

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 612.67-002.08

С.Ю. Калинин, С.С. Апетов

### ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЗГТ У ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Российский университет дружбы народов (Москва)

*В статье представлен обзор данных литературы об эффективности и безопасности современных средств заместительной гормональной терапии у женщин в пре- и постменопаузе.*

**Ключевые слова:** пременопауза, постменопауза, заместительная гормональная терапия, эстроген, прогестаген

### OPTIMAL DRUG SELECTION FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN PERI- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN

S.Y. Kalinichenko, S.S. Apetov

Peoples Friendship University of Russia, Moscow

*The review of literature on efficacy and safety of modern drugs for replacement therapy in peri- and postmenopausal women is presented in this article.*

**Key words:** pre-menopause, post-menopause, replacement hormone therapy, oestrogen, progestagen

Повышение качества жизни женщин в пери- и постменопаузе, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, метаболических нарушений и остеопороза по-прежнему являются актуальными проблемами современной медицины во всех странах независимо от уровня экономического развития. В настоящее время существует множество лекарственных и нелекарственных средств для коррекции менопаузальных осложнений, что значительно затрудняет клиницистам выбор оптимального препарата, пути введения и режима дозирования таких медикаментов. С другой стороны гормонофобия, а также прочно укоренившееся мнение о риске развития рака эндометрия и молочных желез на фоне приема ЗГТ значительно ограничивают назначение эстроген-гестагенных препаратов, которые в отличие от биологически активных добавок, эффективность которых приравнивается к плацебо, реально могут значительно повысить и качество, и продолжительность жизни женщин в климактерии. За 13 лет в России не увеличилось количество женщин, получающих ЗГТ. Так, если в 1997 г., по данным В.П. Сметник, менее 1 % женщин в России получали препараты ЗГТ, то сегодня такой официальной статистики не существует, но если поделить количество всех продаваемых препаратов ЗГТ на количество женщин, нуждающихся в этих препаратах, то получится тот же неутешительный 1 %, несмотря на то, что в последнее время был пересмотрен целый ряд аспектов безопасности и эффективности ЗГТ.

Целью данного обзора литературы является оценка влияния различных компонентов, входящих в состав препаратов для ЗГТ на сердечно-сосудистую систему, риск развития рака молочных желез у женщин в климактерии, поскольку препаратов ЗГТ сегодня крайне много и они значительно отличаются по эффективности и безопасности.

#### ВЛИЯНИЕ ЗГТ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности женщин старше 50 лет, то оценка влияния любых препаратов, и особенно ЗГТ, на сердечно-сосудистую систему является крайне важной. Однако целый ряд всемирно известных исследований, таких, как исследования HERS [15] (Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study), WHI [22, 40] (Women's Health Initiative) и WISDOM [41] (Women's International Study of long Duration OESTROGEN after Menopause), направленных на оценку отдаленных результатов ЗГТ, не смогли доказать ранее предполагавшийся кардиопротективный эффект применения экзогенных эстрогенов (конъюгированные эквинные эстрогены). Более того, исследование WHI, предпринятое с целью изучения эффективности эстроген-гестагенной терапии в профилактике болезни сердца и переломов шейки бедра, а также определения риска развития рака молочной железы и толстого кишечника, связанного с гормональным лечением, было досрочно прекращено в связи с повышением риска инвазивного рака груди

и получением данных, свидетельствующих о том, что в целом риск, связанный с лечением, превышает пользу от него.

Однако в многочисленных исследованиях как у приматов, так и у людей, была показана кардиопротективная роль *эндогенных эстрогенов* в отношении целого ряда органов и систем, и сердечно-сосудистой системы в том числе.

В исследовании WHI [14] при общем повышении сердечно-сосудистых событий на фоне ЗГТ (средний возраст женщин, включенных в исследование, — 63 года) было, однако, показано снижение сердечно-сосудистого риска у женщин в возрастной группе 50 — 60 лет, что наглядно демонстрирует необходимость более раннего назначения препаратов ЗГТ.

Основной целью исследования WHI было оценить пользу и риск от применения наиболее распространенного в США режима комбинированной гормонотерапии. При этом в первую очередь оценивали эффект лечения с точки зрения предупреждения ишемической болезни сердца. План исследования разрабатывался в 1991 — 1992 гг., набор участниц начали в 1993 г. Всего было отобрано 16608 женщин в возрасте от 50 до 79 лет с интактной маткой, добровольно согласившихся на участие в исследовании. Отбор проводили в 40 клинических центрах на территории США. Участницы принимали либо конъюгированные эстрогены (КЭ) по 0,625 мг в сочетании с медроксипрогестероном ацетатом (МПА) по 2,5 мг ежедневно по непрерывной схеме (8506 женщин), либо плацебо (8102 женщины). Через некоторое время значительное число женщин перестали принимать лекарства (42 % в группе КЭ / МПА и 38 % в группе плацебо). Третью группу испытуемых составили 10739 женщин с удаленной маткой, которые принимали только КЭ по 0,625 мг (без прогестина).

Несмотря на то, что план исследования разрабатывался видными специалистами в области статистики, эпидемиологии и клинических исследований, клиническим критериям отбора испытуемых не было уделено должного внимания. В результате выборка не была в достаточной степени репрезентативной и не соответствовала тому контингенту женщин, для которых обычно рассматривается возможность назначения ЗГТ. Авторы WHI сообщают, что в исследование включали «здоровых женщин в постменопаузе». Однако при включении в исследование не учитывались такие показатели, как наличие тяжелой гипертензии с артериальным давлением выше 200/105 мм рт. ст., перенесенные ранее переломы, связанные с остеопорозом, рак молочной железы в прошлом, включая локализованные и инвазивные формы рака или маммограммы с отклонениями от нормы, а также проявления сердечно-сосудистых заболеваний ранее чем за 6 месяцев до начала исследования. Возраст испытуемых варьировал от 50 до 79 лет (в среднем — 63,3 года). Из них 33 % женщин были в возрасте 50 — 59 лет, 45 % — в возрасте 60 — 69 лет и 21 % — в возрасте 70 — 79 лет. Таким образом, 66 % участниц были

старше 60 лет и 21 % — старше 70 лет. При этом 2/3 из них гормонотерапия была назначена впервые. Такой сдвиг в сторону пожилых женщин, впервые принимающих препараты половых гормонов, при отборе испытуемых ведет к искажению результатов и умалению положительных эффектов ЗГТ в связи с ростом частоты сердечно-сосудистых, тромбоэмболических и неопластических отклонений с возрастом. В относительно большой популяции женщин такого возрастного состава наиболее вероятен атеросклероз. Данные исследования подтверждают это предположение. Действительно, инфаркт миокарда был отмечен в анамнезе у 1,7 %, инсульт — у 0,8 %, тромбоэмболические явления — у 0,9 %, шунтирование коронарной артерии и чрезкожная коронарная реваскуляризация — у 1,3 %, транзиторные ишемические приступы — у 2,8 %, диабет — у 4,4 %, гипертензия — у 36 % и гиперхолестеринемия — у 12,7 %. Всего 6,9 % женщин принимали статины и 19 % аспирин.

В опытах на приматах было продемонстрировано, что назначение эстрогенов через некоторое время после развития эстрогенного дефицита теряло свой защитный эффект, а при наличии атеросклеротических изменений сосудов приводило к увеличению сердечно-сосудистых событий [7, 25]. Поэтому обсуждение влияния ЗГТ на ССС должно включать и обсуждение оптимального времени назначения данных препаратов и индивидуальных подход к выбору препарата. Очевидно, что ЗГТ должна быть начата во время менопаузального перехода, [7, 10, 42], поскольку есть основания полагать, что эстрогены эффективны для профилактики коронарной болезни сердца только тогда, когда лечение начато до появления признаков прогрессирующего атеросклероза. На это указывалось в ходе объединенного Семинара по сердечно-сосудистым заболеваниям и заместительной гормонотерапии Международного Общества по проблемам менопаузы. Исследования, проводившиеся с участием женщин в постменопаузе с гиперхолестеринемией, показали, что лечение эстрадиолом в дозе 1 мг (без гестагенов) предупреждает развитие атеросклероза в той же степени, что и прием статинов.

Несмотря на переоценку главных критических замечаний WHI [12, 18, 20], нельзя отрицать тот факт, что стандартные дозы эстрогенов действительно увеличивают риск тромботических осложнений, главным образом, в течение первого года применения ЗГТ [33]. Частота инсульта также выше у женщин старших возрастных групп [2, 40, 45]. Однако в датском исследовании *Danish Nurse Study* [19] было отмечено, что увеличенный риск инсульта был очевиден только у женщин в климактерии с гипертензивной болезнью (при этом риск не повышался у женщин с нормальным артериальным давлением) и получавших эстроген-гестагенную терапию, в которой в качестве гестагенного компонента использовался норэтистерона ацетат. В систематическом обзоре и мета-анализе Magliano с соавт. [21] показано, что ЗГТ не повышает риск смертности от ИБС и инфаркта миокарда. По-

сколько риск инсульта повышается с возрастом и при наличии гипертонии, необходимо учитывать, что у большинства пациенток в исследованиях WHI была нелеченная гипертония [44].

Распространенность артериальной гипертензии у женщин в климактерии увеличивается приблизительно с 35 % во время менопаузального перехода до 75 % к 75-летнему возрасту [28]. Дефицит эстрогенов и снижение эластичности стенок артерий, вероятно, способствует возрастному прогрессивному увеличению систолического кровяного давления и в конечном счете — вероятности развивающейся гипертонии [27]. Кроме того, менопауза связана с повышением активности симпатической нервной системы [8] и активацией системы ренин-ангиотензин. В сочетании с другими факторами, такими, как ожирение и оксидативный стресс, это может способствовать высокой распространенности гипертонии у женщин в пери- и постменопаузе.

Большое влияние на сердечно-сосудистую систему имеет гестагенный компонент, входящий в состав ЗГТ. Исследования на приматах показали, что МПА может ослабить защитное антиатерогенное действие эстрогенов и их благоприятный эффект на вазодилатацию. Частично это может объясняться глюкокортикоидным эффектом МПА, в результате которого активизируются рецепторы тромбина в стенках артерий.

Известно, что натуральный прогестерон обладает слабой антиминералокортикоидной активностью. В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions) было отмечено увеличение артериального давления у женщин, получавших конъюгированные эквинные эстрогены (КЭЭ) в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом (МПА) уже в течение первого года применения, в то время как у пациенток, получавших КЭЭ в сочетании с микронизированным прогестероном, повышения артериального давления не отмечалось. Другим гестагеном, не оказывающим негативного влияния на артериальное давление, является *дидрогестерон*, являющийся D-изомером прогестерона и не обладающий эстрогенными и андрогенными свойствами. Дидрогестерон, входящий только в препарат Фемостон®, является абсолютно метаболически нейтральным гестагеном, в связи с чем, у данного препарата нет негативного влияния на метаболические показатели и сердечно-сосудистую систему, и, более того, показано его позитивное влияние на все компоненты метаболического синдрома — ожирение, артериальную гипертонию, дислипидемию и нарушение углеводного обмена. Установлено, что, несмотря на сходство с эндогенным прогестероном по молекулярной структуре и фармакологическим свойствам, дидрогестерон эффективен в более низких дозах при пероральном применении по сравнению с прогестероном.

#### ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Метаболический синдром и сахарный диабет являются главными факторами риска для развития

сердечно-сосудистых осложнений, особенно в сочетании с артериальной гипертензией. Частота сахарного диабета увеличивается с возрастом и наступлением менопаузы. Дефицит эстрогенов, возникающий в перименопаузе, в сочетании с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью является одним из факторов риска развития сахарного диабета у женщин. В 2006 г. в метаанализе, основанном на 107 исследованиях, было показано, что ЗГТ способствует уменьшению выраженности абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, благоприятно влияет на липидный профиль и снижает число эпизодов впервые выявленного сахарного диабета [31].

У относительно здоровых женщин в пери- и постменопаузе на КЭЭ ни пероральный, ни трансдермальный эстрадиол существенно не влияли на уровень глюкозы. Однако отмечено различное действие КЭЭ и эстрадиола (перорального и трансдермального) на чувствительность к инсулину: в то время как при назначении эстрадиола отмечалось увеличение чувствительности, КЭЭ наоборот ее уменьшали [29]. Прогестины оказывают влияние на углеводный обмен и инсулинорезистентность, однако их влияние зависит как от способа введения прогестина, так и от его типа. Такие прогестины, как МПА и норэтистерона ацетат, могут негативно влиять на углеводный обмен и усугублять инсулинорезистентность. Напротив, прогестерон и *дидрогестерон* не оказывают негативного влияния [29], поэтому препараты, в состав которых входит дидрогестерон (Фемостон®), должны быть предпочтительны у женщин с ожирением, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, а также тех, кому показана длительная ЗГТ.

#### ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

Эндотелиальная дисфункция является фактором риска гипертонии. Нарушение функционального состояния клеток эндотелия ассоциируется с нарушением вазодилатации и считается предиктором последующих сердечно-сосудистых осложнений. Эндотелиальная дисфункция как ранняя фаза атеросклеротической дегенерации сосудов характеризуется нарушением синтеза оксида азота (NO) и экспрессией на клеточной мембране адгезивных молекул. В ряде исследований было отмечено, что прогестерон и МПА по-разному влияют на этот процесс. Прогестерон *in vitro* стимулирует транскрипционными и нетранскрипционными путями синтез оксида азота в клетках эндотелия. Кроме того, при добавлении эстрадиола, натуральный прогестерон не уменьшал активности NO-синтазы или даже потенцировал эффекты эстрадиола. В противоположность этому МПА не способствовал синтезу оксида азота и ухудшал вазодилатацию, вызванную эстрадиолом [35]. J.Y.-P. Ho et al. [13] показали, что эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии также значительно увеличивается с 5,9 до 13,9 % после трансдермального и

перорального эстрадиола (6,0 – 14,7 %) у здоровых женщин в климактерии. Нормальное состояние эндотелия — главный залог нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Эстрогены сохраняют функцию эндотелия *in vitro* и *in vivo*. Однако добавление синтетических прогестинов таких, как МПА, может снижать вазодилатирующий эффект эстрогенов [24, 34, 48]. Sorensen с соавт. [38] показали, что норэтистерона ацетат уменьшал благоприятный эффект перорального эстрадиола на эндотелий-независимую вазодилатацию. Также было замечено, что МПА ухудшал вызванную эстрогенами вазодилатацию коронарных артерий [30] и эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии [9, 43]. В то же время было показано, что *дигрогестерон* как монотерапия или в сочетании с эстрадиолом обладал нейтральным эффектом на функцию синтеза NO клетками эндотелия, тогда как его устойчивый метаболит — *дигидродигрогестерон* — увеличивал синтез NO так же, как и натуральный прогестерон [36].

### ЗГТ И РАК МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Влияние эстрогенов и их комбинации с прогестинами на молочные железы у женщин в постменопаузе представляет особый интерес. Эстрогены, как полагают, играют главную роль в развитии быстрого увеличения и нормального и злокачественного эпителия молочных желез [11]. Прогестерон также оказывает действие на пролиферативные процессы, хотя его роль еще изучена недостаточно. Влияние эстрогенов и прогестерона на рост эпителия молочных желез и по сей день остаются предметом спора. Ассоциация между РМЖ и эстрогенами продемонстрирована в эпидемиологических, клинических и экспериментальных данных, хотя до настоящего времени существует и много противоречий [46]. Так, если эстрогены приводят к развитию РМЖ, то почему частота РМЖ увеличивается у женщин в постменопаузе, несмотря на то, что уровень эстрогенов в этот период драматически снижается? Таким образом, половые гормоны, возможно, и усугубляют течение рака молочных желез, но, скорее всего, не определяют их развитие, которое происходит прежде всего из-за накопления большого количества мутаций и хромосомных отклонений [47] и является генетически обусловленным.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РМЖ В ИССЛЕДОВАНИЯХ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗГТ

Исследования HERS и WHI, которые считаются золотым стандартом, показали, что сочетанное применение КЭЭ и МПА приводило к незначительному увеличению риска развития агрессивного РМЖ. Так, в исследовании WHI прирост увеличения риска РМЖ составил 8 случаев на 10000 женщин ежегодно, в связи с чем публикация предварительных результатов этого исследования в 2002 г. привела к скандальным заявлениям прессы, заставляя большое количество женщин отказаться

от приема ЗГТ или не начинать ее, хотя ни в одном из этих исследований не сообщалось об увеличении смертности от РМЖ [6]. Необходимо отметить, что в исследовании WHI у 16 % женщин в семейном анамнезе был рак молочной железы, а 10 % никогда не рожали, у таких женщин риск рака молочной железы был крайне высоким.

В исследованиях ЕЕ/ЕЕ II (6,8 лет) повышение риска развития РМЖ было статистически не достоверным [16]. Учитывая последовательность развития РМЖ от *carcinoma in situ* до агрессивного рака, на фоне ЗГТ теоретически должно было бы увеличиваться количество новых случаев злокачественных новообразований. Однако даже с начальных публикаций результатов WHI было очевидно, что количество случаев РМЖ у женщин, ранее не получавших ЗГТ, не увеличивалось на фоне ЗГТ. Подробный анализ показал, что за 5,6 лет исследования значительно увеличивался риск РМЖ только у ранее получавших ЗГТ [1].

### РОЛЬ ТИПА ПРОГЕСТИНА НА РАЗВИТИЕ РМЖ

В группе эстроген + прогестин (КЭЭ + МПА) в исследовании WHI наблюдалось увеличение случаев агрессивного РМЖ, в то время как в группе получавших только эстрогены уровень заболеваемости снижался. Хотя эти 2 группы не совсем сопоставимы, это навело исследователей на мысль, что причиной такого различия может быть применение МПА. Как было показано Kenemans в 2005 г. [17], добавление к эстрогену МПА или андрогенного, полученного из тестостерона, прогестина действительно немного увеличивало риск развития РМЖ. По данным Schairer et al. [32], увеличенный риск РМЖ отмечался главным образом у худощавых пациенток (BMI < 24,5 кг/м<sup>2</sup>). МПА — прогестин, чаще всего используемый в США. Различные биологические свойства всех доступных прогестинов и особенности их взаимодействия с различными рецепторами не позволяют оценить эффект МПА на развитие РМЖ как эффект всего класса гестагенов. Поэтому несомненный интерес вызывают исследования, проведенный в других странах, где используются иные типы прогестинов. Campragnoli с соавт. [4, 5] предполагают, что синтетические С-21-прогестины в сочетании с эстрогенами могли увеличить риск РМЖ посредством эффектов, не свойственных прогестерону, таких, как увеличение выработки ИФР-1, который в сочетании с эстрогенами проявляет мощный митогенный эффект и блокирует апоптоз в клетках РМЖ. В доказательство этому в другом исследовании было показано, что сочетанное применение эстрадиола и прогестерона в дозировке 100 мг в сутки в течение 6 месяцев не приводило к увеличению ИФР-1 [37]. Исходя из этого выбор прогестина, который используется для защиты эндометрия, может быть крайне важным относительно возможного влияния ЗГТ на риск возникновения РМЖ.

На настоящий момент натуральный прогестерон и дигрогестерон являются нейтральными и,

таким образом, самыми безопасными в отношении развития риска РМЖ на фоне терапии эстрогенами и прогестинами. Более того, в исследовании (E3N) было показано снижение заболеваемости РМЖ на фоне применения препарата Фемостон®. Однозначного объяснения этому факту не существует, не исключено, что данное позитивное влияние может быть опосредовано через уменьшение выраженности ожирения — известного фактора риска возникновения РМЖ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение о приеме гормональных препаратов в связи с наступлением климакса или отказ от них, возможно, является одним из самых важных решений, которые приходится принимать женщине. Имеющиеся на сегодняшний день препараты ЗГТ различаются как по своей эффективности, так и по своей безопасности, и врач должен помочь женщине в выборе ЗГТ. Наиболее приемлемым на сегодняшний день препаратом для ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе является эстроген-гестагенный препарат, в состав которого входят только аналоги натуральных женских половых гормонов — 17-эстрадиол и метаболически нейтральный дигидрогестерон, обладающий наиболее благоприятным спектром действия на сердечно-сосудистую систему и имеющий наименьший риск развития метаболических нарушений и рака органов репродуктивной системы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson G.L. et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin // *Maturitas*. — 2006. — Vol. 55. — P. 103–115.
2. Bath P.M.W., Gray L.J. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis // *Brit. Med. J.* — 2005. — Vol. 330. — P. 342–345.
3. Berry D.A., Ravdin P.M. Breast cancer trends: a marriage between clinical trial evidence and epidemiology // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 99. — P. 1139–1141.
4. Campagnoli C., Abba C., Ambroggio S., Peris C. Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 97. — P. 441–450.
5. Campagnoli C. et al. Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 95–108.
6. Chlebowski R.T. et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial // *JAMA*. — 2003. — Vol. 289. — P. 3243–3253.
7. Clarkson T.B., Appt S.E. Controversies about HRT — lessons from monkey models // *Maturitas*. — 2005. — Vol. 51. — P. 64–74.
8. Fadel P.J. et al. Augmented sympathetic vasoconstriction in exercising forearms of postmenopausal

women is reversed by oestrogen therapy // *J. Physiol. (Lond.)*. — 2004. — Vol. 561. — P. 893–901.

9. Gerhard M. et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 1158–1163.
10. Grodstein F., Manson J., Stampfer M. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation // *J. Women's Health*. — 2006. — Vol. 15. — P. 35–44.
11. Gruber C.J., Tschugguel W., Schneeberger C., Huber J.C. Production and actions of estrogens // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 340–352.
12. Harman S.M., Naftolin F., Brinton E.A., Judelson D.R. Is the estrogen controversy over? Deconstructing the Women's Health Initiative study: A critical evaluation of the evidence // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* — 2005. — Vol. 1052. — P. 43–56.
13. Ho J.Y.-P. et al. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21. — P. 2715–2720.
14. Hsia J. et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166. — P. 357–365.
15. Hulley S. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280. — P. 605–613.
16. Hulley S. et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II) // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288. — P. 58–64.
17. Kenemans P. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: what is the problem? // *Maturitas*. — 2005. — Vol. 51. — P. 75–82.
18. Klaiber E., Vogel W., Rako S. A critique of the Women's Health Initiative hormone therapy study // *Fertil. Steril.* — 2005. — Vol. 84. — P. 1589–1601.
19. Lokkegaard E. et al. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse study // *Arch. Neurol.* — 2003. — Vol. 60. — P. 1379–1384.
20. Machens K., Schmidt-Gollwitzer K. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Hormone replacement therapy: an epidemiological dilemma? // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1992–1999.
21. Magliano D., Rogers S., Abramson M., Tonkin A. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 2006. — Vol. 113. — P. 5–14.
22. Manson J.E. et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 523–534.
23. Margolis K.L. et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47. — P. 1175–1187.

24. Otsuki M. et al. Progesterone, but not medroxyprogesterone, inhibits vascular cell adhesion molecule-1 expression in human vascular endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 243–248.
25. Ouyang P., Michos E., Karas R. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Lessons learned and unanswered questions // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1741–1753.
26. Ravdin P.M. et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the Unites States // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 1670–1674.
27. Reckelhoff J.F., Fortepiani L.A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43. — P. 918–923.
28. Rosenthal T., Oparil S. Hypertension in women // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — Vol. 14. — P. 691–704.
29. Rosano G., Vitale C., Silvestri A., Fini M. Metabolic and vascular effects of progestins in postmenopausal women. Implications for cardioprotection // *Maturitas.* — 2003. — Vol. 46S. — P. S17–S29.
30. Rosano G.M.C. et al. Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postmenopausal women // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36. — P. 2154–2159.
31. Salpeter S.R. et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women // *Diab. Obes. Metab.* — 2006. — Vol. 8. — P. 538–554.
32. Schairer C. et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk // *JAMA.* — 2000. — Vol. 283. — P. 485–491.
33. Shapiro S. Risk of cardiovascular disease in relation to the use of combined postmenopausal hormone therapy: detection bias and resolution of discrepant findings in two Women's Health Initiative studies // *Climacteric.* — 2006. — Vol. 9. — P. 416–420.
34. Simoncini T. et al. In vitro effects of progesterone and progestins on vascular cells // *Steroids.* — 2003. — Vol. 68. — P. 831–836.
35. Simoncini T. et al. Differential signal transduction of progesterone and medroxyprogesterone acetate in human endothelial cells // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 5745–5756.
36. Simoncini T. et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 86. — P. 1235–1242.
37. Sonnet E. et al. Effects of the route of oestrogen administration on IGF-1 and IGFBP-3 in healthy postmenopausal women: results from a randomized placebo-controlled study // *Clin. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 66. — P. 626–631.
38. Sorensen K.E., Dorup I., Hermann A.P., Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function // *Circulation.* — P. 1998. — Vol. 97. — P. 1234–1238.
39. Steiner A.Z. et al. Unopposed estradiol therapy in postmenopausal women: results from two randomized trials // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 109. — P. 581–587.
40. The 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. — Vol. 291. — P. 1701–1712.
41. Vickers M.R. et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): A randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women // *Brit. Med. J.* — 2007. — Vol. 335. — P. 239–250.
42. Wagner J., Clarkson T. The applicability of hormonal effects on atherosclerosis in animals to heart disease in postmenopausal women // *Sem. Reprod. Med.* — 2005. — Vol. 23. — P. 149–156.
43. Wakatsuki A., Okatani Y., Ikenoue N., Fukaya T. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 1773–1778.
44. Wassertheil-Smoller S. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36. — P. 780–789.
45. Wassertheil-Smoller S. et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: The Women's Health Initiative: a randomized trial // *JAMA.* — 2003. — Vol. 289. — P. 2673–2684.
46. Wiseman R. Breast cancer: critical data analysis concludes that estrogens are not the cause, however lifestyle changes can alter risk rapidly // *J. Clin. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 57. — P. 766–772.
47. Wren B. Menopause. — 2007. — P. 1060–1068.
48. Xing D. et al. Estradiol and progestins differentially modulate leukocyte infiltration after vascular injury // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 234–241.

#### Сведения об авторах

**Калинченко Светлана Юрьевна** — д.м.н., профессор, кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: kalinchenko@list.ru).

**Апетов Сергей Сергеевич** — к.м.н., зав. гинекологическим отделением «Клиника профессора Калинченко».