



# Климактерий

Медицинский научно-реферативный журнал  
Российской ассоциации по менопаузе

№1  
2010

Консенсус IMS «старение, менопауза, сердечно-сосудистые заболевания», февраль 2009

Эстрогены остаются терапией первого выбора для профилактики остеопороза в ранней постменопаузе

Взаимосвязь сердечно-сосудистых и костных нарушений в постменопаузе

Анонс следующего номера:  
Позиция NAMS «Использование эстрогенов и прогестагенов у женщин в постменопаузе», 2010

**Главный редактор В. П. Сметник**

**Редакционный совет:**

**Председатель:** Л.М. Ильина

*A. Genazzani, Пиза, Италия*

*A. Pines, Тель-Авив, Израиль*

*В.Е. Балан, Москва, Россия*

*Я.З. Зайдиева, Москва, Россия*

*А.А. Кириченко, Москва, Россия*

*О.М. Лесняк, Екатеринбург, Россия*

*Г.А. Мельниченко, Москва, Россия*

*Н.М. Пасман, Екатеринбург, Россия*

*Н.М. Подзолкова, Москва, Россия*

*К.Г. Серебрянникова, Москва, Россия*

*С.В. Юренева, Москва, Россия*

**Секретарь:** В.Н. Коновалова

**Разделы:**

От главного редактора

Преждевременная недостаточность яичников

Хирургическая менопауза

Молочные железы

Остеопороз

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия	плСПВ — плечево-лодыжечная скорость
АД — артериальное давление	пульсовой волны
БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину	РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая
ДЭРА — двухэнергетическая абсорбциометрия	система
ИАП-1 — ингибитор активатора	РМЖ — рак молочных желез
плазминогена-1	СД — сахарный диабет
иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращаю-	СПКЯ — синдром поликистозных яичников
щего фермента	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ЗГТ — заместительная гормональная терапия	ТИМ — толщина интимы-медии
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высо-
ИМ — инфаркт миокарда	кой плотности
КЭЭ — конъюгированные эквинные эстрогены	ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой
МПА — медроксипрогестерона ацетат	плотности
МПК — минеральная плотность кости	

**Учредитель:** Российская ассоциация по менопаузе

**Адрес:** 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

**Банковские реквизиты Ассоциации:**

**Наименование:** ООО «Российская ассоциация по менопаузе»

**ИНН** 7728141680

**Адрес:** 117997, Москва, ул. Акад. Опарина, 4

**Наименование банка:** ОАО Сбербанк России, Донское ОСБ 7813

**КПП** 772801001

**БИК** 044525225

**Р/с** 40703810738280100645

**К/с** 30101810400000000225

Членам Российской ассоциации по менопаузе  
журнал «Климактерий» высылается адресно

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций, свидетельство ПИ № 77-9160

Тираж 5 тыс. экземпляров. Распространяется членам Ассоциации по менопаузе.

Журнал издается ежеквартально. При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Адрес редакции: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Тел./факс: (495) 438-85-41

---

Климактерий. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-9160 от 31.05.2001.

Формат 60×90/8. Тираж 5000 экз. Заказ № 651.

Цена свободная. ISBN 5-94755-020-2. Издательство «Литера». ©Климактерий.

Отпечатано в типографии издательства «Литера»

# ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**В. П. Сметник**

*Президент Российской ассоциации по менопаузе, профессор, заслуженный деятель науки*

До недавнего времени проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) считалась приоритетной для мужчин, во многом, вследствие более позднего их развития у женщин. В последние годы интенсивные профилактические и лечебные мероприятия, включая хирургическое лечение, способствовали снижению частоты сердечно-сосудистых событий у мужчин, однако у женщин эта положительная тенденция не прослеживается. По-видимому, это связано не только увеличением числа женщин старшего возраста, но и с недостаточной оценкой остроты этой проблемы клиницистами и исследователями. Примерно четверть от всех смертей женщин в Европейских странах наступает в результате ИБС. В России почти 10 млн. трудоспособного населения страдают этим заболеванием, при этом стабильная стенокардия, как наиболее частое проявление ИБС, отмечается более чем у трети из них. Важно отметить, что в популяции в целом только 40-50% лиц знают о своем заболевании. По сравнению с мужчинами у женщин информированность о наличии у них ИБС существенно ниже, прежде всего из-за отличия клинических и диагностических признаков заболевания от таковых у мужчин. Следует подчеркнуть, что большинство внезапных смертей в результате ИБС происходят у женщин, не предъявлявших до этого никаких жалоб, на фоне относительного «благополучия» (у 50-64% женщин против 30% у мужчин), госпитальная летальность после перенесенного первого инфаркта миокарда (ИМ) составляет 19% у женщин и 12% у мужчин. Показано, что примерно 38% женщин в возрасте старше 40 лет умирают в течение первого года после этого события (против 25% мужчин),

среди выживших в течение последующих 6 лет повторный ИМ развивается у 39%, мозговой инсульт — у 11%, внезапная смерть — у 6%, тяжелая сердечная недостаточность — у 46% женщин.

Несмотря на многочисленные эпидемиологические данные, до сих пор большинство женщин не обладают достаточной информацией о высоком риске развития ССЗ в женской популяции. Последние опросы продолжают свидетельствовать о том, что примерно 35% женщин боятся рака молочных желез (РМЖ) и считают это заболевание ведущей причиной смерти и только 5% опасаются ССЗ. Однако, несмотря на то, что РМЖ является достаточно часто встречающимся заболеванием, в действительности, он приводит к смерти только в 4% случаев. К сожалению, и многие врачи не владеют этой информацией в достаточном объеме.

Все факторы риска ИБС давно и хорошо известны. Гинекологи обладают уникальной возможностью участвовать в своевременном выявлении повышенного риска ССЗ в ходе ежегодного рутинного обследования женщин в пери- и, тем более, в постменопаузе. Обсуждение возможного назначения и преимуществ заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для лечения менопаузальных симптомов предоставляет хорошую возможность для проведения ряда дополнительных исследований, таких как измерение уровня глюкозы натощак, липидов и липопротеинов, уровня АД, окружности талии, подсчет риска фатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет с помощью специально разработанной Европейскими кардиологами системы SCORE, а также для предоставления женщинам необходимых рекомендаций по изменению образа жизни.

К настоящему времени после детального ре-анализа нашедших результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» Women's Health Initiative (WHI) подтверждены данные о кардиопротективном эффекте монотерапии эстрогенами у

женщин более молодого возраста (до 60 лет на момент принятия участия в исследовании) (Women's Health Initiative Steering Committee. JAMA 2004;291:1701-12; Rossouw JE et al. JAMA 2007;297:1465-77). Более того, недавно опубликованные данные о кальцификации коронарных артерий, отражающей степень накопления кальция в атеромах, показали, что спустя 8.7 лет после рандомизации в группе женщин, средний возраст которых на тот момент составлял 55 лет, использовавших монотерапию эстрогенами в случае высокой приверженности терапии (показатель комплаентности  $\geq 80\%$ ) обнаружено на 61 % меньше атеросклеротических бляшек по сравнению с группой плацебо ( $p = 0.004$ ) (Manson JE et al. N Engl J Med 2007;356:2591-602).

За прошедшие несколько лет после опубликования предварительных результатов WHI параллельно снижению числа женщин, использующих гормональную терапию, расширялось применение дополнительных и альтернативных лекарственных средств для лечения вазомоторных симптомов, а именно, клонидина, препаратов анксиолитического и седативного действия. У женщин в возрасте 40-49 лет отмечен рост применения антидепрессантов, а для профилактики и лечения остеопороза — бисфосфонатов (Vegter S. et al. Menopause 2009;16:329-335). К сожалению, все эти средства не обладают множественными благоприятными эффектами натуральных эстрогенов в отношении сердечно-сосудистой системы. За это время появились новые низкодозированные режимы ЗГТ, высокоэффективные для купирования менопаузальных симптомов и позволяющие минимизировать возможные риски. Показано, что они также надежно защищают костную ткань, как и препараты, включавшие более высокие дозы гормонов, хотя еще не проведены рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения снижения на их фоне риска остеопоротических переломов.

Результаты WHI не только убедительно продемонстрировали ключевую роль своевременного начала терапии — у относительно молодых женщин в пери- и ранней постменопаузе, но и важность свойств про-

гестагенного компонента. На рынке появился новый прогестаген с антиминералокортикоидным и антиандрогенным воздействием — дроспиренон. Использование комбинации  $17\beta$ -эстрадиола и дроспиренона служит профилактикой развития гипертензии и снижает уровень АД у женщин с мягкой гипертензией. Артериальная гипертензия (АГ) — мощный фактор риска мозгового инсульта и ИБС у женщин: у лиц с АГ в 3-4 раза чаще развивается ИБС и в 7 раз выше риск нарушения мозгового кровообращения, по частоте которого Россия занимает 2-е место в мире. Данные эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране неутешительны: АГ выявляется у 39,2% мужчин и у 41,1% женщин, при этом только 37,1% мужчин и 58,9% женщин знают о наличии у них АГ и лишь 5,7% мужчин и 17,5% женщин получают эффективную терапию с достижением целевого уровня АД.

Впервые о необходимости тесного взаимодействия между кардиологами и гинекологами при ведении женщин в постменопаузе активно заговорили в 2007 году в ходе совместного Семинара Международного общества по менопаузе с участием представителей Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов в г. Севилья, Испания в 2007 г. Это тесное сотрудничество продолжалось и в феврале 2009. в г. Пиза состоялся очередной Семинар, в ходе которого рассматривались важнейшие аспекты старения, менопаузы, ЗГТ и сердечно-сосудистого риска. Эти материалы в виде статей собраны в приложении к журналу Climacteric за октябрь 2009 года, рефераты которых мы предлагаем Вашему вниманию в данном номере журнала. Надеемся, что читатели найдут для себя много интересного и полезного для своей практической работы.

**Рады сообщить, что в печати находятся первые Практические рекомендации РМ «Ведение женщин в пери- и постменопаузе», в которых этим важнейшим вопросам уделено значительное внимание.**

# СТАРЕНИЕ, МЕНОПАУЗА, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗГТ

8-Й СЕМИНАР МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО МЕНОПАУЗЕ ПИЗА, ИТАЛИЯ,  
5–7 ФЕВРАЛЯ 2009

## КОНСЕНСУСНОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО МЕНОПАУЗЕ

*Climacteric 2009; 12:368-377*

*Редакционный Совет от имени  
Консенсусной Группы Семинара*

Это Заявление — результат обсуждения данной проблемы в ходе Семинара, организованного Международным Обществом по Менопаузе с участием Целевой группы по изучению половых различий Европейского Общества по Кардиологии. Проведение данного Семинара определялось насущной потребностью рассмотрения следующих вопросов:

- Сердечно-сосудистые заболевания — «убийца» номер один женщин в Западных странах.
- Общественность и многие врачи имеют крайне низкое представление о важности сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе.
- Общественность и многие врачи обеспокоены, что менопаузальная терапия (особенно гормональные методы лечения) повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на недавно полученные убедительные свидетельства того, что, в целом, дело обстоит не так в определенной возрастной группе женщин.

Цель Семинара состояла в том, чтобы представить современный взгляд, основанный на последних достижениях научного знания, на сердечно-сосудистые аспекты менопаузы и существующие методы менопаузальной терапии. Результаты основаны на

текущем знании сердечно-сосудистых рисков у женщин и эффектов гормонов и других методов лечения, с привлечением врачей многих других дисциплин, интересующихся проблемами здоровья женщин старших возрастных групп. Этот документ предназначен для того, чтобы выработать сбалансированный взгляд на самые распространенные причины смерти у женщин в постменопаузе. Это заявление было рассмотрено и одобрено всеми участниками Семинара.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ

- Сердечно-сосудистые заболевания — «убийца» номер один женщин в Западных странах.
- Женщины и их врачи должны знать больше об уникальных факторах, которые характерны для женщин и увеличивают у них риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Имеющиеся факторы риска нужно лечить, используя методологии, разработанные на основе доказательных данных, принимая во внимание различия между мужчинами и женщинами.
- Измерение артериального давления и оценка других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуются проводить в рамках рутинной практики ведения всех менопаузальных женщин.
- Эффективное ведение женщин даже с высоким-нормальным артериальным давлением уменьшит риск сердечно-сосудистых заболеваний.
- Согласно Консенсусу, выработанному в ходе Семинара, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) может быть назначена женщинам в возрасте, близком

к возрасту естественной менопаузы, без увеличения риска ишемической болезни сердца и может даже снизить риск в этой возрастной группе.

- ЗГТ не противопоказана женщинам с гипертензией и, в некоторых случаях, может даже снизить уровень артериального давления.
- Противопоказанием для назначения ЗГТ служат инфаркт миокарда, инсульт или легочная эмболия в анамнезе.

## ВВЕДЕНИЕ

Многие женщины и их врачи не осознают, в должной мере, того факта, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) является самой частой причиной смерти женщин и этот показатель продолжает повышаться во многих частях мира. В странах с низким доходом потеря «здоровых» лет жизни вследствие ССЗ намного выше, чем в странах с высоким доходом. В Западных странах женщины более всего боятся рака молочной железы, во многом, это связано с тем, что распространенность данного заболевания в возрасте, близком к возрасту менопаузы, выше, чем ССЗ, однако общий риск смертности от ССЗ составляет 1 на 2 по сравнению с 1 на 26 для рака молочной железы при учете данных всех возрастных групп. Многие из факторов риска ССЗ могут быть изменены с помощью модификации образа жизни, активного ведения гипертензии и диабета в комбинации с контролем липидного профиля. У пациенток в постменопаузе, независимо от возраста, в котором она наступила, повышается риск ССЗ. Учитывая высокие риски ССЗ в популяции, клиницисты должны вести пациенток с менопаузальными симптомами таким образом, чтобы терапия была максимально эффективной для купирования этих проявлений и, в то же время, минимизировала высокие риски, связанные с ССЗ.

## ФАКТОРЫ РИСКА ССЗ У ЖЕНЩИН

Образ жизни оказывает огромное влияние на индивидуальный риск ССЗ и простое его изменение может значительно модифицировать сердечно-сосудистые факторы риска. Существуют факторы риска, характерные только для женщин, такие как пре-

эклампсия в анамнезе и синдром поликистозных яичников. Воздействие сахарного диабета, курения и гипертриглицеридемии на риск ССЗ выше у женщин, чем у мужчин. Значение гипертензии у женщин недооценено, поэтому не проводится адекватное ее лечение. Повышение с возрастом артериального давления отмечается чаще у женщин старших возрастных групп, а у женщин старше 60 лет гипертензия выявляется уже в 80% случаев. Даже высокое-нормальное артериальное давление (130-139/85-89 мм рт.ст) связано с увеличением риска ССЗ и многие исследования показали, что в случае незначительного снижения уровня артериального давления наблюдается значимое сокращение риска ССЗ. Подсчитано, что снижение систолического артериального давления на 10 мм рт.ст. ведет к 25%-ому сокращению сердечно-сосудистых событий в последующем. Существует мнение, что ЗГТ может неблагоприятно повлиять на уровень артериального давления и поэтому противопоказана менопаузальным женщинам с гипертензией. Гипертензия не является противопоказанием для ЗГТ, но рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентками и контролирование уровня артериального давления.

## РОЛЬ ЗГТ

После наступления менопаузы риск ССЗ увеличивается независимо от возраста женщины, но характер потенциального воздействия ЗГТ на эти заболевания, остается спорным. Несомненно, ЗГТ является терапией первой линии и самым эффективным методом лечения менопаузальных симптомов, однако несмотря на полученные обширные клинические результаты в исследованиях с хорошим дизайном о высокой эффективности и безопасности ЗГТ, если она начата в ранней постменопаузе для купирования менопаузальных проявлений, многие врачи и широкая общественность в настоящий момент полагают, что гормоны ведут к увеличению сердечно-сосудистых рисков и поэтому их назначение нежелательно для терапии менопаузальных проявлений.

Эти сомнения в безопасности ЗГТ появились после публикации предварительных

результатов исследования «Инициатива во имя Здоровья Женщин» (Women's Health Initiative (WHI) в 2002<sup>1</sup>, свидетельствовавших о повышении риска ишемической болезни сердца (ИБС) и рака молочной железы среди пользователей ЗГТ, включающей эстрогены и синтетический прогестин. Однако проведенный с тех пор более детальный анализ данных WHI показал, что это увеличение риска ИБС не является статистически значимым <sup>2,3</sup>, более того, в случае начала ЗГТ в сроки, близкие к менопаузе, нет никакого существенного повышения риска и, наоборот, может отмечаться кардиопротективный эффект. К сожалению, результаты ре-анализа данных, полученных у более молодых женщин-участниц WHI, не имели должной общественной огласки.

Согласно Консенсусу, выработанному в ходе семинара, каждой женщине, страдающей от менопаузальных симптомов, должна быть предоставлена возможность принять самостоятельное решение о применении или неприменении ЗГТ, основанное на ее индивидуальной характеристиках с учетом предыдущего медицинского анамнеза, неблагоприятной наследственности, возраста 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 быть в состоянии принять информированное решение о наилучшем методе терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЯ

### Общие

- У женщин уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности быстро увеличивается с возрастом, особенно после наступления менопаузы.
- Гипертензия, курение, дислипидемия, сахарный диабет, высокий индекс массы тела и метаболический синдром являются мощными предикторами сердечно-сосудистых событий.

- При ведении менопаузальных женщин должна быть использована любая возможность для определения степени их сердечно-сосудистого риска<sup>4</sup>.
- У женщин в перименопаузе с большой долей вероятности развивается гипертензия, что требует принятия активных мер для снижения уровня артериального давления с целью профилактики повреждения органов-мишеней. Даже незначительное повышение уровня артериального давления, включая высокое-нормальное артериальное давление, представляет потенциальную угрозу и должно учитываться.
- Женщинам в перименопаузе должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни и назначены медикаментозные средства, направленные на минимизацию сердечно-сосудистого риска.
- Пациенток с сердечно-сосудистыми факторами риска необходимо вести активно.

### Менопауза, ЗГТ и ССЗ

- У здоровых женщин в возрасте 50-59 лет ЗГТ не повышает риска ИБС и может даже снизить риск в этой возрастной группе <sup>2</sup>. [A]\*
- В исследовании WHI назначение монотерапии эстрогенами в возрастной группе 50-59 лет коррелировало со значительно менее выраженной кальцификацией коронарных артерий (эквивалентно меньшему количеству атеросклеротических бляшек). [A]
- Ранний вред (большее число коронарных событий в течение первых 2 лет ЗГТ) не наблюдался в период ранней постменопаузы. Число событий, связанных с ИБС, уменьшалось с увеличением продолжительности приема ЗГТ в обоих клинических исследованиях WHI<sup>5</sup>.
- Данные, полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований в возрастной группе 50-59 лет, сходны с таковыми, полученными ранее

\* Уровень доказательности результатов: [A] — доказательства получены в ходе рандомизированных контролируемых исследований; [B]- доказательства получены в ходе случай- контроль или наблюдательных исследований.



в наблюдательных исследованиях, и свидетельствуют о защитном эффекте ЗГТ в отношении заболеваний коронарных сосудов<sup>3,6</sup>. [А, В]

- В настоящее время остается неясным, наблюдается ли повышение ишемического инсульта при использовании стандартных доз ЗГТ у здоровых женщин в возрасте 50-59 лет. Данные WHI не выявили статистически достоверного увеличения риска; однако, даже если статистически значимый риск существует, как было обнаружено в Исследовании Здоровья Медсестер, низкая распространенность этого нарушения в этой возрастной группе делает дополнительный риск чрезвычайно низким<sup>7,8</sup>. [А, В]
- При назначении стандартных доз пероральных форм ЗГТ риск венозного тромбоза может повышаться, но он является крайне редким осложнением, исходная распространенность этого события крайне низка у здоровых женщин моложе 60 лет<sup>9</sup>.
- Риск венозного тромбоза, возможно, ниже при назначении трансдермальных форм по сравнению с пероральной эстрогенной терапией<sup>10</sup>. [В]

**Редакционный Совет** был согласован на заключительной сессии Семинара и включал: д-ра David Sturdee, проф. Peter Collins (представляющего Целевую группу по изучению половых различий Европейского Общества по Кардиологии), проф. Andrea Genazzani и д-ра Tommaso Simoncini. Консенсусное Заявление было разослано Правлению Международного общества по менопаузе (IMS), всем членам Консенсусной Группы Семинара (включая всех докладчиков) и всем остальным делегатам семинара. IMS не получило ни одного мнения участника, которое отражало бы несогласие с содержанием этого заключительного документа.

**Консенсусная Группа Семинара:** David F. Archer, США; Jean-Francois Arnal, Франция; Martin Birkhauser, Швейцария; Paolo Bucciarelli, Италия; Marianne Canonico, Франция; Enrico Carmina, Италия; Tobias de Villiers, Южная Африка; Marco Gambacciani,

Италия; Howard Hodis, США; Stephane Laurent, Франция; Roger Lobo, США; Michael Mendelsohn, США; Tomi Mikkola, Финляндия; Rossella E. Nappi, Италия; Nick Panay, Великобритания; Amos Pines, Израиль; Giuseppe Rosano, Италия; Tabassome Simon, Франция; Regine Sitruk-Ware, США; John Stevenson, Великобритания; Stefano Taddei, Италия; Yvonne T. van der Schouw, Нидерланды; David J. Williams, Великобритания.

#### Ссылки

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice R, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288:321-33
2. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007;297:1465-77
3. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med 2007;356:2591-602
4. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. Eur Heart J 2007;28:2028-40
5. Lobo R. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. Arch Intern Med 2004;164:482-4
6. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Women's Health 2006;15:35-44
7. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. Circulation 2006;113:2425-34
8. Grodstein F, Manson JE, Stampfer J, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke. The role of time since menopause and age of initiation of hormone therapy. Arch Intern Med 2008;168:861-6
9. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004;292:1573-80
10. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. 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

## ПРИЛОЖЕНИЕ: Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

Образ жизни оказывает огромное влияние на риск ССЗ у человека и самые простые его изменения могут значительно снизить этот риск. У женщин имеются специфические факторы риска, такие как преэклампсия в анамнезе и/или задержки роста плода, которые удваивают риск ССЗ у женщин в будущем. Преэклампсия и задержка роста плода во время беременности отмечается у 5% женщин, своевременное предоставление рекомендаций, касающихся диеты, изменения образа жизни, проведение необходимого терапевтического вмешательства может привести к сокращению ССЗ у этих женщин в последующем. Синдром поликистозных яичников — также уникальный фактор риска ССЗ у женщин, но самым важным, связанным с полом фактором риска ССЗ у женщин является менопауза, которая увеличивает риск коронарных событий в любом возрасте. Это особенно относится к преждевременной менопаузе или хирургической менопаузе, наступившим до возраста 45 лет. Прекращение функции яичников или их удаление до этого возраста связаны с существенным повышением риска ИБС и инсульта<sup>2</sup>.

Значимость многих из традиционных сердечно-сосудистых факторов риска отличается у женщин и у мужчин. Например, воздействие курения, повышения уровня триглицеридов или низких значений липопротеинов высокой плотности на риск ССЗ намного выше у женщин, чем у мужчин. С другой стороны, обычно используемые при повышении уровня холестерина лекарственные средства, такие как статины, не эффективны в качестве первичной профилактики коронарных событий у женщин с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском, по сравнению с мужчинами, у которых они значительно снижают частоту сердечно-сосудистых событий даже у лиц с низким риском.

Сахарный диабет и гипертензия — мощные предикторы ССЗ у женщин и их воздействие постоянно повышается вследствие высокой распространенности этих нарушений во всем мире. Влияние гипертензии у

женщин недооценено, а, значит, это нарушение остается недолеченным. Увеличение артериального давления с возрастом более характерно для женщин — к 60 годам у 80% женщин выявляется гипертензия (уровень артериального давления > 140/90 мм рт.ст.). Уже при наличии высокого-нормального артериального давления (130-139/85-89 мм рт.ст.) отмечается повышение риска ССЗ и многие исследования показали, что даже незначительное снижение уровня артериального давления приводит к выраженному сокращению риска ССЗ. Изменение образа жизни также имеет положительное влияние. Подсчитано, что снижение уровня артериального давления на 10 мм рт.ст. в течение переходного периода приводит к 25%-ому сокращению сердечно-сосудистых событий.

Результаты некоторых эпидемиологических исследований показали, что у женщин с тяжелыми климактерическими проявлениями, особенно с приливами, повышается как риск развития гипертензии, так и сердечно-сосудистый риск в целом. Если это так, выявляется еще одна группа женщин с высоким сердечно-сосудистым риском, требующая наблюдения и лечения. Однако, точный механизм для построения таких взаимосвязей пока не ясен.

### **Менопауза, ЗГТ и ССЗ: проникновение в суть вопроса на основе проведенных исследований**

Понимание биологического воздействия половых стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему значительно расширилось за последние 30 лет. Показано, что в эндотелиальных и гладко-мышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах имеются специальные функционально активные рецепторы для половых стероидных гормонов, действующие в качестве лиганд-активированных факторов транскрипции, регулирующих экспрессию генов в этих тканях-мишенях. Оказывая модулирующее влияние на экспрессию генов, а также активизируя быстрые пути трансдукции поступающих сигналов,

эстрогены регулируют множество эффектов, которые важны для нормальной физиологии и функции эндотелиальных и других клеток сердечно-сосудистой системы. Эти данные предрасполагают к дальнейшей разработке более селективных модуляторов эстрогенных рецепторов, полезных в отношении сердечно-сосудистой системы и послужат отправной точкой для создания следующего поколения препаратов для заместительной гормональной терапии. Получены важные экспериментальные данные в ходе исследований, выполненных на молекулярном и клеточном уровне, продемонстрировавшие, что эстрогены имеют благоприятное воздействие на клетки сосудов и миокарда и могут замедлять развитие и прогрессирование атеросклероза. В большинстве доклинических исследований добавление эстрогенов приводило к эффективному удлинению латентного периода проявления и/или служило профилактикой прогрессирования атеросклероза и уменьшало выраженность ответа на повреждение сосудистой стенки. Согласно мнению ведущих мировых экспертов в этой области, эстрогены обладают благоприятным воздействием на сердечно-сосудистую систему и способствуют более низкому уровню ССЗ у женщин в менопаузе по сравнению с мужчинами. Имеющиеся доказательные данные четко демонстрируют, что восстановление эффекта эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у менопаузальных женщин в огромной мере зависит от выбора времени начала этой терапии.

Заместительная терапия эстрогенами, начатая вскоре после менопаузы в момент появления менопаузальных симптомов и продолжающаяся в течение достаточного промежутка времени, оказывает профилактическое воздействие в отношении сосудистых заболеваний. С другой стороны, назначение гормональной терапии спустя многие годы после наступления менопаузы, как произошло в исследовании WHI, и, особенно, при наличии уже подтвержденного атеросклероза, не окажет благоприятного эффекта и может даже нанести ущерб, в связи с наличием уже существующих биологических изменений стенки сосудов, развивающихся вследствие прогрессирования атеросклеро-

за в течение длительного существования организма в условиях эстрогенного дефицита. Таким образом, заместительная гормональная терапия у женщин старшего возраста может привести к нежелательным побочным эффектам, связанным с увеличением риска тромбоза вен или с нестабильностью атеросклеротических бляшек.

### **Ведение сердечно-сосудистого риска у женщин в менопаузе**

Оценка сердечно-сосудистого риска у менопаузальных женщин должна стать рутинной частью стандартной гинекологической консультации. Необходимым инструментом может послужить Практическое руководство, разработанное Международным обществом по менопаузе/Европейским обществом кардиологов/Европейским Обществом по гипертензии, предоставляющее общие указания и рекомендации, касающиеся оценки и ведения сердечно-сосудистого риска у женщин, одобренное многими гинекологами и терапевтами. Гинекологи обладают уникальной возможностью повысить осознание здоровыми женщинами рисков, связанных с образом жизни и гормональными изменениями, что может иметь значение для будущего здоровья сердечно-сосудистой системы.

### **Артериальное давление**

Процесс старения характеризуется прогрессирующим повышением жесткости стенки крупных судов, что приводит к повышению уровня артериального давления. Переходный период у женщин связан с увеличением симпатического тонуса и чувствительности к соли, что способствует повышению уровня артериального давления. Менопауза сопровождается также прогрессирующим ухудшением функции эндотелия у женщин. Обнаруживается четкая взаимосвязь между длительностью естественной постменопаузы и величиной артериального давления.

В то время как показатель АД 140/90 мм рт.ст. является тем уровнем, после которого диагностируется гипертензия I стадии, согласно данным эпидемиологических исследований не существует четкого порога, после которого происходит увеличение сердечно-сосудистого риска, поскольку он возрастает

последовательно по мере повышения этого показателя. Таким образом, лица, с уровнем артериального давления в диапазоне от «нормального» до «высокого-нормального» должны быть включены в программы по первичной профилактике ССЗ. Фактически, подсчитано, что в течение переходного периода любое снижение уровня артериального давления на 10 мм рт.ст. приведет к 25%-ому сокращению частоты сердечно-сосудистых событий. Диета с низким содержанием жира, ограничение потребления соли, повышение физической активности и снижение веса также эффективны для снижения уровня артериального давления. С клинической точки зрения отсутствие контроля над высоким уровнем артериального давления — единственный самый важный сердечно-сосудистый фактор риска у женщин в постменопаузе. Контроль уровня артериального давления эффективен для снижения частоты сердечно-сосудистых событий у женщин; однако, существуют определенные половые различия клинической эффективности и побочных эффектов антигипертензивных средств.

### **Метаболический синдром**

Связанные с наступлением менопаузы изменения веса и пропорций тела делают женщин в большей мере соответствующими диагностическим критериям метаболического синдрома. Повышение веса и перераспределение жира по мужскому типу связаны с менопаузой и оба эти показателя способствуют повышению резистентности к инсулину на периферии и повышению уровня артериального давления, наряду с ухудшением липидного профиля. Изменение гормонального статуса также связано с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что, в свою очередь, способствует повышению уровня артериального давления.

Диета и физические упражнения очень эффективны для снижения риска метаболического синдрома и сахарного диабета и должны быть рекомендованы всем женщинам в постменопаузе. В случае необходимости могут быть назначены акарбоза и метформин, которые, как показали клинические испытания, могут быть полезными

при ведении пациентов с метаболическим синдромом. Все женщины с клиническими проявлениями метаболического синдрома должны получить настойчивые рекомендации по изменению образа жизни и диеты, у них обязательным является достижение оптимальных значений артериального давления для предупреждения развития ССЗ.

Эффективность статинов у женщин не была исследована столь же интенсивно, как у мужчин. Основываясь на результатах доступных исследований, можно заключить, что статины не являются эффективными при назначении с целью первичной профилактики ССЗ у женщин любого возраста с гиперхолестеринемией, в том случае, если у них отсутствуют какие-либо дополнительные факторы риска. Однако, они снижают сердечно-сосудистый риск при наличии высокого артериального давления или диабета 2 типа. Пока нет четких свидетельств, указывающих на то, что статины, возможно, не эффективны для проведения вторичной профилактики ССЗ у женщин в постменопаузе, поскольку во всех клинических испытаниях женщины составляли меньшинство по сравнению с мужчинами.

### **Вес, диета и физическая активность**

Избыточный вес непосредственно связан с сердечно-сосудистым риском и повышением смертности и его снижение приводит к существенным благоприятным изменениям ключевых сердечно-сосудистых факторов риска, таких как абдоминальное ожирение, высокий уровень холестерина, инсулинорезистентность и повышенный уровень артериального давления.

Сбалансированная диета для женщин в перименопаузальный период должна быть богатой фруктами, овощами, клетчаткой и белками (включая рыбу дважды в неделю). Ежедневно необходимо потреблять < 1 чайной ложки соли, а прием с пищей холестерина должен быть ограничен < 300 мг. Рекомендуется ежедневно включать в диету один грамм кальция и 800 МЕ витамина Д; однако, нет консенсуса о роли других пищевых добавок.

Регулярные физические занятия снижают сердечно-сосудистый риск на 75% и этот

показатель еще выше у женщин, имеющих один или более сердечно-сосудистых факторов риска. Оптимальная программа для более молодых, здоровых женщин в ранней постменопаузе должна включать, по крайней мере, 30 минут умеренных физических занятий три раза в неделю.

### **ЗГТ и ССЗ: факты**

#### ***ЗГТ и артериальное давление***

Существует мнение, что ЗГТ может оказать неблагоприятное влияние на артериальное давление и поэтому противопоказана менопаузальным женщинам с гипертензией. Однако воздействие стандартных доз как пероральных, так и трансдермальных препаратов для ЗГТ, на артериальное давление является незначительным и непоследовательным, поэтому можно считать, что эта терапия не повышает уровень артериального давления. Гипертензия не является противопоказанием для ЗГТ, однако рекомендуется, чтобы уровень артериального давления находился под надежным контролем. С другой стороны, препарат для ЗГТ, содержащий пероральный эстрадиол в комбинации с достаточной дозой дроспиренона (не менее 2 мг) — прогестина, являющегося антагонистом рецепторов к альдостерону, эффективен для снижения уровня артериального давления у женщин в постменопаузе с гипертензией 1 стадии и оказывает воздействие, синергичное с таковым ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и диуретиков (гидрохлоротиазид).

#### ***ЗГТ и ИБС***

Совокупный анализ результатов исследования WHI показал, что ЗГТ не увеличивает риск ИБС в любом возрасте в популяции, не характеризующейся повышением распространенности ИБС. Ранее наблюдательные исследования проводились в совсем другой популяции женщин (более молодой возраст, наличие вазомоторных симптомов (приливов), начало ЗГТ в ранней постменопаузе, большая продолжительность терапии и более низкий индекс массы тела) по сравнению с участницами WHI. ЗГТ не имеет сходного сердечно-сосудистого эффекта во

всех возрастных группах и характеризуется благоприятными воздействиями у более молодых женщин, но не в старших возрастных группах. Это подтверждено данными всех доступных исследований, как наблюдательных, так и рандомизированных, включая WHI и позднее Raloxifene Use for Heart (RUTH) испытание; в этом исследовании продемонстрированы сходные характеристики защитного влияния в отношении ССЗ другого класса лекарств, а именно, селективных эстроген-рецепторных модуляторов (СЭРМ). Эти результаты согласуются с уже имеющимися доказательствами, полученными при проведении экспериментальных исследований и свидетельствующими о том, что эстрогены замедляют прогрессирование атеросклероза. Подтверждением этого служит также обнаружение существенного защитного эффекта в отношении накопления кальция в стенке коронарных артерий у женщин в постменопаузе, получавших в ходе WHI монотерапию конъюгированными эстрогенами. Фактически, эстрогены пока являются единственной терапией, продемонстрировавшей снижение отложения кальция в стенке коронарных артерий в ходе рандомизированного контролируемого исследования. С этими результатами согласуются данные, свидетельствующие о повышении защитного влияния ЗГТ в отношении коронарных событий и общей смертности в наблюдательных исследованиях и в WHI при увеличении ее длительности. Обширный мета-анализ результатов всех доступных испытаний, включая более недавние, рандомизированные исследования, показал, что ЗГТ снижает смертность от всех причин. Степень снижения показателя смертности, при использовании ЗГТ у женщин в постменопаузе, более значительна, чем при проведении мета-анализов данных, полученных при применении гиполипидемических средств и аспирина.

Обсуждая нежелательные побочные эффекты ЗГТ, такие как потенциальное увеличение риска рака молочных желез, нужно отметить, что частота этих событий попадает в категорию «редкое» событие, согласно классификации CIOMS, одобренной ВОЗ, и эквивалентно увеличению риска рака мо-

лочной железы, выявленному в исследованиях с применением статинов.

### **ЗГТ, тромбоз глубоких вен и легочная эмболия**

Как известно, пероральные формы ЗГТ увеличивают риск тромбоза глубоких вен и легочной эмболии. В то время как частота тромбоза глубоких вен или легочной эмболии низка у молодых женщин и у женщин в перименопаузе, уровень венозной тромбоэмболии (ВТЭ) заметно повышается с возрастом после наступления менопаузы. Имеется значимое различие в рисках ВТЭ между пероральными эстрогенами, которые повышают резистентность к активированному протеину С, являющемуся маркером увеличения риска тромбоза, и трансдермальными эстрогенами. Это связано с отсутствием первичного пассажа через печень при использовании трансдермального пути введения.

При наличии у женщин исходного высокого риска тромбоза глубоких вен, а именно, тромбофилии или повышения индекса массы тела, применение трансдермальных форм эстрогенов не привносит дополнительный тромботический риск в отличие от пероральных эстрогенов; поэтому, парентеральные формы эстрогенов должны использоваться у женщин в высоком риском тромбоза.

Естественный прогестерон и производные прегнана не увеличивают тромботический риск, в то время как непрегнановые производные, по-видимому, способствуют повышению риска, хотя эти результаты должны быть подтверждены в ходе более крупных и детальных исследований. Генетические маркеры, такие как некоторые полиморфизмы гена СУР3А5, могут помочь в будущем выявлять женщин с повышением риска тромбозов при использовании пероральных форм эстрогенов.

### **ЗГТ и инсульт**

Риск инсульта повышается с возрастом, но в отличие от ИБС не существует половых различий этого заболевания. В возрасте 50-59 лет распространенность инсульта составляет 6-8/10 000 женщин/лет. Главные факторы риска — гипертензия и ожирение.

Эффекты постменопаузальной ЗГТ на частоту ишемического инсульта (корреляции с геморрагическим инсультом не выявлено), сложны и все еще остаются в стадии обсуждения. В целом, в ходе совокупного анализа результатов клинических испытаний выявляется тенденция к некоторому повышению частоты инсульта у женщин, использующих ЗГТ, однако существуют различия между результатами отдельных исследований. В исследовании WHI не выявлено увеличения риска у более молодых женщин (50-59 лет), возможно, из-за чрезвычайно низкой частоты случаев, и не было обнаружено статистически значимого повышения в других группах участниц после корректировки с факторами, которые могли повлиять на окончательные результаты. В крупном когортном Исследовании Здоровья Медстер значимое увеличение частоты инсульта было отмечено во всех возрастных группах, однако отсутствовало при применении более низкой дозы ЗГТ (0.3 мг конъюгированных эквинных эстрогенов (КЭЭ) в день).

Даже, если принять за основу показатель отношения риска для инсульта у пользователей ЗГТ — 1.4, то это подразумевало бы у женщин в постменопаузе в возрасте 50-54 лет увеличение частоты этого события на 1.5 случая/10000 женщин/лет сверх базального уровня, составляющего 3.8 случаев/10000 женщин/лет, что делает этот важный, неблагоприятный эффект чрезвычайно редким событием.

### **ЗГТ и ИБС: специальные вопросы**

#### **Трансдермальные эстрогены**

Трансдермальные эстрогены не повышают уровни С-реактивного белка вследствие отсутствия первичного пассажа через печень, но клиническое значение этого факта сомнительно, особенно потому, что пероральные эстрогены снижают уровни других маркеров воспаления. Влияние ЗГТ на метаболические факторы и систему гемостаза различны в зависимости от дозы, типа гормонов и пути введения. У пациенток с нарушением липидного профиля, уровнем глюкозы или инсулина более благоприятным является прием пероральных препаратов, в то время как у женщин с нарушениями показателей

гемостаза предпочтительнее трансдермальные формы препаратов. Вообще, у молодых здоровых женщин в постменопаузе выбор между трансдермальными и пероральными эстрогенами, в большей мере, должен зависеть только от личных предпочтений женщины.

### **Доза эстрогена**

Низкие дозы эстрогенов эффективны для лечения менопаузальных проявлений и для защиты костной ткани. Кроме того, вследствие потребности в меньшем количестве прогестина, в таком случае наблюдается меньше прогестагенных побочных эффектов. Уровень ВТЭ снижается по мере уменьшения дозы эстрогена. Низкие дозы пероральных эстрогенов улучшают липидный профиль, оказывают меньшее модифицирующее влияние на протеин S и улучшают функцию эндотелия. В недавнем исследовании (WHISP) низкодозированная ЗГТ, назначенная женщинам старшего возраста с установленной ИБС, не повышала прокоагулянтную активность и была связана с тенденцией к снижению сердечно-сосудистых событий. Вообще, женщины в возрасте старше 60 лет должны получать более низкие дозы эстрогенов (например, эстрадиол в дозе 0.5 мг или КЭЭ в дозе 0.3 мг, или пластырь с эстрадиолом в дозе 25 мкг). Низкодозированная ЗГТ оказывает также костнопротективный эффект, хотя воздействие на риск переломов пока не изучено.

### **Прогестины**

Все прогестины являются агонистами рецепторов к прогестерону, но они значительно отличаются по степени сродства к другим стероидным рецепторам, по способности активировать их или вмешиваться в механизмы связывания с рецепторами. Некоторые, но не все прогестины могут вводиться парентерально: внутриматочно, трансдермально, вагинально. Прогестины, лишённые андрогенных свойств обладают рядом преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы по сравнению с прогестинами, обладающими этими свойствами. Исследования, выполненные на животных и на людях, свидетельствуют о том, что некоторые про-

гестины могут нивелировать благоприятное воздействие эстрогенов на сосуды. Например, прогестины с андрогенными свойствами значимо вмешиваются в благоприятные изменения липидного профиля под влиянием эстрогенов. Различные прогестины могут отличаться по своим эффектам на факторы системы гемостаза с учетом типа связанного с ними эстрогена. Прогестины, лишённые андрогенных свойств или антиандрогенные прогестины характеризуются метаболической нейтральностью. Прогестин с антиминералокортикоидными свойствами обладает специфическими эффектами, снижая уровень артериального давления. При вагинальном использовании прогестинов повышается их биодоступность, что связано с определенными преимуществами. Поскольку не все прогестины одинаковы, результаты испытания WHI, касающиеся эффектов на ССЗ, в ходе которого использовалась комбинация КЭЭ + медроксипрогестерона ацетат, не могут быть экстраполированы на другие комбинированные препараты, а данные, касающиеся сердечно-сосудистых событий, нельзя считать пригодными для характеристики других комбинаций эстрогенов/прогестинов.

### **Влагалищные формы эстрогенов**

Менопаузальный переход связан с резким увеличением проявлений сухости во влагалище, что приводит к развитию сексуальной дисфункции и дистресса, особенно характерных для ранней постменопаузы. Важно начинать лечение этих симптомов своевременно, принимая во внимание их негативное воздействие на чувство собственного достоинства и качество жизни женщин. Все вагинальные формы эстрогенов одинаково эффективны для лечения симптомов вагинальной атрофии. Их использование может быть продолжено неопределенно долго для поддержания этого эффекта. Нет никаких противопоказаний для использования этих средств при ССЗ и не выявлено корреляции между применением вагинальных форм эстрогенов и риском ССЗ.

## ССЫЛКИ

### **Факторы риска ССЗ у женщин**

Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-79

Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and the risk of cardiovascular disease and cancer in later life: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974-7

### **Менопауза, ЗГТ и ССЗ: проникновение в суть вопроса на основе проведенных исследований**

Mendelsohn ME, Karas RH. Mechanisms of disease: the protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801-11

Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005;308:1583-7

Mendelsohn ME, Karas RH. HRT and the young at heart. *N Engl J Med* 2007;356:2639-41

### **Ведение сердечно-сосудистого риска у женщин**

Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Eur Heart J* 2007;28:2028-40

European Society of Cardiology, International Menopause Society, European Society of Hypertension. Assessment and Management of Cardiovascular Risk in Women. A Short Guide for Menopause Physicians. Worthing, UK: Cambridge Medical Publications, 2008. Available online on IMS website, www.imsociety.org

### **Вес, диета, физическая активность**

Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481

### **ЗГТ и ИБС**

Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause* 2007; 14:1-14

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

Salpeter SR, Walsh JME, 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

Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-12

### **ЗГТ, тромбоз глубоких вен и легочная эмболия**

Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. 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

Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal

women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31

Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32 HRT and stroke

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke. *Arch Intern Med* 2008;168:861-6

Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):1-4

Sare GM, Gray LJ, Bath PHW. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008;29:2031-41

### **Трансдермальные формы эстрогенов**

Sitruk-Ware R. New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation. *Climacteric* 2007;10:358-70

Stevenson JC, Whitehead M. Oral versus non-oral hormone replacement therapy: how important is the route of administration? *Ginekol Pol* 2007;78:514-20

Stevenson JC. HRT and cardiovascular disease. In Lumsden MA, ed. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 23. Elsevier, 2009:109-20 Estrogen dose

Collins P, Flather M, Lees B, et al. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *Eur Heart J* 2006;27:2046-53

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861-6

Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of post-menopausal oestrogen. *Lancet* 1996;348:981-3

Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001;76:13-24 Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopause symptom relief. *Climacteric* 2007;10:120-31 Progestins

Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestins: the special case of drospirenone. *Climacteric* 2005;8(Suppl 3):4-12

Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008;61:151-7

### **Вагинальные формы эстрогенов**

Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril* 2002;77:S42-8

Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning. *J Sex Med* 2009;6:603-16



# СТАРЕНИЕ, МЕНОПАУЗА, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗГТ

8-Й СЕМИНАР МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО МЕНОПАУЗЕ  
ПИЗА, ИТАЛИЯ, 5–7 ФЕВРАЛЯ 2009

## Сердечно-сосудистые риски и события при синдроме поликистозных яичников

### Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome

*E. Carmina*  
*Climacteric 2009;12 (Suppl 1):22-25*

Молодые женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) характеризуются высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний вследствие наличия абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и повышенного уровня андрогенов. Помимо этого, для них характерна эндотелиальная дисфункция и ранние признаки атеросклероза (повышение толщины интимы-медии сонной артерии и содержания кальция в коронарных артериях). Однако существует недостаточно данных об увеличении частоты сердечно-сосудистых событий у этих пациенток в постменопаузе, хотя в нескольких работах последних лет отмечено повышение тяжести сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с СПКЯ в репродуктивном возрасте. Такое расхождение между данными сердечно-сосудистого риска, полученными у женщин с СПКЯ в молодые годы и сердечно-сосудистыми событиями в постменопаузе может определяться изменением риска в позднем репродуктивном возрасте или завышением ранних признаков атеросклероза.

#### Сердечно-сосудистые факторы риска у молодых женщин с СПКЯ

Хотя многие маркеры сердечно-сосудистого риска могут быть повышены у женщин с СПКЯ, низкие концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) являются самым частым нарушением, которое отмечается почти у 50% молодых женщин с СПКЯ. В связи с этой особенностью липидного профиля, наилучшим маркером нарушения обмена липидов для определения сердечно-сосудистого

риска при этом заболевании служат не-ЛПВП ХС (от перевод. для определения содержания не-ЛПВП от уровня общего холестерина следует отнять уровень ХС ЛПВП). Кроме того, у многих женщин с СПКЯ определяется не классическая для атеросклероза липидограмма. Так у 35% молодых пациенток с СПКЯ выявляется повышение содержания крайне атерогенных, мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Выявление III или IV типов гиперлипидемии по классификации ВОЗ является вторым по частоте типом изменения липидограммы после снижения уровня ХС ЛПВП. Кроме того, у 20% пациенток с СПКЯ выявляется повышение содержания Липопротеина а (Лп (а)). Из-за структурного сходства с плазминогеном Лп(а) считается потенциальным фактором риска тромбообразования, однако его негативное влияние на риск ИБС отмечается только при одновременном увеличении содержания ХС-ЛПНП. В целом примерно у 45-50% молодых женщин с СПКЯ повышается риск атерогенеза.

#### Ранние признаки атеросклероза у молодых женщин с СПКЯ

В нескольких исследованиях выявлена взаимосвязь заболевания с ранними признаками эндотелиальной дисфункции, свидетельствующей о наличии атеросклероза. Особенно это касается повышения толщины интимы-медии (ТИМ) и изменения реактивности эндотелия. Сначала такие изменения были обнаружены у женщин среднего возраста с СПКЯ, а позднее продемонстрированы и у более молодых женщин с этим заболеванием. Повышение ТИМ представляет особую важность, потому что является ранним признаком атеросклероза.

# Преждевременная менопауза повышает сердечно-сосудистый риск

## Premature menopause increases cardiovascular risk

*D.F. Archer  
Climacteric 2009;(Suppl 1):26-31*

Преждевременная менопауза — это потеря функции яичников в возрасте моложе 40 лет, а хирургическая менопауза — ее острое выключение в результате билатеральной овариэктомии. Оба этих состояния — естественная преждевременная менопауза и хирургическая менопауза характеризуются наличием гипоэстрогении. Однако у женщин с естественной преждевременной менопаузой сохраняется образование андрогенов в стромальной ткани яичников, которые могут служить предшественниками для образования эстрогенов в периферических тканях.

Преждевременная менопауза и билатеральная овариэктомия у молодых женщин коррелируют с повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инфаркта миокарда и смертности в целом. Согласно результатам наблюдательных исследований, временной промежуток между потерей функции яичников и повышением сердечно-сосудистого риска может составлять от 5 до 10 лет. Это согласуется с данными, полученными в ходе аутопсии женщин, погибших в автокатастрофах и от других причин и подвергнутых ранее билатеральной овариэктомии, которые сравнивались с таковыми женщин с интактными яичниками (сопоставимых с ними по возрасту). Выявлено достоверное повышение частоты коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда в первой группе женщин, причем эта взаимосвязь усиливалась с удлинением интервала от момента проведения оперативного вмешательства. Показано, что у женщин по-

сле билатеральной овариэктомии, которые не получали гормонального лечения, выше показатели кальцификации коронарных сосудов и чаще выявляются субклинические формы атеросклероза.

По данным Rivera C.V. и соавт. (Menopause 2009;16:15-23) у женщин после билатеральной овариэктомии, произведенной в возрасте < 45 лет и не получавших ЗГТ в течение последующих 10 лет, относительный риск (ОР) ССЗ составил 1.84 (95% 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 группы. Наоборот, риск ССЗ у женщин, получавших ЗГТ, снижался: ОР = 0.65 (95% ДИ 0.30-1.41 (p=0.28).

**Закключение.** Раннее наступление менопаузы (потеря функции яичников или состояние гипоэстрогении) коррелирует с повышением риска развития ССЗ, в основном, атеросклероза, в более молодом возрасте. Эта взаимосвязь является наиболее убедительной у женщин после билатеральной овариэктомии, у женщин с ранней естественной менопаузой риск ССЗ также повышается, но в меньшей степени. Применение эстрогенов с целью профилактики развития атеросклероза и других ССЗ показано женщинам с ранней естественной менопаузой и, особенно, женщинам с хирургической менопаузой. Гормональная терапия снижает частоту ССЗ у женщин после билатеральной овариэктомии, что является аргументом в поддержку ее применения у молодых женщин со снижением или полной потерей функции яичников.

## Вазомоторные симптомы и сердечно-сосудистый риск Vasomotor symptoms and cardiovascular risk

*M. Gambacciani u A. Pepe  
Climacteric 2009;(Suppl 1):32-35*

Во многих наблюдательных исследованиях был продемонстрирован защитный эффект заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на сердечно-сосудистые заболевания и снижение их риска на 30-50%. Наоборот, в плацебо контролируемых, рандомизированных исследованиях не был подтвержден кардиопротективный эффект и благоприятное воздействие ЗГТ на риск сердечно-сосудистых событий. Для этого очевидного несоответствия между результатами наблюдательных и клинических исследований есть различные объяснения. Важным отличием является то, что в наблюдательных исследованиях самым частым показанием для начала ЗГТ являлись климактерические жалобы. Напротив, в рандомизированных контролируемых исследованиях, большинство участниц было представлено пожилыми женщинами с длительностью постменопаузы до 20 лет. Пациентки, предъявлявшие жалобы на климактерические проявления, либо не включались в исследование, либо составляли меньшинство от общего числа изучаемой популяции. Недавно проведенный ре-анализ объединенных данных исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative (WHI) показал, что у более молодых женщин, которые начали ЗГТ ближе к срокам менопаузы, определялся более низкий показатель кальцификации коронарных артерий и снижение риска ишемической болезни сердца по сравнению с участницами, получавшими плацебо. Более молодой возраст, вероятно, будет коррелировать и с более высокой частотой климактерических жалоб, что может определять восприимчивость женщин к ЗГТ. Менопаузальные жалобы являются главным показанием для назначения ЗГТ в клиниче-

ской практике и в популяции участниц наблюдательных испытаний.

### Менопаузальные симптомы

У женщин с менопаузальными проявлениями наблюдается более низкий уровень антиоксидантной активности в плазме. Вазомоторные симптомы коррелируют не только с более высоким окислительным стрессом, но также и с повышением сердечно-сосудистой реактивности на различные стрессорные стимулы. У женщин в постменопаузе с менопаузальными симптомами, включающими приливы, выявляются более низкие показатели антиоксидантного статуса в плазме, меньшие концентрации сульфгидрильных групп и более высокие значения липопероксидов, чем у женщин без приливов. Таким образом, приливы у женщин в постменопаузе коррелируют с наличием оксидативного процесса. ЗГТ уменьшает не только приливы, но также и оксидативный стресс у женщин с менопаузальными симптомами. Поскольку оксидативный стресс связан с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, ЗГТ может оказать защитное воздействие у женщин с приливами.

G.-C.M. Gast и соавт. недавно изучали взаимосвязь между менопаузальными жалобами и сердечно-сосудистым риском. Они наблюдали 5523 женщин (возрастной диапазон — 46-57 лет) и выявили, что вазомоторные проявления коррелировали с повышением холестерина (отношение шансов (ОШ) 1.52; 95%-ый доверительный интервал (ДИ) 1.25-1.84) и гипертензией (ОШ) 1.20; 95%-ый ДИ 1.07-1.34), что предполагает неблагоприятный сердечно-сосудистый риск у женщин с вазомоторными симптомами по сравнению с теми, у кого эти симптомы отсутствовали. В Исследовании Women's Health Across the Nation (SWAN) была продемонстрирована существенная взаимосвязь между приливами и дилатацией сосудов, обусловленной кровотоком ( $\beta = -0.97$ ; стандартное отклонение

0.44;  $p = 0.03$ ). Кроме того, вазомоторные проявления связаны с более высоким риском кальцификации аорты (ОШ 1.63; 95%-ый ДИ 1.07-2.49), после корректировки с другими сердечно-сосудистыми факторами риска и уровнями эстрадиола. В исследовании SWAN у женщин с приливами с большей вероятностью выявлялись латентные нарушения, такие, как эндотелиальная дисфункция или кальцификация аорты, по сравнению с женщинами без приливов. Кроме того, женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами демонстрировали более высокий уровень систолического артериального давления по сравнению со сверстницами, не имевшими симптомов. Различие этого показателя было существенным и клинически значимым не только в дневное время, но также и во время сна. Повышенное артериальное давление — один из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Менопауза связана с повышением артериального давления во многих, хотя и не во всех исследованиях. Расхождения этих результатов могут, по крайней мере, частично, быть объяснены разным числом женщин с вазомоторными симптомами, включенных в изучаемые популяции.

Активация симпатического тонуса может служить объяснением, как изменения уровня артериального давления, так и появления приливов. Наиболее вероятная причина более высокого уровня артериального давления у женщин с приливами — усиление активности симпатической нервной системы. Результаты нескольких исследований показали, что уровни главного метаболита центрального норадреналина, 3-метокси-4-гидрокси-фенилгликола повышены у женщин с приливами по сравнению с теми, у кого приливы отсутствовали. В то время как  $\alpha$  — антагонист йохимбин (yohimbine) повышает выраженность приливов у менопаузальных женщин, клонидин —  $\alpha$ -адреноблокатор, снижающий выделение норадреналина, может купировать приливы. Взаимосвязь между приливами и артериальным давлением может осуществляться через активность вегетативной нервной системы, не в том смысле, что приливы вызывают повышение артериального давления или наоборот, а просто один и тот же фактор, вовлеченный

в симпатическую стимуляцию, «отвечает» за оба эти симптома.

Во время менопаузального перехода и в ранней постменопаузе появление приливов и повышения уровня артериального давления может быть связано с изменениями симпатической активации. Систолическое артериальное давление значительно выше у женщин, которые предъявляют жалобы на приливы, как в состоянии бодрствования, так и во время сна. К настоящему времени пока окончательно не ясно, имеется ли у женщин, испытывающих приливы, повышение риска развития гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний.

### Заключение

Таким образом, относительно молодые и здоровые женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами отличаются от тех женщин, у которых эти проявления отсутствуют, поэтому, ответная реакция на ЗГТ в отношении сердечно-сосудистых факторов риска может отличаться в этих популяциях женщин. Этот факт служит объяснением, по крайней мере, частичным, отрицательных результатов или отсутствия какого либо влияния ЗГТ на сердечно-сосудистые заболевания в тех испытаниях, где гормоны были назначены, в основном, бессимптомным, пожилым женщинам, в то время как результаты были положительными (значительное снижение числа сердечно-сосудистых событий) в наблюдательных исследованиях, где ЗГТ принимали здоровые женщины в перименопаузе с вазомоторными симптомами.

С учетом индивидуального профиля рисков, тяжесть менопаузальных признаков и их влияние на качество жизни могут рассматриваться в качестве маркера будущего риска сердечно-сосудистых заболеваний и должны приниматься во внимание при проведении оценки баланса пользы/риска ЗГТ. По-видимому, наличие приливов связано с неблагоприятными сосудистыми изменениями и является индикатором латентно протекающих сердечно-сосудистых заболеваний и способствует значительно более высокому пожизненному риску неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы.

## Влияние старения и менопаузы на артериальное давление Blood pressure through aging and menopause

S. Taddei  
*Climacteric 2009;12 (Suppl 1):36-40*

Наряду с закономерными процессами старения, гипертензия является важным фактором риска, который вносит существенный вклад в повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности женщин в постменопаузе, поскольку ее распространенность достигает примерно 60% среди женщин старше 65 лет. Принимая во внимание, что гипертензия относится к числу модифицируемых факторов риска, точное понимание ее эпидемиологии и патофизиологии, а также разработка новой терапевтической стратегии имеет ключевое значение для снижения сердечно-сосудистого риска. Широкая распространенность гипертензии в старшей возрастной группе женщин, во многом, обусловлена прогрессирующим повышением жесткости артериальной стенки, сопровождающим процесс старения у лиц обоего пола и существенно ускоряющимся у женщин после наступления менопаузы. Связанное с возрастом повышение жесткости стенки артерий способствует некоторому снижению диастолического давления, повышению уровня систолического и пульсового давления, что представляет собой крайне негативный профиль сердечно-сосудистого риска. Достаточно резкое снижение уровня эстрогенов может оказать независимое неблагоприятное влияние на повышение уровня артериального давления вследствие еще до конца нераскрытых механизмов, таких как прямое влияние на артериальную стенку, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), являющейся главным регулятором артериального давления благодаря повышению объема плазмы и периферического сосудистого сопротивления. Активация симпатической нервной системы также вносит свой вклад в повышение уровня артериального давления, если до наступления менопаузы ее активность выше у мужчин, то в постменопаузе эти различия стираются. Третьим важным

фактором, способствующим сдвигам уровня АД, является повышение содержания эндотелина, с одной стороны, вследствие снижения ингибирующего влияния эстрогенов, с другой стороны, в результате активации РААС. Таким образом, снижение уровня эстрогенов прямо и опосредованно способствует неблагоприятным изменениям, происходящим в стенке сосудов и вызывающим повышение уровня артериального давления у женщин в постменопаузе по сравнению с пременопаузальным периодом.

Менопауза — ключевой момент, когда у женщин существенно возрастает сердечно-сосудистый риск не только вследствие повышения возраста, но и снижения уровня эстрогенов. Постменопаузальная гипертензия ускоряет развитие гипертрофии левого желудочка, которая вносит существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и инсульта у женщин старшего возраста. Данные последних лет продемонстрировали, что женщины и мужчины получают одинаковую пользу при применении антигипертензивной терапии в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В целом, существенных половых различий эффектов отдельных групп этих препаратов не выявлено, поэтому нет необходимости подбирать для женщин в постменопаузе специфические антигипертензивные средства.

### **Заключение**

Следует отметить, что хотя наблюдательные исследования убедительно показали, что применение ЗГТ коррелирует со снижением риска ССЗ и более низкими значениями уровня артериального давления, РКИ, особенно, у женщин старшего возраста, имели противоречивые результаты, поэтому на фоне этой терапии следует проводить мониторинг факторов сердечно-сосудистого риска.

# Сердечно-сосудистые аспекты менопаузальной гормональной терапии

## Cardiovascular aspects of menopausal hormone replacement therapy

*G.M.C. Rosano, C. Vitale M. Fini  
Climacteric 2009;12 (Suppl 1):41-46*

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти женщин в постменопаузе в Западных странах. Несмотря на превентивные стратегии и снижение сердечно-сосудистых событий у мужчин, у женщин в постменопаузе их частота продолжает расти, что, в определенной степени, связано с увеличением числа последних. Результаты нескольких эпидемиологических исследований свидетельствуют о ключевой роли эстрогенного дефицита в развитии ССЗ у женщин в этот период. Если до 50 лет артериальная гипертензия чаще выявляется у мужчин, то к 60 годам примерно 60% женщин страдают этим нарушением. Наличие артериальной гипертензии оказывает более негативное влияние на заболеваемость и смертность женщин, по сравнению с мужчинами. У женщин вероятность развития ССЗ в 4 раза выше при наличии гипертензии по сравнению с лицами того же возраста с нормальным уровнем АД. После наступления менопаузы профиль липидов и липопротеинов становится атерогенным. До недавнего времени полагали, что основной причиной повышения риска ССЗ после наступления менопаузы является повышение уровня липидов. Однако установлено, что у женщин в отличие от мужчин наиболее неблагоприятное влияние оказывают высокие уровни триглицеридов и липопротеина (а) и низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности, а не повышение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности. Данные наблюдательных и рандомизированных исследований показали, что назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в ранней постменопаузе оказывает благоприятное

воздействие в отношении этих заболеваний. И, наоборот, старение, длительная постменопауза и наличие факторов риска или уже диагностированных ССЗ может снизить эффективность этой терапии и даже повысить риск сердечно-сосудистых событий. По-видимому, неблагоприятные эффекты комбинации эстрогенов/прогестагенов, применявшихся в рандомизированных исследованиях, в большей мере, связаны не с гормональной терапией как таковой, а определялись характеристиками популяции женщин, которая не подходила для назначения этой терапии, вследствие возраста или наличия сердечно-сосудистых факторов риска. Так многие женщины, включенные в WHI, имели артериальную гипертензию и неконтролируемый уровень артериального давления. В определенной степени исходно повышенный уровень систолического артериального давления мог способствовать некоторому повышению риска инсульта на фоне комбинированного режима терапии и этот эффект мог быть усилен характеристиками прогестагенного компонента — медроксипрогестерона ацетата (МПА). В этой связи, предпочтение следует отдавать прогестагену с антиминералокортикоидными свойствами, особенно у женщин с неблагоприятной наследственностью по гипертензии, или с повышением веса после наступления менопаузы или с жалобами на задержку жидкости при приеме других эстроген/прогестагенных комбинаций. Клинический подход, правильный выбор дозы и комбинации эстрогенов/прогестагенов, а главное, назначение этой терапии в ранней постменопаузе, когда женщины нуждаются в этом лечении для купирования менопаузальных симптомов, будет способствовать повышению ее эффективности. У таких женщин дальнейшее продолжение эстроген-прогестагенной терапии также может оказать благоприятное влияние.

## Влияние старения и менопаузы на систему гемостаза The hemostatic system through aging and menopause

*P. Bucciarelli and P.M. Mannucci  
Climacteric 2009;12 (Suppl 1):47-51*

Процесс старения сопровождается рядом изменений системы гемостаза на различных ее уровнях (коагуляция, фибринолиз, активность тромбоцитов, эндотелий сосудов). Сосудистый эндотелий играет важную роль в нормальных процессах гемостаза и структурные изменения, происходящие в стенке сосудов в процессе старения и затрагивающие экстрацеллюлярный матрикс, гладкомышечные клетки и эндотелий, вносят вклад в повышение риска тромбозов. Старение характеризуется как жесткостью артериальной стенки, так и патологической дилатацией артерий вследствие дегенерации эластических волокон, увеличения содержания коллагена и кальция, а также снижения уровня простациклина и оксида азота (NO), что, в конечном счете, приводит к снижению эндотелий-зависимой вазодилатации. Снижение с возрастом продукции NO, в основном, вследствие уменьшения активности синтазы NO, способствует активации тромбоцитов и увеличению риска артериальных тромбозов, как и усилению процесса атерогенеза. С возрастом повышается экспрессия ангиотензина II в интимае сосудистой стенки, что также усиливает эндотелиальную дисфункцию. Эти изменения объясняют повышение риска артериального и венозного тромбоза у лиц старших возрастных групп по сравнению с лицами более молодого возраста. Генетические факторы и факторы внешней среды оказывают модулирующее воздействие на эту систему и способствуют возникновению различных комбинаций экспрессии отдельных протеинов, включенных в процессы гемостаза. Что касается последней группы факторов, диета и курение играют важную роль, также как и интенсивность физических нагрузок и гор-

мональный статус у женщин. Постепенное и прогрессивное развитие воспалительного состояния (четко продемонстрированное у лиц пожилого возраста) является важнейшим фактором, воздействующим на процессы гемостаза при старении. Безусловно, состояние гиперкоагуляции, развивающееся с возрастом, может приводить к повышению частоты тромбозов у пожилых лиц. Однако данные, полученные при изучении этих факторов у долгожителей, представляющих естественную модель здорового старения, оказались удивительными. У них также обнаруживались изменения лабораторных параметров, свидетельствующие об активации процессов коагуляции. Более того, распространенность генетических полиморфизмов, связанных с повышением уровня некоторых факторов коагуляции в плазме, например, фактора VII, фибриногена и фактора, подавляющего фибринолиз — ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), были сходными у долгожителей и более молодых лиц или даже выше, как в случае связанного с уровнем ИАП-1 полиморфизма 4G5G. Получается, что состояние гиперкоагуляции вполне совместимо со здоровьем и увеличением продолжительности жизни. По-видимому, не идентифицированные до настоящего момента факторы компенсируют эти неблагоприятные сдвиги в системе гемостаза у этих лиц. Те или иные сдвиги лабораторных параметров гемостаза, характеризующих склонность к тромбозам, подвержены влиянию многих факторов, поэтому при ведении пациентов старшего возраста, в том числе при назначении заместительной гормональной терапии женщинам в постменопаузе, врач должен, в большей мере, опираться не на величину этих параметров, а на клинический анамнез и наличие главных факторов риска тромбоза помимо возраста у конкретной пациентки, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение и курение.

# Влияние традиционной заместительной гормональной терапии на артериальное давление у женщин в постменопаузе по сравнению с новыми средствами.

## Comparative effects of conventional vs. novel hormone replacement therapy on blood pressure in postmenopausal women.

R.A. PRESTON  
*Climacteric 2009;12 (Suppl 1):66-70*

### Реферат

Наступление менопаузы часто сопровождается повышением уровня артериального давления (АД), с чем, в определенной степени, связано увеличение частоты сердечно-сосудистых событий у женщин в постменопаузе. Существует четкая взаимосвязь между уровнем повышенного АД и величиной сердечно-сосудистого риска, причем эта корреляция распространяется и на показатели ниже уровня 140/90 мм рт.ст, т.е. общепринятой границы, после которой диагностируется артериальная гипертензия. Так называемое «высокое нормальное давление» повышает риск развития артериальной гипертензии в последующем и увеличивает сердечно-сосудистый риск в целом. Представляет большой интерес разработка методик, которые способствовали бы дальнейшему снижению АД у лиц с высоким нормальным давлением вплоть до оптимальных его значений. Согласно классификации, разработанной Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по артериальной гипертензии, высокий дополнительный риск ССЗ может отмечаться у пациенток с высоким нормальным АД и даже при более низких его показателях при наличии  $\geq 3$  других факторов риска, поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка сердца, утолщение интимы-медии сонной артерии, скорости пульсовой волны, даже незначительное повышение в плазме уровня креатинина, микроальбуминурия) или уже имеющимся сахарным диабетом, нарушениях функции почек и других хронических заболеваниях.

Несмотря на обширные знания о патогенезе этого нарушения и представленные рекомендации, разработанные в результате консенсуса ведущих экспертов и касающиеся методов терапии, высокое АД остается

не леченным или недостаточно леченным у большинства женщин в постменопаузе. Становится очевидным, что требуется незамедлительная разработка инновационных популяционных стратегий, направленных на снижение уровня АД у женщин в этот период.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что прием пероральных эстрогенов у женщин в постменопаузе оказывает или нейтральный эффект или незначительно повышает уровень АД. Трансдермальные эстрогены не исследовались также интенсивно, как пероральные формы, но есть данные, что они могут способствовать снижению уровня АД. Механизмы различного влияния пероральных и трансдермальных форм эстрогенов до конца не ясны. Дроспиренон (ДРСП) — новый прогестаген — антагонист рецепторов к альдостерону был разработан для использования в составе комбинации с  $17\beta$ -эстрадиолом для заместительной гормональной терапии (ДРСП/Е2). В нескольких клинических работах комбинация ДРСП/Е2 продемонстрировала значимый антигипертензивный эффект, а также дополнительное благоприятное влияние при использовании в сочетании с общеизвестными антигипертензивными препаратами. Несмотря на широкую доступность рекомендаций по лечению гипертензии, широкий выбор антигипертензивных средств, наличие препаратов для ЗГТ, способствующих снижению уровня АД, оптимизация контроля артериального давления остается серьезной проблемой для специалистов, наблюдающих женщин в постменопаузе. Своевременное выявление повышения уровня АД, настоятельные рекомендации по ведению здорового образа жизни, обязательное его снижение и динамический контроль в последующем позволит существенно снизить сердечно-сосудистый риск и нежелательные последствия, связанные с повышением этого параметра у женщин в постменопаузе.



## Ишемическая болезнь сердца и заместительная гормональная терапия в постменопаузе

### Coronary heart disease and hormone replacement therapy after menopause

*H.N. Hodis u W.J. Mack  
Climacteric 2009;12 (Suppl 1):71-75*

Результаты примерно 40 крупных наблюдательных когортных исследований и исследований случай-контроль свидетельствуют о снижении риска ишемической болезни сердца (ИБС) на 30-50%, а также общей смертности при использовании заместительной гормональной терапии (ЗГТ), как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированных режимов. Расхождение результатов, полученных в ходе этих испытаний и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), касающихся влияния гормональной терапии на риск ИБС, объясняется, по-видимому, различием характеристик их участниц. Это наблюдение 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 рандомизированных контролируемых исследований последних лет, в которых изучалось профилактическое воздействие ЗГТ в отношении ИБС и общей смертности. Результаты мета-анализа данных 23 РКИ (39 049 участниц, 191 340 пациенток/лет наблюдения) не выявили никакого эффекта ЗГТ на ИБС (отношение шансов (ОШ)=0.99; 95% доверительный интервал (ДИ) 0.88-1.11) при рассмотрении данных всех женщин вне зависимости от возраста (Salpeter S.R, et al. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2006;21:363-6). Однако у пациенток в возрасте < 60 лет или с длительностью постменопаузы не более 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 с продолжительностью постменопаузы > 10 лет на момент рандомизации выявил 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 всех женщин. При проведении мета-анализа 30 РКИ (26 708 участниц, 119 118 пациенток/лет наблюдения) выявлен благоприятный эффект ЗГТ в отношении общей смертности (Salpeter S.R, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2004;19:791-804). Хотя 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 выявлено статистически значимое снижение смертности — на 39% (ОШ=0.61; 95% ДИ 0.39-0.95). По данным WHI влияние ЗГТ на смертность зависит от возраста женщины, в котором терапия была начата (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), так при объединении данных, полученных на фоне комбинированной терапии КЭЭ+МПА и монотерапии эстрогенами, снижение риска общей смертности составило 30%. Подобные результаты были получены и в ходе наиболее крупного наблюдательного Исследования Здоровья Медсестер (ОШ=0.63; 95% ДИ 0.56-0.70), возраст которых был сходным с более молодыми участницами вышеприведенного мета-анализа данных РКИ.

#### **Заключение**

Анализ накопленных к настоящему времени данных свидетельствует о том, что у молодых женщин, начавших прием ЗГТ ближе к сроку менопаузы, неблагоприятные эффекты крайне редки и не превышают таковые на фоне других средств для первичной профилактики ИБС (статины или аспирин), кроме того гормональная терапия не уступает этим препаратам в эффективности.

# Риск инсульта у женщин в постменопаузе, получающих гормональную терапию

## The risk of stroke in postmenopausal women receiving hormonal therapy

R.A. Lobo  
*Climacteric 2009;12 (Suppl 1):81-85*

Смертность от инсульта является одной из трех ведущих причин смерти в США ( $\approx$  50-70 смертей на 100 000 женщин в год). Частота инсульта повышается с возрастом, при этом, число женщин, перенесших инсульт, примерно равно числу мужчин в отличие от ИБС, частота которой до наступления менопаузы у женщин ниже, чем у мужчин, а в постменопаузе постепенно повышается и сравнивается с показателями в мужской популяции. Существует множество факторов риска этого заболевания, но среди тех, которые могут повлиять на взаимосвязь между приемом гормонов и повышением риска инсульта следует назвать ожирение, гипертензию и курение. Проведено множество исследований, в которых изучалась возможная корреляция между гормонами и инсультом. Что касается наблюдательных исследований, в 21-ом из них не обнаружено никакого влияния, в 6-ти — снижение риска, а в 4-х — некоторое повышение. Следует подчеркнуть, что возможно существование потенциальной взаимосвязи между гормональной терапией и риском ишемического, но не геморрагического инсульта. Среди рандомизированных контролируемых исследований результаты WHI оказывают огромное влияние на обзоры результатов мета-анализов вследствие своей масштабности. В целом повышение составляет по разным данным от 20 до 40%, однако вследствие возможного модулирующего влияния множества факторов на конечные результаты, нельзя с уверенностью утверждать, являются ли

они статистически достоверными, хотя в ряде исследований некоторое повышение риска на фоне терапии выявлено у всех женщин в постменопаузе. Также нельзя с достоверностью утверждать, что риск значимо повышается в группе более молодых женщин в возрасте 50-59 лет, поскольку в этой популяции распространенность заболевания исходно очень низка: 6-8/10 000 женщин/лет. Результаты недавних исследований показали, что риск значимо не повышается при использовании трансдермальной терапии и при приеме низкодозированных препаратов, добавление прогестагенов также не оказывало существенного влияния на этот показатель. Пока нет убедительных данных, что при назначении терапии в ранней постменопаузе у более молодых женщин, показатели повышения риска инсульта значимо отличаются по сравнению с женщинами более старшего возраста. По-видимому, это объясняется тем, что у более молодых женщин исходный риск заболевания низок и не связан с атеросклерозом, как в случае с ИБС. Как известно, существующий крайне низкий риск инсульта у молодых женщин, принимающих оральные контрацептивы, как полагают, связан с механизмами воспаления/нарушения гемостаза у предрасположенных к таким нарушениям женщин.

### Заключение

В любом случае, у относительно молодых женщин в ранней постменопаузе с исходно низким риском инсульта добавочный риск, если таковой имеется, составит только 1-2 дополнительных случая на 10 000 женщин/лет, что можно отнести к очень редкому событию.

# ОСТЕОПОРОЗ

## Эстрогены как терапия первого выбора для лечения и профилактики остеопороза у женщин моложе 60 лет Estrogens as first-choice therapy for osteoporosis prevention and treatment in women under 60

J. Studd  
*Climacteric 2009;12:206-209*

Характеристики эстрогенов позволяют отнести их к терапии первого выбора для профилактики и лечения остеопороза у женщин моложе 60 лет, поскольку они обладают дозозависимым эффектом в отношении увеличения плотности кости, а также благодаря положительному влиянию на коллаген, оказывают положительное влияние на структуру костной ткани и состояние межпозвоночных дисков. Помимо этого, эстрогены благоприятно воздействуют на настроение, вазомоторные симптомы, атрофические процессы в урогенитальном тракте, сексуальность и качество жизни. Предварительные результаты исследования «Инициатива во имя Здоровья Женщин» (WHI) послужили оправданием для сокращения использования эстрогенов, хотя позднее в ходе углубленного ре-анализа этих данных было показано, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ), особенно, монотерапия эстрогенами, не связана с дополнительными побочными эффектами, выявленными у лиц старшего возраста. Существенное снижение числа случаев ИБС, рака молочных желез, а также смертности у женщин моложе 60 лет, получающих монотерапию эстрогенами, должно послужить аргументом в пользу необходимости пересмотра позиции регулирующих органов относительно пользы и безопасности ЗГТ в этой популяции женщин.

Несмотря на доказательные данные, согласно которым эстрогены производят наиболее значительное, длительное и предсказуемое дозозависимое влияние на повышение минеральной плотности кости<sup>1</sup> и высо-

коэффициентны для профилактики остеопоротических переломов бедра и позвоночника как у женщин с низким риском, так и в смешанной популяции<sup>2</sup>, их использование было отнесено регулирующими органами к терапии второй линии. Эта терапия даже перешла в разряд недопустимой в умах некоторых врачей, занимающихся проблемами костной ткани, и ревматологов, которые и раньше настороженно относились к ЗГТ. Во многом, это явилось следствием рекомендаций, последовавших за публикацией предварительных результатов WHI, согласно которым ЗГТ должна использоваться только в качестве кратковременной терапии менопаузальных симптомов с применением максимально низких доз в течение самого короткого промежутка времени, необходимого для купирования этих симптомов, а также в качестве второй линии терапии остеопороза в случаях непереносимости костнопротективных препаратов, например, бисфосфонатов<sup>3</sup>. Фактически все регулирующие органы поддержали эти ограничительные рекомендации, несмотря на результаты дальнейшего анализа данных WHI, противоречащие этой точке зрения, особенно это касается женщин моложе 60 лет, поскольку эстрогены эффективны, безопасны и имеют много других преимуществ для здоровья женщин в целом.

При назначении гормонального лечения следует учитывать, что в зависимости от возраста, типа менопаузы (естественная или хирургическая), характера клинических проявлений и показаний подбираются различные гормоны, дозы и пути их введения<sup>6</sup>. Трансдермальные эстрогены обладают нейтральным метаболическим профилем и не оказывают существенного влияния на про-

цессы коагуляции по сравнению с пероральной терапией; непрерывный комбинированный режим терапии с ежедневным приемом прогестагена может быть менее безопасен, чем циклический режим, поэтому женщинам после гистерэктомии показана монотерапия эстрогенами. Терапия должна быть строго индивидуальной, пациентки в постменопаузе обычно нуждаются в меньшей дозе гормонов. Поскольку в WHI одни и те же дозы гормональных препаратов назначались всем женщинам от 50 до 79 лет без менопаузальных проявлений, это могло послужить причиной многих противоречий и неясностей.

Типичные менопаузальные проявления, такие как приливы, ночная потливость, бессонница, повышенная утомляемость, урогенитальная атрофия, следствием которой является диспареуния и рецидивирующий цистит, хорошо поддаются терапии низкодозированными эстрогенными препаратами. Депрессии, потеря либидо и другие проблемы, связанные со снижением качества жизни, также купируются на фоне эстрогенов, иногда в комбинации с тестостероном<sup>7</sup>. Фактически, большинство пациенток при получении адекватно подобранной дозы и комбинации гормонов чувствуют себя настолько хорошо, что не желают прекращать ЗГТ даже после 10 лет терапии и ознакомления с потенциальными рисками длительной терапии<sup>8</sup>. Регулирующие органы вообще не рассматривали вопросы качества жизни, которые столь важны для выбора женщины в пользу продолжения терапии. Очевидная поддержка этой терапии существует со стороны хорошо осведомленных профессионалов, например, 80 % женщин-гинекологов или жен гинекологов в Швеции продолжают получать эстрогенную терапию, несмотря на публикации данных WHI<sup>9</sup>. Налицо нежелание этих гинекологов, выписывать другие препараты, например, бисфосфонаты в качестве терапии первого выбора, если у пациентки имеется комплекс клинических проявлений, в отношении которых эстрогенная терапия является высокоэффективной. Необходимо дальнейшее прояснение вопросов, связанных с балансом пользы/риска гормональной терапии у женщин моложе 60 лет для решения этой дилеммы.

В течение первых 5 лет постменопаузы женщины теряют около 30 % коллагена кожи<sup>10</sup>. Потеря коллагена отмечается также в связках, сухожилиях, ногтях, межпозвоночных дисках и костном матриксе. Показано, что эстрогены могут способствовать восполнению потерянного коллагена кожи и увеличению толщины кожи<sup>11</sup>, но каковы преимущества этой терапии в предупреждении потери и восстановления коллагена в костной ткани? Гистоморфометрические исследования биоптатов, полученных у женщин с остеопорозом перед назначением трансдермального эстрадиола, а затем спустя 6 лет терапии, продемонстрировали, что минеральная плотность позвоночника увеличилась на 28 %, количество коллагена в губчатых костях — на 26%, а в кортикальных костях — на 7%<sup>12</sup>. Было отмечено также увеличение количества промежуточных и зрелых продуктов деградации коллагена, указывающее на продолжающееся его образование<sup>13</sup>. Подобные исследования биоптатов костной ткани у пациенток с умеренно выраженным повышением минеральной плотности позвоночника (на 29%) спустя 6 лет терапии, показали увеличение толщины стенки, объема губчатых костей и толщины трабекул. Восстановление микропереломов остеопоротической кости находит убедительное подтверждение в увеличении числа зачатков вновь образованных и в уменьшении остатков старых трабекул<sup>12</sup>. Это указывает на то, что терапия не утолщает нарушенные трабекулы, но под ее влиянием происходит образование новой сильной кости. Все эти объективно подтверждаемые благоприятные изменения имеют прямую значимую корреляцию с плазменными уровнями эстрадиола, достигаемыми в ходе лечения. Пока не существует подобных гистологических исследований кости, которые бы продемонстрировали сопоставимые выгоды при применении бисфосфонатов.

Очень убедительными представляются недавно полученные результаты, касающиеся состояния межпозвоночных дисков, которые на 100% состоят из коллагена и составляют четвертую часть длины позвоночника. Результаты этих исследований показали, что эстрогены защищают позвоночник, сохраняя

размер каждого диска в отдельности и пространство, занятое дисками по всей длине позвоночника<sup>14</sup>. Бисфосфонаты не обладают такими свойствами.

Продолжает обсуждаться вопрос, сохранятся ли увеличение плотности кости после прекращения ЗГТ. Banks и соавт. представили малоубедительные данные, основанные на результатах одномоментного анкетного опроса в ходе Исследования Миллиона Женщин и свидетельствующие о том, что выгоды этой терапии в отношении скелета «быстро» теряются после прекращения терапии<sup>15</sup>. Это представляется удивительным, поскольку даже после 5 лет терапии с использованием средних доз эстрогенов плотность кости возрастает на 6-10%. Масса кости может уменьшаться на 1-3 % в год, но ускоренная потеря не характерна для женщин, прекративших эту терапию. Vagge и соавт.<sup>16</sup> представили данные последующего наблюдения за участницами 4-х ранее выполненных исследований, согласно которым, у пациенток после 2-3 лет терапии эстрадиолом отмечалась более высокая плотность кости и более низкая частота переломов, чем в группе плацебо спустя 5 и 12 лет после прекращения терапии. Итак, на основе вышеприведенных доказательных данных, можно заключить, что ЗГТ, по-видимому, имеет более выраженный благоприятный эффект на кости, общее благополучие, настроение и сексуальность, чем негормональные средства. Но безопасна ли эта терапия?

Оптимистическому отношению к ЗГТ бросили вызов результаты WHI2 и Исследования Миллиона Женщин<sup>5</sup>, которые продемонстрировали повышение риска рака молочных желез и, что особенно удивительно, увеличение риска ИБС и инсультов, в то время как результаты 30 исследований случай-контроль за исключением одного, показали значительное снижение частоты ИБС. Благоприятные данные относительно ИБС были настолько убедительны, что первичная и вторичная профилактика этого заболевания были отнесены к основным показаниям для ЗГТ, особенно в США. Что касается результатов, полученных в ходе единственного анкетного опроса, применявшегося в Исследовании Миллиона Женщин, они были настолько сомнительны, что

сразу подверглись критической оценке со стороны ведущих экспертов, поэтому трудно провести оценку любого из заключений, вытекающих из этих публикаций<sup>17</sup>. Безусловно, величина риска рака молочных желез была неправомерно завышена, широкая экстраполяция этих данных, полученных при проведении единственного анкетного опроса, необоснованна в независимости от величины этого исследования. Эпидемиологические результаты WHI, как рандомизированного, контролируемого исследования были бы значимыми, но исследователи отбирали «бессимптомных» пациенток пожилого возраста, 22 % из них начали терапию после 70 лет и получали слишком высокую дозу, что привело к неправомерным заключениям<sup>6</sup>. Даже если принять во внимание, что препарат Премпро — комбинация Премарина в дозе 0.625 мг и Провера в дозе 2.5 мг в виде непрерывного режима терапии — нельзя отнести к идеальной терапии, все же на его фоне были получены превосходные результаты у тех пациенток, которые начали терапию до 60 лет: уменьшение риска ИБС, достоверное снижение риска переломов бедра и позвоночника, колоректального рака и смертности, и только небольшое статистически незначимое повышение риска рака молочных желез<sup>17</sup>.

В ходе той части WHI, где применялась монотерапия эстрогенами отмечено достоверное снижение риска остеопоротических переломов, ИБС и смертности и существенное, хотя и статистически незначимое снижение риска рака молочных желез<sup>18</sup>. Поскольку 97% наших пациенток начинают ЗГТ в возрасте моложе 60 лет, они являются важной референтной группой для обычной клинической практики. Таким образом, не должно быть никакого запрещения для использования эстрогенов, особенно в виде монотерапии, для профилактики и лечения остеопороза у женщин моложе 60 и регулирующие органы должны пересмотреть свои заявления, касающиеся этой возрастной группы<sup>4</sup>.

Эстрогены должны являться терапией первой линии у женщин моложе 60 лет, а менее эффективные бисфосфонаты, не лишённые долгосрочных побочных эффектов, следует

использовать у женщин в тех редких случаях, когда имеются противопоказания для назначения терапии эстрогенами или она оказывается неэффективной. Показано, что примерно 25% женщин «не отвечают» на терапию бисфосфонатами, поскольку на их фоне не отмечается увеличения в плотности кости. Это крайне редко отмечается при приеме ЗГТ.

Отказ от эстрогенов, являющихся простой безопасной и эффективной терапией у пациенток моложе 60 лет, представляется неправомочным. Также ясно, что тромбогенный потенциал Премпро с его непрерывным ежедневным приемом прогестгена и пероральным эстрогеном, не соответствует такому трансдермальным форм эстрадиола<sup>19</sup>.

Хотя выгоды от изменения образа жизни не столь значимы по своему влиянию на состояние скелета, их все же не стоит игнорировать, и пациенткам нужно давать рекомендации относительно вреда чрезмерного потребления алкоголя, курения и важности физических упражнений, а так же применения кальция и витамина Д.

#### Ссылки

1. Studd J, Holland EF, Leather AT, Smith RN. The dose-response of percutaneous oestradiol implants on the skeletons of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:787-91
2. Writing Group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33
3. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13:340-67
4. Studd J. Why are estrogens rarely used for treatment of depression in women? *Gynecol Endocrinol* 2007;23:63-4
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-27
6. Studd J. Variations on hormone replacement therapy: an answer to the 'one dose fits all' Women's Health Initiative study. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:665-71
7. Davis SR, Burger HG. The rationale for physiological testosterone replacement in women. *Balliere's Clin Endocrinol Metab* 1998;12: 391-405
8. Horner E, Fleming J, Studd J. A study of women on long-term hormone replacement therapy and their attitude to suggested cessation. *Climacteric* 2006;9:459-63
9. Thunnell L, Milsoin I, Schmidt J, Mattson LA. Scientific evidence changes prescribing practice - a comparison of the management of the climacteric and use of hormone replacement therapy among Swedish gynaecologists in 1996 and 2003. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:15-20
10. Brincat M, Moniz CJ, Studd J, et al. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:256-9
11. Brincat MP, Calleja-Agius J, Baron YM. The skin, carotid and intervertebral disc: making the connection! *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):83-7
12. Khastgir G, Studd JWW, Holland N, et al Anabolic effect of estrogen replacement on bone in postmenopausal women with osteoporosis: histomorphometric evidence in a longitudinal study./ *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:289-95
13. Khastgir G, Studd J, Holland N, et al. Anabolic effect of long-term estrogen replacement on bone collagen in elderly postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12:465-70
14. Muscat Baron Y, Brincat MP, Galea R, Calleja N. Low intervertebral disc height in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures compared to hormone-treated and untreated postmenopausal women and premenopausal women without fractures. *Climacteric* 2007;10:314-19
15. Banks E, Beral V, Reeves G, et al. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291:2212-20
16. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women has long term preventative effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34:728-35
17. Whitehead M, Farmer R. The Million Women Study — a critique. *Endocrine* 2004;24:187-93
18. Manson JE, Hsai J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34
19. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12
20. Canonico JM, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2008;336:1227-31

# Минеральная плотность кости, жесткость артериальной стенки и атеросклероз коронарных артерий у здоровых женщин в постменопаузе

## Bone Mineral Density, Arterial Stiffness, and Coronary Atherosclerosis in Healthy Postmenopausal Women

S. K. Seo, S.H. Cho, H.Y. Kim et al.  
*Menopause*. 2009;16(5):937-943.

**Цель:** Целью исследования явилось изучение корреляции между минеральной плотностью кости (МПК), жесткостью артериальной стенки и коронарным атеросклерозом у здоровых женщин в постменопаузе.

**Методы:** Авторы провели ретроспективный анализ результатов обследования 152 женщин в постменопаузе, обратившихся в центр по поддержке здоровья. После исключения пациенток, имевших факторы риска, которые могли повлиять на величину МПК и вероятность развития ИБС, участницам провели оценку МПК позвоночника и бедренной кости с помощью двухэнергетической абсорбциометрии (ДЭРА), измеряли жесткость артериальной стенки путем подсчета плече-лодыжечной скорости пульсовой волны (плСПВ), а также выявляли атеросклероз коронарных артерий с использованием 64-рядной мультidetекторной компьютерной томографии.

**Результаты:** У женщин с остеопорозом выявлено статистически значимое повышение плСПВ по сравнению с остальными женщинами, у которых отмечалась остеопения или нормальные показатели МПК. Более высокие показатели плСПВ коррелировали также с наличием атеросклероза в коронарных артериях. Кроме того, показатель плСПВ положительно коррелировал с возрастом женщин, уровнем систолического и диастолического артериального давления и величиной соотношения числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, отрицательная корреляция отмечалась с величиной МПК бедренной кости. Статистический анализ полученных данных (the receiver operating characteristic curve) позволил подсчитать оптимальное значение плСПВ (1,506 см/сек), которое могло служить предиктором наличия атеросклероза коронарных артерий и характеризовалось чувствительностью — 83.3% и специфичностью — 82.9%. В целом более высокий риск атеросклероза коронарных артерий

наблюдался при величине плСПВ >1,500 см/сек. после проведения корректировки с возрастом и другими факторами сердечно-сосудистого риска. Взаимосвязь между атеросклерозом и остеопорозом объясняется общностью некоторых этиологических факторов и патогенетических механизмов. Во-первых, возраст и менопауза (дефицит эстрогенов) являются общими клиническими чертами обоих заболеваний. Рецепторы к эстрогенам обнаружены в костной ткани (остеобласты и остеокласты) и стенке сосудов (эндотелиальные и гладкомышечные клетки), поэтому они способны напрямую регулировать костный метаболизм и оказывать клинически значимое влияние на атеросклероз. Факторы риска ИБС (гипертензия, СД и дислипидемия) коррелируют также с частотой остеопороза. Хроническое воспаление, оксидативный стресс, повышение уровня гомоцистеина являются факторами риска обоих заболеваний. Более того, препараты для терапии гипертензии и дислипидемии повышают МПК, а бисфосфонаты снижают сердечно-сосудистый риск. Различные вещества, определяемые в костной ткани, такие как остеопротегерин, остеокальцин, остеоонектин, матриксный протеин Gla и костный морфогенетический протеин обнаруживаются в стенке артерий, пораженных атеросклерозом, что свидетельствует о молекулярной взаимосвязи между этими заболеваниями. Выявлено несколько генов (Fetuin-A, smad6, klotho), связанных как с артериальной кальцификацией, так и с остеопорозом, что также убедительно свидетельствует об общности их патогенеза.

**Заключение:** Оценка артериальной жесткости с помощью измерения плече-лодыжечной СПВ может служить важным независимым предиктором атеросклероза коронарных артерий. Результаты данного исследования убедительно свидетельствуют о том, что женщины с остеопорозом нуждаются в углубленном обследовании для выявления коронарного атеросклероза вследствие частого сочетания этих расстройств.

## Уровень витамина Д и ответ на терапию постменопаузального остеопороза.

### Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis.

*Adami S, Giannini S, Bianchi G et al.  
Osteoporos Int. 2009;20(2):239-44*

#### Цель

В ряде клинических испытаний по регистрации лекарственных средств для лечения постменопаузального остеопороза в качестве критериев включения упоминается необходимость коррекции недостаточности витамина Д и использование последнего в качестве адъювантной терапии в сочетании с препаратами для патогенетического лечения. Однако, дополнительное назначение препаратов витамина Д при лечении постменопаузального остеопороза пока не входит в рутинную клиническую практику, поэтому целью данного исследования явилось изучение эффективности терапии бисфосфонатами в зависимости от уровня витамина Д.

#### Методы

Исследовали 1515 женщин с постменопаузальным остеопорозом после проведения в течение 13 месяцев антирезорбтивной терапии (алендронат, ризедронат, ралоксифен), приверженность к терапии составила более 75%. Пациентки были разделены на три группы: 1-я группа — с дефицитом уровня витамина Д ( $n = 514$ ); 2-я группа — с нормальными значениями витамина Д ( $n=1001$ ); 3-я группа — в соответствии с показателями уровня 25(OH)-

витамина Д < 50 нмоль/л (недостаточность или дефицит витамина Д) ( $n = 453$ ).

#### Результаты

У пациенток с дефицитом витамина Д и нормальным уровнем витамина Д в результате адъювантной терапии изменения со стороны МПК существенно отличались (с поправками на возраст, терапию, приём препаратов кальция).

У 151 пациентки были зарегистрированы новые случаи переломов. Установленный относительный риск переломов при дефиците витамина Д по сравнению женщинами с нормальным (в результате медикаментозной коррекции) уровнем витамина Д составил 1,77 (1,20-2,59, 95% ДИ;  $p=0,004$ ).

#### Заключение

У женщин с постменопаузальным остеопорозом и недостатком витамина Д, получавших антирезорбтивную терапию свыше 13 месяцев, была отмечена в 3—5 раз меньшая положительная динамика минеральной плотности кости (МПК) и повышение в 1,5 раза случаев переломов по сравнению с женщинами с постменопаузальным остеопорозом и нормальным уровнем витамина Д. Оптимальное насыщение витамином Д, по-видимому, необходимо для получения максимального ответа на антирезорбтивную терапию как для изменений МПК, так и с целью предупреждения переломов у пожилых лиц в постменопаузе.



## Повышает ли золедроновая кислота риск атипичных переломов шейки бедра? Результаты исследования HORIZON-PFT

### Does Zoledronic acid increase atypical femoral shaft fractures? Results from the HORIZON- PFT

*H.K.Genant, C.Bucci-Rechtweg, D.C.Bauer, P.G.Mesenbrink, L.Palermo, L.Nusgarten, R.Eastell, D.M.Black. UCSF, San Francisco, Synarc, San Francisco, California, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey, United States, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom. Osteoporosis International Vol 21, Supp 1, June 2010, p 161*

**Цель исследования:** Последние публикации подтвердили, что длительный прием бисфосфонатов может повышать риск возникновения низкотравматичных, подвертельных переломов, имеющих специфические характеристики (поперечный тип перелома в зоне утолщения и/или перерыва кортикального слоя). Однако, последний обзор данных, основанный на Датской популяции, не подтвердил повышения риска подвертельных переломов у пациентов на фоне длительной терапии бисфосфонатами. Мы оценили возникновение переломов шейки бедра в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании HORIZON-PFT, в котором 7736 женщин с постменопаузальным остеопорозом в течение 3 лет получали терапию золедроновой кислотой в дозе 5 мг.

**Методы:** во время исследования все сообщения о переломах изучались вслепую и подтверждались рентгенографическими данными, хирургическими протоколами и, в некоторых случаях, дополнительными рентгенограммами. Однако, данные исследования не были специфичными для идентификации и классификации подвертельных переломов бедренной кости. Для оценки возникновения данных переломов мы создали

систему классификации критериев как в ранее описанном исследовании. Все переломы проксимального отдела бедра и его диафиза (не относящиеся к переломам шейки бедра и субкапитальным переломам) были повторно изучены слепым методом по данным рентгенографии и хирургических протоколов, если таковые имелись, рентгенологом, специально оценивавшим локализацию перелома. К подвертельным переломам были отнесены переломы диафиза бедренной кости, располагавшиеся ниже малого вертела и выше границы дистального метафиза.

**Результаты:** В исследовании было проанализировано 84 перелома шейки бедра, исключая околопротезные и травматичные переломы. 5 пациентов имели переломы (6 переломов), которые по своим критериям соответствовали субтрохантерным. 3 из группы пациентов, получавших терапию золедроновой кислотой и 2 из группы плацебо (RH=1,5, 95% CI:0,25, 9.0). Радиографическое исследование было доступным только у 1 из группы пациентов, получавших терапию золедроновой кислотой, которое подтвердило поперечный перелом с утолщенным, но не прерывающимся кортикальным слоем. Важным ограничением настоящего исследования является то, что классификация опирается, в основном, на данные рентгенологических и хирургических описаний, а не на данные рентгенограмм.

**Заключение:** Наше исследование выявило очень низкий риск диафизарных переломов, который не увеличился значимо после 3-х лет терапии золедроновой кислотой, однако, исследование продемонстрировало сложность изучения таких редких осложнений, даже в крупных рандомизированных многоцентровых исследованиях.