного статуса пациенток применялись пробы на вегетативное обеспечение — вегетативные кардиопробы; спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР); тесты на определение гипервентиляционного синдрома при помощи телеметрического комплекса TELECARD; анкетирование: тест Спилбергера, шкала депрессий Бека (Beck depression inventory), тест для выявления вегетативных изменений; анкетирование: оценка выраженности вазомоторных климактерических симптомов и КЖ. До начала и через 12 мес. лечения для оценки структурно-функционального состояния артерий использовалась толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА) в дистальной трети (дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий). Исследование проводили на ультразвуковом аппарате Acuson 128 XP10 (США), с линейным датчиком 7МГц при незначительном отклонении головы пациентки в противоположную сторону. Изображения обрабатывались на рабочей станции Multi Vox с применением программы полуавтоматического обсчета ТИМ (мм) в дистальном сегменте задней стенки правой и левой ОСА с расчетом средней величины $ТИМ_{ср} = (ТИМ_{прав} + ТИМ_{лев})/2$. Изучали состояние МЦ с помощью лазерной доплерофлуометрии. Исследование МЦ кровотока выполняли до начала и через 12 мес. терапии в положении лежа на спине, после 15-минутного периода адапта-

ции в помещении при температуре $+23 \pm 1^\circ\text{C}$ одноканальным лазерным флоуметром “ЛАКК-02” (“ЛАЗМА”, Россия) в видимой красной области спектра (длина волны 630 нм) в 1 мм^2 кожи правого предплечья.

На промежуточных визитах через 3, 6 и 12 мес. на фоне терапии у пациенток собирали данные о переносимости лечения, рассчитывали ИМТ, проводили физикальный осмотр, биохимическое исследование венозной крови: ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ, глюкоза, мочева кислота, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий билирубин, креатинин, общий белок, а также измеряли АД по методу Н. С. Короткова.

Критериями, исключающими участие пациенток в исследовании, являлись: АГ 3 степени (ст.) (АД = $180/110 \text{ мм рт.ст.}$); симптоматические АГ, ИБС; острое нарушение мозгового кровообращения или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; СД-1 и СД-2; сопутствующие заболевания, требующие дополнительной терапии и затрудняющие оценку эффективности и переносимости препаратов; тяжелые заболевания печени; креатинин сыворотки крови $\geq 200 \text{ мкмоль/л}$; калий сыворотки крови $> 5,0 \text{ ммоль/л}$; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы; подтвержденный или предполагаемый диагноз эстрогензависимого предракового заболевания или эстрогензависимой злокачественной опухоли; венозные и артериальные тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе; кровотечения из половых путей неясной этиологии; выраженная гипертриглицеридемия (ТГ $> 5 \text{ ммоль/л}$).

Лекарственное средство, применяемое в исследовании — Анжелик

Анжелик представляет собой комбинацию 17β -эстрадиола и дроспиренона (ДРСП), разработанную для лечения климактерических расстройств и профилактики остеопороза. В состав препарата входит $1 \text{ мг } 17\beta$ -эстрадиола и 2 мг ДРСП .

ДРСП — новый прогестаген, фармакологический профиль которого наиболее близок к эндогенному прогестерону по сравнению с другими синтетическими прогестагенами, применяющимися в настоящее время [20]. Помимо этого, ДРСП является прогестагеном со свойствами антагониста рецепторов к альдостерону, т. е. обладает уникальными свойствами, не характерными для других синтетических прогестагенов. Благодаря антиальдостероновой активности ДРСП вызывает умеренно выраженное усиление экскреции натрия и воды [21]. В то время как в течение первого года приема других препаратов регос для ЗГТ отмечается некоторое повышение уровня САД и эта тенденция сохраняется при продолжении лечения; антиминокортикоидные свойства Анжелика способствуют снижению АД у женщин с АГ в постменопаузе, как при монотерапии, так и при сочетанном его применении с различными антигипертензивными средствами (АГП) [22].

Анжелик — препарат для комбинированного режима ЗГТ, обеспечивает новый альтернативный подход к ведению женщин в постменопаузе и, благодаря дополнительным терапевтическим преимуществам, превосходит возможности других препаратов, применяющихся с традиционной целью ЗГТ.

Исследование подходит к завершению и, в скором времени будет представлено сообщение об его

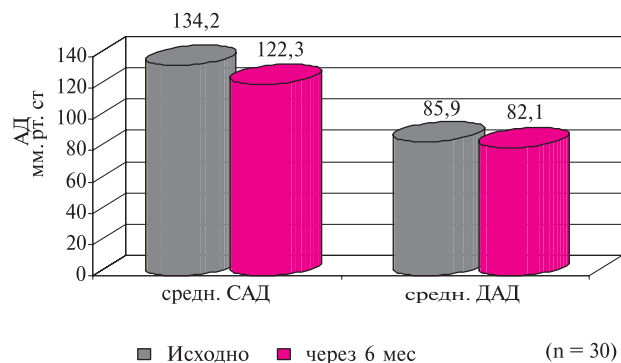


Рис. 5 Динамика АД на фоне терапии препаратом Анжелик.

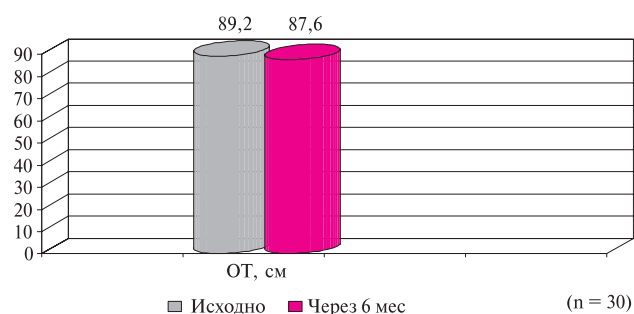


Рис. 7 Динамика показателя ОТ на фоне терапии препаратом Анжелик.

окончательных результатах. Однако к настоящему времени были получены промежуточные результаты работы через 24 нед. приема Анжелика женщинами в постменопаузе, результаты определения ТИМ ОСА и параметров МЦ через 1 год исследования.

Результаты

На фоне ЗГТ (1 мг 17В-эстрадиола и 2 мг ДРСП) через 24 нед. в среднем по ОГ по результатам ручного измерения АД отмечалось достоверное снижение его уровня по сравнению с исходным. САД снизилось со $134,3 \pm 11,2$ мм рт.ст. до $122,3 \pm 12,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); ДАД достоверно – с $85,9 \pm 7,1$ мм рт.ст. до $82,1 \pm 8,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) (рисунок 5). МТ в среднем снизилась с $80,7 \pm 2,3$ кг до $77,4 \pm 1,7$ кг (рисунок 6) и ИМТ – с $27,95 \pm 4,70$ кг/м² до $26,75 \pm 3,9$ кг/м², однако результаты недостоверны. Через 24 нед. лечения достоверно уменьшился показатель висцерального Ож – ОТ с $89,2 \pm 1,2$ см до $87,6 \pm 0,8$ см ($p < 0,05$) (рисунок 7). На фоне приема Анжелик уровень глюкозы в плазме крови натощак значимо не изменился, составляя $5,5 \pm 0,1$ ммоль/л до начала терапии и $5,4 \pm 0,1$ ммоль/л через 24 нед. лечения. ЗГТ оказала благоприятное влияние на липидный профиль крови. При анализе достоверно снизился уровень ОХС в плазме крови с $6,3 \pm 0,62$ ммоль/л до $5,5 \pm 0,57$ ммоль/л ($p < 0,005$) и ЛНП с $3,8 \pm 0,64$ ммоль/л до $3,4 \pm 0,64$ ммоль/л ($p < 0,005$). Показатели ЛВП и ТГ значимо не менялись. До лечения уровень ТГ составлял

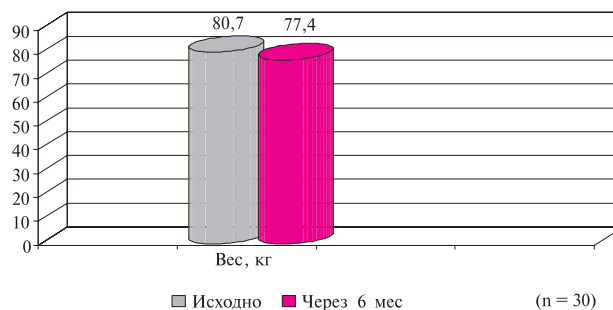


Рис. 6 Динамика веса на фоне терапии препаратом Анжелик.

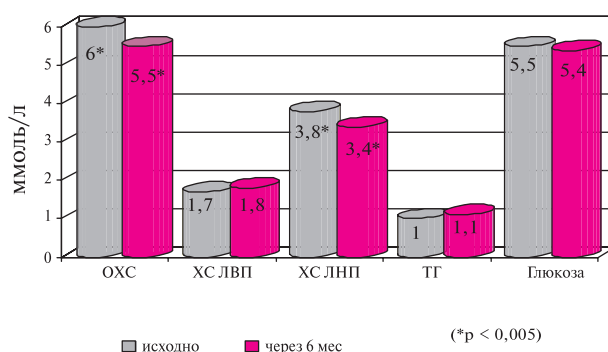


Рис. 8 Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии препаратом Анжелик.

$1,0 \pm 0,90$ ммоль/л, после лечения $1,1 \pm 0,93$ ммоль/л; концентрация ЛВП до лечения, не превышающая рекомендованного целевого уровня ($> 1,2$ ммоль/л для женщин) существенно не изменилась на фоне ЗГТ, составляя до и после лечения $1,7 \pm 0,74$ ммоль/л и $1,8 \pm 0,86$ ммоль/л, соответственно (рисунок 8).

При анализе результатов повторного анкетирования пациенток на фоне приема Анжелика существенно уменьшились число и степень выраженности предъявляемых на момент начала исследования жалоб. Проводимая ЗГТ способствовала снижению симпатикотонии – индекс LF/LF снизился с $3,6 \pm 1,2$ до $1,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$).

Оценить динамику ТИМ ОСА к настоящему времени удалось только у 10 пациенток, завершивших исследование. Медиана ТИМ ср. исходно составила 0,72 мм (нижняя квартиль 0,65 мм, верхняя квартиль 0,78 мм). Через 12 мес. медиана ТИМ ср. составила 0,68 мм (нижняя квартиль 0,61 мм, верхняя квартиль 0,71 мм) (рисунок 9). На таком небольшом числе случаев достоверность отсутствовала. Однако, очевидна положительная тенденция в динамике ТИМ. Возможно, дальнейший анализ большей когорты пациенток позволит выявить достоверные различия в динамике.

Результаты исследования МЦ кровотока, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 1. На фоне лечения обозначалась тенденция к снижению активности тонус-формиру-

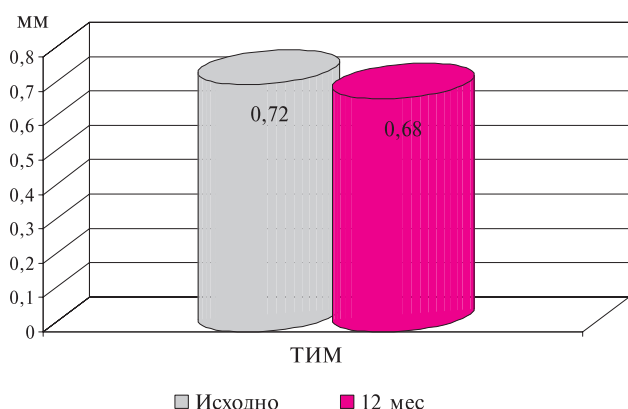
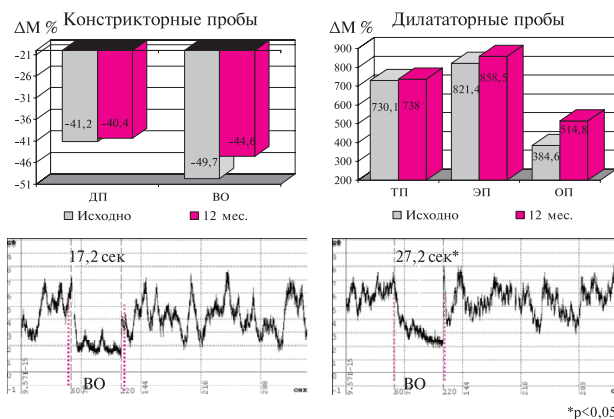


Рис. 9 Динамика ТИМ на фоне терапии препаратом Анжелик.

ющих звеньев (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) модуляции микроциркуляции. Вероятнее всего, этим и обусловлено не только достоверное снижение АД, которое измеряли за 5 мин до начала флоуметрии (на 10 мин периода адаптации), но и тенденция к снижению



Примечание: Δ (%) – изменение показателя (%).

Рис. 10 Оценка микроциркуляторного кровотока в коже методом ЛДФ на фоне терапии препаратом Анжелик.

констрикторной активности микрососудистого русла кожи. Особенно наглядно это выражено при проведении констрикторной пробы с венозной окклюзией (ВО), которая демонстрирует достоверное удлинение времени достижения максимальной констрикции прекапиллярных

Таблица 1

Результаты исследования микроциркуляторного кровотока в коже на фоне терапии препаратом Анжелик

параметры	исходно	через 12 мес.	
САД (мм рт.ст.)	130,5 ± 13,4	125,5 ± 13,0	
ДАД (мм рт.ст.)	85,0 ± 10,5	79,0 ± 10,5 *	
срАД (мм рт.ст.)	100,2 ± 10,6	94,5 ± 10,7 *	
ЧСС (уд./мин)	72,6 ± 10,0	69,9 ± 8,1	
М (пф)	4,01 ± 1,39	4,93 ± 1,98	
σ (пф)	0,66 ± 0,35	0,76 ± 0,47	
Кv (%)	16,52 ± 5,83	15,66 ± 6,65	
Эндотелиальный (Э)	Аэ (пф) (Аэ/3σ)×100%	0,30 ± 0,19	0,38 ± 0,30
(0,007-0,017 Гц)	(Аэ/М)×100%	16,99 ± 4,90	14,99 ± 3,78
Нейрогенный (Н)	Ан (пф) (Ан/3σ)×100%	0,29 ± 0,11	0,44 ± 0,24
(0,023-0,046 Гц)	(Ан/М)×100%	17,04 ± 1,79	18,4 ± 3,35
Миогенный (М)	Ам (пф) (Ам/3σ)×100%	0,26 ± 0,23	0,30 ± 0,21
(0,06-0,15 Гц)	(Ам/М)×100%	13,81 ± 6,37	12,75 ± 4,02
Венулярный (В)	Ав (пф) (Ав/3σ)×100%	0,11 ± 0,05	0,12 ± 0,06
(0,21-0,6 Гц)	(Ав/М)×100%	7,29 ± 3,32	6,31 ± 3,35
Кардиальный (С)	Ас (пф) (Ас/3σ)×100%	0,17 ± 0,08	0,20 ± 0,09
(0,07-1,6 Гц)	(Ас/М)×100%	10,26 ± 3,55	9,73 ± 4,55
Констрикторные пробы	ДП ΔM (%)	41,2 ± 10,4	40,4 ± 15,8
	t (сек)	7,8 ± 1,3	8,3 ± 1,3
	ВО ΔM (%)	49,7 ± 16,9	44,6 ± 14,5
	t (сек)	17,2 ± 10,5	27,2 ± 10,0 *
Дилататорные пробы	ТП – ΔM (%)	730,1 ± 269,4	738,0 ± 282,7
	ЭП – ΔM (%)	821,4 ± 327,4	858,5 ± 162,6
	ОП – ΔM (%)	384,6 ± 160,9	514,8 ± 140,9

Примечание: * – достоверно относительно исходных значений при p<0,05 (Wilcoxon); Δ - изменение показателя в %; ДП – дыхательная констрикторная проба; ВО – констрикторная проба с венозной окклюзией; ТП – тепловая дилататорная проба; ЭП – электростимуляционная дилататорная проба; ОП – дилататорная проба с артериальной окклюзией.

артериол и достигает значений нормы ($N=28,9\pm 13,2$), что однозначно свидетельствует о снижении констрикторной готовности/активности микрососудов. На этом фоне отмечается тенденция к увеличению дилататорного резерва при тепловой дилататорной пробе (ТП) и электростимуляционной дилататорной пробе (ЭП), и выраженный прирост уровня реактивной гиперемии при дилататорной пробе с артериальной окклюзией (ОП) (рисунок 10).

Заключение

Фиксированная низкодозовая комбинация, включающая натуральный эстроген — 1 мг 17β-эстрадиола и прогестин — 2 мг ДРСП (Анжелик), выбрана была не случайно для использования в этом исследовании. Принимая во внимание высокую частоту МС, АГ и их значимость в развитии атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений, в качестве ЗГТ у женщин в постменопаузе особенно показана комбинация эстрадиола с ДРСП. ДРСП — первый и единственный прогестаген, обладающий свойствами антагониста к альдостерону. Его антиминокортикоидная активность превосходит таковую известного антагониста альдостерона — спиронолактона. Не менее важным свойством ДРСП является его способность воздействия на висцеральную жировую ткань и дифференцировку адипоцитов, что препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен. Эти свойства ДРСП крайне важны в профилактике МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе.

Еще один важный аргумент в пользу назначения комбинированной терапии, включающей прогестаген у женщин в постменопаузе, это его свойство, обеспечивающее безопасность эндометрия, т. е. профилактику онкологических заболеваний эндометрия.

Результаты промежуточного анализа работы продемонстрировали позитивное влияние ЗГТ комбинированным препаратом Анжелик на уровень АД, висцеральное Ож, метаболический статус, клинические проявления КС, состояние МЦ и ТИМ СА у женщин в ранние сроки постменопаузы. Несомненно, что уменьшение проявлений МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе обусловлено, в большей мере, воздействием ДРСП, входящего в комбинированный препарат Анжелик. Результаты других исследований, в которых сравнивали эффективность монотерапии эстрадиолом и комбинированным препаратом Анжелик у женщин в постменопаузе с МС и АГ, показали, что только терапия

Анжеликом снижала МТ. В то время как, монотерапия эстрадиолом, напротив, вызывала повышение МТ. Уровень АД и показателей липидного обмена значительно лучше снижался на фоне терапии Анжеликом в сравнении с монотерапией эстрадиолом [25]. Как известно, активация РААС под влиянием различных синтетических эстрогенов и прогестагенов способствует повышению содержания в организме натрия [23]. Повышенное АД нормализуется, если эстрогены используются в комбинации с тиазидными диуретиками (тД) или спиронолактоном, что свидетельствует о том, что эти изменения АД могут быть связаны с задержкой натрия. При использовании 2 мг ДРСП происходит немедленное увеличение натрийуреза. Помимо потери натрия, снижение АД свидетельствует о непосредственном влиянии ДРСП на РААС сосудов, заключающемся в повышении растяжимости артериальной стенки. Эти свойства ДРСП особенно важны у женщин с АГ в постменопаузе, развитие которой у них в определенной степени связано с повышением жесткости стенок артерий [24]. В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что ДРСП, являясь антагонистом альдостерона, оказывает значимое влияние на АД у женщин с АГ в постменопаузе. У женщин с нормальным АД перед началом исследования не обнаружено значимых изменений показателей АД [25]. Аналогичные результаты в отношении динамики АД у женщин с АГ в постменопаузе были получены и на фоне приема Анжелика.

В связи с уникальными свойствами ДРСП, такими, как его влияние на висцеральный жир и антиминокортикоидные эффекты, препарат Анжелик внесен в качестве предпочтительного препарата для ЗГТ у женщин в постменопаузе с МС и АГ в Российские рекомендации по диагностике и лечению МС ВНОК 2009 [18].

Необходимым условием успешного лечения и профилактики МС, АГ и других ССЗ, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе, является активное наблюдение, выявление факторов ССР, своевременная их коррекция. Эти мероприятия должны осуществляться совместными усилиями кардиологов и гинекологов. Одной из важнейших и первостепенных задач, стоящих перед этими специалистами, является решение вопроса о необходимости и возможности назначения ЗГТ как можно в более ранние сроки после наступления менопаузы, т. е. до развития необратимых атеросклеротических изменений сердца и сосудов, обусловленных дефицитом эстрогенов. Только при этом условии ЗГТ сможет обеспечить первичную профилактику ССЗ и улучшить КЖ у женщин в постменопаузальном периоде.

Литература

- Peterson S, Peto V, Rayner M, et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. London: British Heart Foundation 2005.
- Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: lessons learned and unanswered questions. *JACC* 2006; 47: 1741-53.
- Murabito JM, Evans JC, Larson MG. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993; 88: 2548-55.
- Stramba-Badiale Me, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.
- Benagiano G, Farris M. Why a consensus conference on hormone replacement therapy and the cardiovascular system? *Maturitas* 2004; 47: 245-53.
- Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 333-7.
- 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. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004; 47: 1257-65.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl A): A2-11.
- Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004; 7: 375-89.
- Sullivan JM, El Zeky F, Vander ZR, et al. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1997; 79: 847-50.
- Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, et al. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104: 2300-4.
- Dias AR Jr, Melo RN, Gebara OC, et al. Effects of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. *Climacteric* 2005; 8: 63-70.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al.; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in post-menopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-84.
- 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* 2006; 15: 35-44.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Москва 2009.
- В. Б. Мычка, И. Е. Чазова Метаболический синдром. Москва "Медиа Медика" 2008.
- Ylikorkala O. Дроспиренон-прогестин с уникальным сердечно-сосудистым профилем, для безопасной контрацепции и лечения менопаузальных симптомов. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl): 1-3.
- Drospirenone — a new cardiovascular-active progestin with antiandrogenic and antiandrogenic properties. *Climacteric* 2003; 6(Suppl 3): 49-54.
- М. А. Тарасова Влияние заместительной терапии 17β-эстрадиолом в сочетании с дроспиреноном на динамику артериального давления, эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе. Санкт-Петербург. *Ж Акушерс женс бол* 2007; LVI (выпуск 2): 3-8.
- Elger W, Beier S., Pollow K, et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003; 68(10-13): 891-905.
- Berry KL, Cameron JD, Dart AM, et al. Large-artery stiffness contributes to the greater prevalence of systolic hypertension in elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(3): 368-73.
- Archer D, Thorneycroft I, Foegh M, et al. Efficacy and safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a double-blind, randomized multicenter trial. *Menopause* 2005; 12(6): 716-27.
- И. Г. Шестакова Влияние различных режимов заместительной гормонотерапии на основные компоненты метаболического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе. Автореф дис канд мед наук. Москва 2001.
- В. П. Сметник Метаболические влияния эстрогенов и их дефицита. В кн.: *Руководство по климактерию*. Под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова Москва МИА 2001; 406-40.
- Pasquali R, Casimirri F, Morselli Labate AM, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. *Int J Obes* 1994; 18: 614-21.
- В. П. Сметник Медицина климактерия. Под редакцией В. П. Сметник Ярославль: ООО "Издательство Литера" 2006.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6.

Поступила 23/03—2010