

Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов

С.В. Юренева^{1*}, В.Б. Мычка², Л.М. Ильина³, С.Н. Толстов⁴

¹ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

Минздравсоцразвития; ²Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК

Минздравсоцразвития России; ³Ассоциация гинекологов-эндокринологов. Москва, Россия; ⁴МУЗ 1-я

Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева. Саратов, Россия

Cardiovascular risk factors in women and the role of sex hormones

S.V. Yureneva^{1*}, V.B. Mychka², L.M. Ilyina³, S.N. Tolstov⁴

¹V.I. Kulakov Research Centre of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology; ²A.L. Myasnikov Research

Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ³Association of

Gynecologists-Endocrinologists, Moscow, Russia; ⁴Yu.Ya. Gordeev City Clinical Hospital No. 1. Saratov, Russia

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы, проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин остается одним из главных вызовов 21 века, социально-экономическое бремя которой будет возрастать в связи с резким увеличением числа женщин старшего возраста. В последние годы кардиологи все больше внимания стали уделять менопаузе, как специфическому фактору риска ССЗ у женщин. Однако определенным осложнениям беременности, преждевременному “выключению” функции яичников, также способствующим повышению риска сердечно-сосудистых событий в последующие годы, не придается должного значения. Несомненно, заместительная гормональная терапия остается терапией первой линии и самым эффективным методом лечения эстрогенного дефицита у молодых женщин и менопаузальных симптомов в постменопаузе; залогом ее эффективности и безопасности являются правильные сроки назначения, низкая доза и подходящая для конкретной пациентки комбинация эстрогенов/прогестинов. Междисциплинарный подход крайне важен для своевременного выявления женщин с повышенным риском, поскольку предоставление им рекомендаций по изменению образа жизни, проведение необходимых диагностических процедур и, в случае необходимости, активное терапевтическое вмешательство будут содействовать сокращению риска ССЗ у этих женщин в последующем.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, постменопауза, половые гормоны, заместительная гормональная терапия.

Despite certain success in the recent years, the problem of cardiovascular disease (CVD) in women remains one of the greatest challenges of the 21st century. Its social and economic burden will continue to increase, due to increasing proportion of older women in the population. Recently, cardiologists have been focusing on menopause as a specific CVD risk factor in women. At the same time, other conditions, also increasing CVD risk, such as certain pregnancy complications and premature menopause, have not received enough attention. Hormone replacement therapy (HRT) remains the first-line treatment and the most effective strategy in young women with estrogen deficiency and postmenopausal women with menopausal symptoms. HRT effectiveness and safety is based on its timely start, low dose, and individually appropriate combination of estrogens and progestins. Interdisciplinary approach is essential for early identification of high-risk women, since lifestyle modification recommendations, diagnostic procedures, and, if needed, an active therapeutic intervention could reduce future CVD incidence in these women.

Key words: Cardiovascular disease, postmenopause, sex hormones, hormone replacement therapy.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: yurenevas@mail.ru

[¹Юренева С.В. (*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник, ²Мычка И.Б. — ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий, ³Ильина Л.М. — к.м.н., секретарь, ⁴Толстов С.Н. — заведующий кардиологическим отделением].

В связи со значительным ростом продолжительности жизни населения во всем мире популяция женщин в возрасте ≥ 60 лет к 2050г составит $> 30\%$ по отношению к их общему числу. Миф о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относятся к разряду “мужских болезней” постепенно исчезает среди врачей и населения. В 1997г только 30% жителей США считали, что эти заболевания являются ведущей причиной смертности женщин, в 2009г этот показатель составил уже 54% [1]. В США вопросам оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин уделяется огромное внимание, о чем свидетельствуют только что опубликованные Рекомендации Американской ассоциации сердца (ААС), посвященные профилактике ССЗ у женщин [2]. Существенные инвестиции, направленные на борьбу с этой одной из главных проблем здоровья у женщин, привели к значимым научным и медицинским достижениям. Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), “отвечающей” почти за половину смертей от ССЗ у женщин, составила в 2007г 95,7 на 100 тыс. женщин — только одну треть от аналогичного показателя в 1980г [3]. Полагают, что половина этого успеха связана со снижением основных факторов риска (ФР), а вторая половина — с активным лечением ИБС, включающим и меры вторичной профилактики [4]. В последнее десятилетие результаты выполненного в США крупномасштабного рандомизированного исследования WHI (Women’s Health Initiative) подверглись углубленной дополнительной оценке, что во многом помогло переосмыслить методы профилактики ССЗ у женщин, в т.ч. возможную роль заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [5].

В последние годы Европейское общество кардиологов (ЕОК) проводит большую работу, направленную на более глубокое понимание различных аспектов ССЗ у женщин, введение научных достижений в клиническую практику и повышение знаний среди медицинского научного сообщества и населения в рамках специальной Европейской программы [6]. Частью этой программы явилась выработка единого экспертного мнения ведущих кардиологов и гинекологов Европы и междисциплинарного алгоритма ведения женщин в постменопаузе, опубликованного в *European Heart Journal* [7]. В 2008г был разработан аналогичный документ ведущих российских специалистов — кардиологов и гинекологов, посвященный сердечно-сосудистым проблемам женщин в переходный период, в котором были суммированы ключевые вопросы, связанные с ФР ССЗ у женщин и приводятся рекомендации, касающиеся их своевременной оценки с целью повышения эффективности и стандартизации оказания медицинской помощи женщинам в переходный период [8]. В России в рамках политической акции “Здоровые сердца” и под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) стартовала Программа “Женское сердце”, которая продлится до 2011г и, безусловно, будет содействовать повышению информированности врачей и населения о жизненно важных проблемах ССЗ, необходимости их профилактики, своевременной диагностики и лечения.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы, проблема ССЗ в женской популяции остается одним из главных вызовов 21 века, социально-экономическое бремя которой будет возрастать в связи с резким увеличением числа женщин старшего возраста. Хотя женщины более всего боятся рака молочных желез,

они намного чаще умирают от последствий ССЗ [9]. В РФ, как и в других странах Европы, более половины смертей у женщин происходят в результате этих заболеваний [10]. Было подсчитано, что в США в 2007г ежегодное ССЗ являлись причиной ~ 1 смерти в женской популяции, в абсолютных цифрах это составило 421918 смертей в год, что превысило суммарную смертность от рака, хронических легочных заболеваний, болезни Альцгеймера и всех несчастных случаев. [11]. На данный момент времени в США расходы на ведение пациентов с ССЗ составляют $\sim 17\%$ от числа всех финансовых затрат на общественное здравоохранение и, по-видимому, в ближайшие годы они значительно увеличатся. Эксперты ААС с помощью специально разработанной методологии подсчитали, что будущие финансовые затраты на ведение пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ИБС, сердечной недостаточностью (СН), инсультом (МИ) и другими ССЗ с 2010 по 2030г. возрастут втрое (с \$273 млрд. до \$818 млрд.) [12]. Для всех ССЗ косвенные финансовые расходы в результате потери трудоспособности за этот период времени повысятся на 61% , а именно, с \$172 млрд. до \$276 млрд., соответственно. В связи с этими устрашающими цифрами разработка эффективных стратегий, направленных на профилактику ССЗ с целью возможного ограничения все возрастающего экономического бремени этих заболеваний, приобретает ключевое значение для здравоохранения во всех странах, в т.ч. в России.

Гендерные различия ФР развития ССЗ

До недавнего времени большинство многоцентровых, контролируемых исследований в кардиологии проводилось, в основном, среди мужчин с учетом их относительно ранней заболеваемости и смертности, и рекомендации по профилактике и лечению ССЗ вырабатывались без учета половых различий, но сейчас ситуация кардинально меняется. Определены существенные отличия эпидемиологии, клинической картины, динамики развития и прогноза ССЗ у женщин, во многом, из-за более позднего (на ~ 10 лет) их развития по сравнению с мужчинами, когда сопутствующие хронические заболевания могут маскировать клиническую картину и затруднять диагностику. Женщин реже направляют на консультацию к кардиологу, в связи с чем они с меньшей вероятностью получают адекватное медикаментозное лечение; эффективность хирургического лечения у них также ниже по сравнению с мужчинами. Во многих документах подробно освещаются отличия и значимость многих из традиционных сердечно-сосудистых ФР, и отдельных характеристик ССЗ у женщин [2,7]. АГ, курение и гипертриглицеридемия (ГТГ) являются более важными ФР для женщин по сравнению с мужчинами [13]. Значение таких ФР, как холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) активно обсуждается. У женщин смертность при наличии сахарного диабета (СД) на 37% выше, чем при инфаркте миокарда (ИМ), а у мужчин наблюдается обратная картина [14].

В последние годы благодаря усилию Международной ассоциации по менопаузе, а в России — Российской ассоциации по менопаузе, больше внимания стали уделять менопаузе, как специфическому ФР ССЗ. Однако другим критическим периодам в жизни женщин, также связанным со значительной гормональной перестройкой в организме (пубертатный период и роды), не уделяется долж-

ного внимания. Определенные нарушения, развивающиеся в эти периоды жизни, могут свидетельствовать о наличии латентных сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, и сами по себе являются специфическими ФР для женщин.

Риски ССЗ у женщин репродуктивного возраста

Беременность является своеобразным сердечно-сосудистым и метаболическим “стрессом” для организма женщины. Развитие определенных осложнений: СД беременных, АГ беременных, преэклампсия, преждевременные роды и низкий, не соответствующий гестационному возрасту вес плода при рождении, свидетельствует о том, что женщина не прошла успешно этот стресс-тест и может свидетельствовать о наличии у нее ранней эндотелиальной дисфункции (ЭД) и/или латентного сосудистого заболевания, или метаболического нарушения [15]. Согласно общемировым данным АГ беременных развивается у ~ 10 % женщин на поздних сроках беременности. Преэклампсия — многофакторное, связанное с беременностью нарушение, диагностическими критериями которого являются АГ $\geq 140/90$ мм рт.ст. после 20 нед. гестации у женщин с нормотонией в предшествующий период + протеинурия $\geq 0,3$ г белка в суточной моче, возникает у 3-5 % беременных. Следует подчеркнуть, что в последние 15 лет частота преэклампсии возросла на 40 % [16], к возможным причинам относят “эпидемию” ожирения (Ож), поздний возраст первородящих женщин и рост числа многоплодных беременностей. Полагают, что преэклампсия в анамнезе и/или задержка роста плода (~ у 5 % женщин) являются ранним признаком повышения ССР в будущем [17,18]. Сравнительно недавно проведенный крупный мета-анализ соответствующих данных показал, что у женщин с преэклампсией в анамнезе через 10-20 лет после осложненных родов в 3-4 раза повышался риск развития АГ и в 2 раза — риск МИ, ИБС и венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с женщинами с нормальными родами [19]. Многие ФР являются общими для развития преэклампсии и ИБС, и включают ЭД, АГ, Ож, инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемию (ДЛП) [20]. Как и преэклампсия, гестационный СД, встречающийся в 2-9 % случаев, характеризуется определенными чертами метаболического синдрома (МС): нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), впервые выявленное во время беременности, связано с увеличением пожизненного риска ИБС [21,22]. Аргументом в пользу взаимосвязи между преэклампсией и НТГ является повышение риска СД 2 типа (СД-2) более чем в 3 раза в случае тяжелой формы преэклампсии — АД $\geq 160/110$ мм рт.ст. и протеинурия $\geq 0,3$ г 24 часа [23]. Возможно преэклампсия сама по себе приводит к необратимым сосудистым и метаболическим изменениям, которые позднее способствуют повышению риска ИБС и СД-2. Полагают, что к специфическим факторам ССР у женщин, связанным с беременностью, можно отнести и привычное невынашивание беременности. Только что опубликованные результаты исследования, выполненного в Шотландии с участием 130 тыс. женщин показали, что у женщин с привычным невынашиванием беременности в последующие годы повышается риск ССЗ [24].

Авторы вышеуказанных работ полагают, что существуют общие предрасполагающие факторы, а именно: скрытые, сердечно-сосудистые, микрососудистые или

гемостатические нарушения, проявляющиеся осложнениями беременности в репродуктивном возрасте и ССЗ в последующие годы. При сборе анамнеза врачи должны внимательно относиться к проблемам беременности в анамнезе для последующей оценки ССР у конкретной женщины. Это особо подчеркнуто в последних Рекомендациях ААС, посвященных профилактике ССЗ у женщин [2]. Своевременное предоставление рекомендаций, касающихся диеты, изменения образа жизни, проведения необходимых диагностических процедур и при целесообразности терапевтического вмешательства будет содействовать сокращению риска ССЗ у этих женщин в последующем.

Высокий риск ССЗ существует также у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), имеющим место у 5-10 % женщин и характеризующимся биохимическими и клиническими проявлениями гиперандрогении: абдоминальное Ож, ИР и др. [25]. Для ~ 45-50 % женщин с СПКЯ характерна ЭД и ранние признаки атеросклероза: повышение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА) и содержания кальция в коронарных артериях (КА), однако существует недостаточно данных об увеличении частоты ССС у этих пациенток в период постменопаузы. Однако самым важным, связанным с полом ФР ССЗ у молодых женщин, безусловно, является эстрогенный дефицит: преждевременная недостаточность яичников, гипогонадотропная аменорея и хирургическая менопауза, наступившая в возрасте < 45 лет, который существенно повышает риск ССЗ, в т.ч. риск коронарных событий, вне зависимости от возраста.

Преждевременное “выключение” функции яичников.

Прекращение функции яичников или их удаление в возрасте < 45 лет коррелирует с повышением частоты ССЗ, ИМ и смертности в целом (ОС). Согласно результатам наблюдательных исследований, временной промежуток между “выключением” функции яичников и повышением ССР может составлять 5-10 лет. У женщин с ранней естественной менопаузой риск ССЗ, в основном, атеросклероза, в более молодом возрасте также повышается, но в меньшей степени. Показано, что у женщин после билатеральной овариэктомии, которые не получали ЗГТ эстрогенами, выше показатели кальциноза КА и чаще диагностируются субклинические формы атеросклероза. У женщин после билатеральной овариэктомии, произведенной в возрасте < 45 лет и без 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 контрольной гр. Наоборот, риск ССЗ у женщин, получавших ЗГТ, снижался: ОР=0,65; 95 % ДИ 0,30-1,41 ($p=0,28$) [26]. Пациентки с преждевременной недостаточностью яичников (у ~ 1 % женщин в популяции), характеризующейся вторичной аменореей, бесплодием и симптомами гипоестрогении у женщин в возрасте < 40 лет, также остро нуждаются в профилактике ССЗ [27]. Было выявлено повышение риска ИБС при коронарной ангиографии (КАГ) у молодых женщин с гипоестрогенией гипоталамического происхождения [28]. Результаты этого исследования служат дополнительным аргументом в поддержку того, что потеря функции яичников в любом возрасте способствует развитию сердечно-сосудистых нарушений.

Результаты недавно опубликованного в *European Heart Journal* популяционного исследования [29], выполненного в Швеции с участием 184 тыс. женщин после гистерэктомии, показали, что проведение этой операции с одновременной билатеральной овариэктомией в возрасте < 50 лет повышает риск госпитализации по поводу связанных с ИБС событий на 40 %, а только гистерэктомии — на 15–20 %. Эти результаты, свидетельствующие об увеличении ССС у женщин после произведенной в возрасте < 50 лет билатеральной овариэктомии, сходны с данными наиболее крупного наблюдательного исследования NHS (Nurses' Health Study) [30]. Среди > 29 тыс. женщин, у которых была произведена гистерэктомия с билатеральной овариэктомией, не получавших ЗГТ эстрогенами, отмечено повышение риска ССЗ в 2 раза и ОС на 40 %. Показано, что гистерэктомия даже в случае интактных яичников коррелирует с повышением риска развития АГ и увеличением индекса массы тела (ИМТ). До сих пор обсуждается вопрос, увеличивает ли проведение только гистерэктомии риск ССС, возможно, в результате некоторого нарушения кровоснабжения яичников и более раннего развития менопаузы (~ на 4 года), но точного ответа на него пока нет из-за большого количества дополнительных факторов, которые могут повлиять на окончательный результат, включая Ож. Ясно одно, что при проведении гистерэктомии по поводу доброкачественных заболеваний, по возможности, следует избегать двусторонней овариэктомии. Если такая операция все же произведена у молодых женщин, они сразу же переходят в гр. повышенного риска ССЗ и им должна быть назначена ЗГТ эстрогенами, по крайней мере, до среднего возраста естественной менопаузы.

Риски своевременной менопаузы

В настоящее время в Европе средняя продолжительность жизни женщин > 80 лет, а поскольку возраст наступления менопаузы сильно не меняется (в среднем 51,3 года) длительность постменопаузы составляет ~ 30–40 % от общей продолжительности их жизни. Несмотря на то, что своевременная менопауза относится к числу физиологических явлений, она является предвестником многих потенциальных проблем со здоровьем, которые могут повлиять не только на качество, но подчас и на продолжительность жизни женщины. Специфическими проявлениями в этот период могут быть вазомоторная нестабильность, психологические, психосоматические расстройства и урогенитальные симптомы, появление которых заставляет многих женщин обращаться за медицинской помощью. Многие из них не подозревают о долгосрочных последствиях дефицита эстрогенов, к которым, в первую очередь, относятся ССЗ и остеопороз. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что эти нарушения могут быть “запрограммированы” уже in utero. Таким образом, многие женщины в постменопаузе уже имеют латентные признаки этих заболеваний, и нередко такие серьезные события, как ИМ или переломы вследствие остеопороза, возникают до первого обращения к врачу гинекологу с вазомоторными жалобами.

У многих женщин уже в переходный период начинают развиваться взаимосвязанные сосудистые и метаболические изменения — повышение веса, нарушение липидного и углеводного обменов, а также ЭД [31]. Связанное с наступлением менопаузы изменение пропорций тела по мужскому типу способствует повышению ИР на пери-

ферии наряду с повышением уровня АД и ухудшением липидного профиля. Прослеживается четкая взаимосвязь между длительностью постменопаузы и уровнем АД, поскольку параллельно с изменением гормонального статуса происходит увеличение симпатического тонуса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение чувствительности к соли. С клинической точки зрения отсутствие контроля над высоким уровнем АД является одним из самых важных факторов ССР у женщин в постменопаузе, т. к. в 4 раза повышается риск развития ССЗ по сравнению с лицами того же возраста с нормальным уровнем АД. Только что опубликованные результаты крупного, популяционного исследования еще раз подтверждают важность снижения уровня АР у женщин для сокращения ССР по сравнению с мужчинами [32].

В последние годы в ряде работ получены интересные результаты, свидетельствующие о том, что относительно молодые и здоровые женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами отличаются от тех женщин, у которых эти симптомы отсутствуют. В наблюдавшейся с 1995 по 2000 гг. когорте женщин (n=10787) в возрасте 46–64 года в Швеции и Дании, выявили, что вазомоторные проявления коррелировали с повышением риска ССЗ после коррективки с величиной ИМТ, уровнем ХС и АГ по сравнению с теми, у кого эти симптомы отсутствовали [33]. В исследовании SWAN (Women's Health Across the Nation) у женщин с приливами с большей вероятностью имели место такие латентные нарушения, как ЭД или кальциноз аорты, по сравнению с женщинами без приливов [34]. Женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами демонстрировали более высокий уровень систолического АД (САД) не только в дневное время, но также и во время ночного сна по сравнению со сверстницами без симптомов. Показано, что у женщин с менопаузальными проявлениями наблюдается более низкий уровень антиокислительной активности в плазме, а именно, меньшие концентрации сульфгидрильных гр. и более высокие значения липопероксидов, чем у женщин без приливов. Таким образом, приливы у женщин в постменопаузе коррелируют с наличием окислительного процесса, в свою очередь, связанного с повышением риска ССЗ.

С учетом индивидуального профиля рисков, по-видимому, наличие выраженных приливов является индикатором латентно протекающих ССЗ и способствует значительно более высокому пожизненному риску неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе [35]. Этот факт служит объяснением, по крайней мере, частичным, отрицательного влияния или отсутствия какого-либо эффекта ЗГТ на ССЗ в тех испытаниях, где терапия была назначена, в основном, бессимптомным, пожилым женщинам, в то время как результаты были положительными (значимое снижение числа ССС) в наблюдательных исследованиях, где ЗГТ принимали здоровые женщины в переходном периоде по поводу вазомоторных симптомов.

ЗГТ и ССЗ: результаты доказательных исследований

За последние 30 лет значительно расширилось понимание биологических эффектов половых стероидов на сердечно-сосудистую систему. В эндотелиальных и гладкомы-

шечных клетках (ГМК) сосудов и кардиомиоцитах (КМЦ) имеются функционально активные рецепторы для половых стероидных гормонов, действующие в качестве лиганд-активированных факторов транскрипции и регулирующих экспрессию генов в этих тканях-мишенях [36]. Оказывая модулирующее влияние на экспрессию генов, а также активизируя быстрые пути трансдукции поступающих сигналов, эстрогены регулируют множество крайне важных для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы эффектов. В ходе исследований, выполненных на молекулярном и клеточном уровнях, получены убедительные данные, продемонстрировавшие, что эстрогены имеют множественное благоприятное воздействие на эндотелий, ГМК сосудов, КМЦ и могут замедлять развитие и прогрессирование атеросклероза [37]. В большинстве доклинических исследований эстрогены способствовали удлинению латентного периода проявления и/или служили профилактикой прогрессирования атеросклероза и уменьшали выраженность ответа на повреждение сосудистой стенки. Согласно мнению ведущих мировых экспертов в этой области знаний, женские половые гормоны обладают благоприятным воздействием на сердечно-сосудистую систему и способствуют более низкому уровню ССЗ у женщин в перименопаузе по сравнению с мужчинами [38–40]. Результаты ~ 40 крупных, наблюдательных, когортных исследований и исследований случай-контроль свидетельствуют о снижении риска ИБС на 30–50 %, а также ОС при использовании ЗГТ, как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированных режимов [41].

Рассогласование результатов, полученных в ходе наблюдательных испытаний и рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ) позволило выдвинуть, так называемую “временную гипотезу”, согласно которой польза и риски ЗГТ зависят от возраста женщины, в котором она была начата и/или длительности постменопаузы. Правомочность этой гипотезы была подтверждена в ходе крупномасштабных РКИ последних лет, в которых изучалось профилактическое воздействие ЗГТ в отношении ИБС и ОС. Результаты мета-анализа данных 23 РКИ (39049 участниц, 191340 пациенток/лет наблюдения) не выявили никакого эффекта ЗГТ на ИБС — отношение шансов (ОШ) = 0,99; 95 % ДИ 0,88–1,11, при рассмотрении данных всех женщин вне зависимости от возраста [42]. Однако у пациенток в возрасте < 60 лет или с длительностью постменопаузы ≤ 10 лет отмечено статистически значимое снижение (на 32 %) событий, связанных с ИБС — ОШ = 0,68; 95 % ДИ 0,48–0,96, которое было сходным с таковым в наблюдательных исследованиях. Анализ данных женщин в возрасте > 60 лет и продолжительностью постменопаузы > 10 лет на момент рандомизации показал отсутствие какого-либо эффекта ЗГТ на этот показатель — ОШ = 1,03; 95 % ДИ 0,91–1,16, т. е. получены результаты, сходные с таковыми при анализе данных всей изучаемой популяции женщин. По-видимому, неблагоприятные эффекты комбинации эстрогенов/прогестагенов, применявшихся в РКИ, в большей мере, связаны не с гормональной терапией как таковой, а определялись характеристиками популяции женщин, которая не подходила для назначения этой терапии из-за возраста или наличия уже имеющихся латентных признаков ССЗ. Многие женщины, включенные в WHI, имели АГ и неконтролируемый уровень АД, получали статины или страдали Ож.

При мета-анализе 30 РКИ (26708 участниц, 119118 пациенток/лет наблюдения) выявлен благоприят-

ный эффект ЗГТ в отношении ОС [43]. При рассмотрении данных всех женщин не отмечено какого-либо влияния ЗГТ на смертность — ОШ = 0,98; 95 % ДИ 0,87–1,18, однако, у женщин в возрасте < 60 лет на момент рандомизации (средний возраст 54 года) или с длительностью постменопаузы < 10 лет получено статистически значимое снижение ОС на 39 % — ОШ = 0,61; 95 % ДИ 0,39–0,95. По данным WHI влияние ЗГТ на ОС зависит от возраста женщины, в котором была начата терапия [44], так при объединении данных, полученных на фоне комбинированной терапии конъюгированными эквинными эстрогенами (КЭЭ) + медроксипрогестерона ацетат (МПА) и монотерапии КЭЭ, снижение риска ОС составило 30 %. Подобные результаты были получены и в ходе наиболее крупного наблюдательного NHS — ОШ = 0,63; 95 % ДИ 0,56–0,70. Возраст женщин, начинавших ЗГТ в наблюдательных исследованиях и у более молодых участниц вышеприведенного мета-анализа данных РКИ, был сходным.

Таким образом, анализ накопленных к настоящему времени материалов свидетельствует о том, что у относительно молодых женщин, начавших прием ЗГТ ближе к сроку менопаузы, ее неблагоприятные эффекты крайне редки и не превышают таковые на фоне других медикаментозных средств, применяющихся для первичной профилактики ССЗ, таких как статины или аспирин. Существует мнение, что ЗГТ может оказать неблагоприятное влияние на АД, и поэтому противопоказана женщинам в постменопаузе с АГ. Однако АГ не является противопоказанием для ЗГТ, если уровень АД надежно контролируется. Более того, препарат для ЗГТ, содержащий пероральный 17β-эстрадиол в комбинации с достаточной дозой дроспиренона (не менее 2 мг) — прогестина (Анжелик®, Байер Шеринг Фарма, Германия), являющегося антагонистом рецепторов к альдостерону [45], продемонстрировал значимый антигипертензивный эффект в случае монотерапии, а также дополнительное благоприятное влияние при использовании в комбинации с общеизвестными антигипертензивными препаратами (АГП) [46–48]. Профилактика развития АГ без значимого влияния на уровень АД у нормотензивных женщин, снижение АД у женщин в постменопаузе с АГ и возможность использования в комбинации с АГП различных классов.

В свете полученных с момента опубликования предварительных данных WHI [5] и глубокого повторного анализа этих результатов в последующем [49–51] ведущие эксперты Международного общества по менопаузе сходятся во мнении, что эффективность и безопасность ЗГТ определяется следующими факторами:

- своевременное назначение терапии согласно “временной гипотезе” у относительно молодых женщин, у которых еще не произошли необратимые изменения в сердечно-сосудистой системе, и имеется достаточное количество рецепторов к половым гормонам;
- отбор пациенток, которым терапия показана и при этом нет противопоказаний для ее назначения;
- индивидуализация терапии (выбор низкой дозы, пути введения и “правильного” прогестагена) [52].

Доза эстрогенов должна быть минимальной и при этом эффективной (1,0–0,5 мг 17β-эстрадиола, 0,3 мг КЭЭ или 25 мкг эстрадиола трансдермально в виде пластыря), потому что низкие дозы эстрогенов также эффективны для лечения менопаузальных проявлений

и для защиты костной ткани, а уровень тромбоэмболических эффектов ниже. В ходе исследования случай-контроль ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk Study) было показано отсутствие статистически значимого повышения риска тромбоэмболии при использовании трансдермального эстрогена в комбинации с микронизированным прогестероном [53].

Все прогестины являются агонистами рецепторов к прогестерону, но они значительно отличаются по степени сродства к другим стероидным рецепторам, а значит, по своим сосудистым и метаболическим эффектам. В ходе WHI использовалась комбинация КЭЭ + МПА, поэтому его результаты, касающиеся ССС, не могут быть механистически экстраполированы на другие комбинации эстрогенов/прогестинов. Прогестины, обладающие андрогенными и глюкокортикоидными свойствами способны нивелировать благоприятные сосудистые и метаболические эффекты эстрогенов. Принимая во внимание ключевую роль, которую играет активация РААС в развитии большинства негативных метаболических, сосудистых эффектов и повреждении органов-мишеней: перераспределение жира и формирование висцерального Ож, ИР, СД-2, ЭД и фиброз сосудистой стенки, ДЛП, АГ, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и др., при выборе препарата для ЗГТ предпочтение следует отдать прогестину с антиминералокортикоидными свойствами. По сравнению с другими эстроген-прогестагенными препаратами для ЗГТ комбинация 1 мг 17β-эстрадиола + 2 мг дроспиренона продемонстрировала многие преимущества: снижение уровня провоспалительных факторов, способствующих адгезии клеток, и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1); снижение ТКИМ СА; снижение скорости пульсовой волны (СПВ); снижение индекса массы ЛЖ (ИММЛЖ) и улучшение параметров его диастолической функции; улучшение перфузионного резерва миокарда; профилактика перераспределения жировой ткани и формирования абдоминального Ож, тенденции к снижению уровня ТГ и др. [10,54-59]. По сути, препарат превосходит ожидаемые стандартные эффекты низкодозированной гормональной терапии и является препаратом выбора по сравнению с другими средствами, применяющимися с традиционной целью “замещения гормонов”.

Несомненно, ЗГТ остается терапией первой линии и самым эффективным методом лечения менопаузальных симптомов. Взвешенный клинический подход, правильный выбор дозы и комбинации эстрогенов/прогестинов, а, главное, назначение ЗГТ в ранней постменопаузе женщинам, которые в ней нуждаются для купирования вазомоторных симптомов, является залогом эффективности и успешности этой терапии. Обсуждая нежелательные побочные эффекты (ПЭ) ЗГТ, такие как потенциальное увеличение риска рака молочных желез, нужно отметить, что частота этих событий попадает в категорию “редкое”

событие, согласно классификации CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), одобренной ВОЗ, и эквивалентно увеличению риска рака молочной железы, выявленному в исследованиях с применением статинов. Согласно рекомендациям Консенсуса российских кардиологов и гинекологов [8], при обсуждении вопросов ведения женщин с менопаузальными симптомами следует рассматривать возможность применения ЗГТ с учетом возраста, индивидуальных характеристик, предыдущего медицинского анамнеза, неблагоприятной наследственности и многого другого. Использование любых лекарственных средств предполагает не только пользу, но и определенные риски, поэтому каждая женщина в ходе консультации с лечащим врачом должна иметь возможность принять информированное решение о наилучшем для нее методе лечения.

Заключение

Менопауза для женщин является важнейшим специфическим ФР ССЗ, поэтому оценка ССР в этот критический для женского организма период должна стать рутинной частью стандартной гинекологической консультации. Необходимым для этого инструментом могут служить Практическое руководство Российской ассоциацией по менопаузе [60] и Консенсус российский кардиологов и гинекологов, где вопросам оценки риска и мерам профилактики уделяется большое внимание [8]. Своевременное выявление СД в комбинации с контролем липидного профиля, обязательное снижение АД в случае его повышения и динамический контроль за его уровнем в последующем позволит существенно снизить ССР у женщин в постменопаузе. Помимо проведения необходимого обследования в этот момент гинекологи обладают уникальной возможностью повысить знания здоровыми женщинами рисков, связанных с неправильным образом жизни и гормональными изменениями в организме, что может иметь ключевое значение для их будущего здоровья. Ведение женщин в переходный период и в постменопаузе не должно осуществляться исключительно гинекологом. Междисциплинарный подход крайне важен в этот период. Гинеколог должен не только оценивать вазомоторные и уrogenитальные симптомы, но также уметь выявлять факторы ССР и обратиться за помощью к кардиологу в случае необходимости. Кардиологу следует помнить о существовании критических периодов в жизни женщин, из которых одним из важнейших, безусловно, является менопауза, и роли эстрогенного дефицита в повышении риска ССЗ, чтобы направить пациентку к гинекологу для решения вопроса о возможном назначении ЗГТ.

Литература

1. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, et al. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 120-7.
2. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of CVD in women-2011 update. A guideline from the American Heart Association *Circulation* 2011; 123: DOI:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
3. Xu JQ, Kochanek KD, Murphy SL, B. T-V. Deaths: Final Data for 2007: National Vital Statistics Reports. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2010
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
5. 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.
6. Stramba-Badiale M, 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.

7. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-4.
8. Сметник В.П., Балан В.Е., Зайдиева Я.З. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе. *ПКЖ* 2008; 4: 40-57.
9. The Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. *Climacteric* 2009; 12: 368-77.
10. Мычка В.Б., Кузнецова И.В., Кириллова М.Ю. и др. Женский вопрос в кардиологии. *Кардиоваск тер профил* 2010; 9(4): 71-80.
11. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18-209.
12. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 00-00 [Epub ahead of print] DOI:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5. Available at: <http://circ.ahajournals.org>
13. van der Schouw YT. Incidence and mortality of cardiovascular disease in postmenopausal women world-wide and relevance for preventive strategies. *Climacteric* 2009; 12(Suppl 1): 1-5.
14. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, et al. The gender-specific impact of diabetes mellitus and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *JACC* 2005; 45: 1413-8.
15. Kssja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005; 294: 2751-7.
16. Duley L. The global impact of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130-7.
17. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003; 326: 845.
18. Ray JC, Vermeulen MJ, Dchull MJ, et al. Cardiovascular Health After Maternal Placental Syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study *Lancet* 2005;356:1797-803
19. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974.
20. Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 613-22.
21. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): 246-50.
22. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greert IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic sybdom of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004; 175: 189-202.
23. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypewrtensive pregnancy didorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009; 53: 944-51.
24. Smith GC, Wood AM, White IR, et al. Birth weight and the risk of cardiovascular disease in the maternal grandparents. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 736-44.
25. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 22-5.
26. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16: 15-23.
27. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010; 67: 91-3.
28. Bairey Merz C N, Johnson B D, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of Hypothalamic Origin and Coronary Artery Disease in Premenopausal Women: A Report from the NHLBI-Sponsored WISE Study. *JACC* 2003; 41: 413-9.
29. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population based cohort study. *Eur Heart J* 2010; Dec 24. [Epub ahead of print]
30. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1027-37.
31. Rosano G M, Vitale C, Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006;9 (Suppl 1): 19-27.
32. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in 9357 Subjects From 11 Populations Highlights Missed Opportunities for Cardiovascular Prevention in Women. *Hypertension* 2011. Published online before print January 24, 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156828
33. Gast G-C M, Pop V JM, Samsioe GN, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011;18(2): 146-51.
34. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118: 1234-40.
35. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. *Climacteric* 2009; (Suppl 1): 32-5.
36. Simoncini T. Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: relevance for menopause and aging. *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 6-11.
37. Mendelsohn ME. Estrogen actions in the cardiovascular system. *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 18-21.
38. International Menopause Society. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181-94.
39. Archer DF, Arnal J-F, Birkhauser M, et al. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. The Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. *Climacteric* 2009; 12: 368-77.
40. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55.
41. Hodis HN, Mack WJ. Coronary heart disease and hormone replacement therapy after menopause. *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 71-5.
42. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6.
43. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
44. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
45. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 217: 255-61.
46. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17-beta-estradiol, a novel hormone treatment in post-menopausal women with stage I hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979-84.
47. Preston RA, White WB, Pitt B, et al. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in

- hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797-804.
48. Preston RA, Norris PM, Alonso AB, et al. Randomized, placebo-controlled, trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007; 14: 408-14.
49. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
50. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-65.
51. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
52. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, et al. Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues, HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008; 11: 267-72.
53. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
54. Archer DF, Thorneycroft IH, Foege M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716-27.
55. Cimoncini T, Fu A, Caruso S, et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors *Human Reprod* 2007; 22 (8): 2325-34.
56. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO; Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. *Climacteric* 2009; 12: 80-7.
57. Knuuti J, Kallokoski R, Janatuinen T, et al. Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris *Am J Cardiol* 2007; 99: 1648-52.
58. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Порывкина О.Н. и др. Терапевтические аспекты применения заместительной гормональной терапии у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе — взгляд кардиолога. *Кардиоваск тер профил* 2009; 8: 49-55.
59. Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Intern Med* 2005; 258: 544-53.
60. Ведение женщин в пери- и постменопаузе. Практические рекомендации Российской ассоциации по менопаузе. Москва 2010.

Поступила 09/03-2011