

Главный редактор В.П. Сметник

Редакционный совет:

Председатель: В.Е. Балан

Л.И. Беневоленская, *Москва, Россия*

A. Genazzani, *Пиза, Италия*

Г.М. Дюкова, *Москва, Россия*

Я.З. Зайдиева, *Москва, Россия*

А.А. Кириченко, *Москва, Россия*

Г.А. Мельниченко, *Москва, Россия*

G. Samsioe, *Лунд, Швеция*

H.P.C. Schneider, *Мюнстер, Германия*

К.Г. Серебренникова, *Москва, Россия*

Секретарь: С.В. Юренева

Сердечно-сосудистая система

Остеопороз

Остеоартриты

Рефераты подготовлены по материалам Обновленных Рекомендаций Международного общества по менопаузе, а также статей, опубликованных в следующих журналах:
Climacteric, Circulation и Am J Cardiol

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГТ — гормональная терапия
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
Е2 — 17β-эстрадиол
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДРСР — дроспиренон
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
МПА — медроксипрогестерона ацетат
МПК — минеральная плотность кости
РААС — Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД — систолическое артериальное давление
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

Учредитель: Российская ассоциация по менопаузе

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

Банковские реквизиты Ассоциации:

Наименование: Российская ассоциация по менопаузе

ИНН 7728141680

Адрес: 117815, Москва, ул. Опарина, д. 4

ЗАО Международный московский банк

Адрес: 119034, Москва, Пречистенская наб., д. 9

ИНН 7728141680

БИК 044525545

Р/с 40703810500010168985

К/с 30101810300000000545

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

Десятилетие колебаний и «стрел»

A decade of swings and arrows

**D. W. Sturdee
и A. H. MacLennan**

Главные редакторы

После 10 лет своего существования *Climacteric* наконец стал журналом, в котором публикации посвящены исключительно периоду постменопаузы, следует отметить, что этот промежуток времени был особенно богат событиями и волнениями. В качестве главных редакторов мы обладали исключительной привилегией не только комментировать бесчисленные споры, касающиеся проблем менопаузы, но и давать клиническую интерпретацию только что опубликованных научных данных. Мы выражаем огромную благодарность Президентам, возглавлявшим в разные годы Международное общество по менопаузе, и членам Правления, предоставившим нам в течение этих лет полную свободу для выражения своих мыслей, которые часто шли вразрез с господствующими мнениями на данный момент.

Climacteric «родился» в тот момент, когда медицинская общественность пыталась оценить результаты клинического исследования Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), а в недалеком будущем ее ожидало большое потрясение, которое последовало за не критической интерпретацией результатов исследования «Инициатива во имя женского здоровья» (Women's Health Initiative (WHI) и Исследования Миллиона Женщин (MWS) спустя 4 и 5 лет, соответственно. Исследование Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM) в тот момент только начиналось.

Менопауза и качество жизни женщин в постменопаузе являются важнейшей проблемой мирового значения, в передовой статье «Восхождение женщины» в 2001 году мы акцентировали внимание на существенном изменении продолжительности и качества их жизни в течение нескольких прошлых столетий. В 1859 году, когда Дарвин опубликовал свой труд «Происхождение видов», население планеты впервые достигло одного миллиарда. К 1999 году оно составило уже шесть миллиардов, а к 2011 году эта цифра обещает достичь 7 миллиардов. Прошрое столетие внесло значительные коррективы и способствовало созданию нового образа жизни и также открыло новые пути «ухода» женщин. Ишемическая болезнь сердца, остеопороз и деменция предстали в качестве «новых» болезней для большинства женщин. Было подсчитано, что в развитых странах мира, в среднем, последние 9 лет жизни женщины теряют свою дееспособность и вынуждены находиться на попечении других лиц. Поэтому нашей основной целью является, чтобы женщины жили дольше здоровыми, а не просто дольше «умирали». С точки зрения индивидуума и человеческой расы в целом необходимо бороться за повышение качества жизни и не увеличение количества прожитых лет. Воздействие первой публикации данных WHI в 2002 году оказалось крайне неблагоприятным на качество жизни огромного числа женщин с менопаузальными проявлениями, которые прекратили или не начали гормональную терапию. Неудивительно, что многие из наших передовых статей были посвящены результатам WHI и MWS, расхождение некоторых результатов этих двух исследований способствовало широкой дискуссии относительно достоинств рандомизированных контролируемых исследований по сравнению с на-

блюдательными исследованиями. Сэмюэлю Шапиро удалось глубоко проникнуть в суть этой проблемы, в особенности это касается результатов MWS, и убедительно показать, что потенциальные погрешности, которые выявляются при проведении этой работы позволяют критически относиться к полученным данным. Эти крупные исследования возвысили роль эпидемиологии и эпидемиологов и, по-видимому, способствовали росту их влияния на регулирующие органы власти и индивидуальную клиническую практику ведения пациентов. В передовой статье в 2004 году, мы подняли вопрос, должны ли эпидемиологические данные и СМИ оказывать определяющее влияние на клиническую практику и высказали наше сомнение относительно безграничного доверия преждевременным выводам, сделанным на основе полученных в ходе MWS и WHI данных.

Безусловно, одним из важнейших достижений прошлого десятилетия является совершенствование методологии и научной оценки различных видов терапии. Как известно, при проведении контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность различных средств для лечения менопаузальных симптомов, выявляется значительный эффект плацебо. В нашей передовой статье «Не все плацебо одинаковы», мы подчеркнули, что, если в исследованиях с использованием гормональной терапии ответ плацебо для купирования приливов приближается к 60%, то при проведении испытаний различных видов негормональной терапии он намного ниже и составляет 20—45%, что поднимает вопрос об обоснованности полученных данных.

За прошедшие несколько лет параллельно снижению числа женщин, использующих гормональную терапию, наблюдались активная реклама и расширение применения дополнительных и альтернативных лекарственных средств. Мы опубликовали несколько передовых статей, касающихся этого вопроса и связанных с ним аспектов и, в частности, выдвинули на первый план недостаточные контроль и регулирование этих продуктов. В своей передовой статье «Четы-

ре вреда безвредной терапии» мы в первую очередь указали, что при использовании так называемых «естественных» и «безвредных» дополнительных лекарственных средств могут иметь место множественные признанные или непризнанные побочные эффекты, а также отмечаться межлекарственное взаимодействие. Во-вторых, эти изделия, часто оцениваются намного выше разумной рыночной стоимости, чтобы повысить их значимость в глазах потребителей. Во многих странах деньги, потраченные населением на препараты, которые относятся к нерегулируемой альтернативной терапии с ее недоказанной эффективностью, равняются средствам, потраченным на лекарства, выпускаемые фармацевтической промышленностью, которая находится под строгим контролем. В-третьих, женщины, которые тратят время и деньги на альтернативную терапию могут опоздать с использованием или вовсе не получить эффективное лечение, разработанное на основе доказательных исследований, что может привести к ухудшению течения заболевания, например остеопороза. В-четвертых, после того, как эффект плацебо уменьшается и завышенные обещания оказываются не выполненными, женщин может ожидать разочарование, крах иллюзий и иногда даже развивается депрессия. К сожалению, изготовители этих средств не спешат финансировать надлежащие рандомизированные, контролируемые исследования, качество которых в действительности соответствовало бы общепризнанному на настоящий момент стандарту.

В нескольких передовых статьях мы рассматривали крайне важный вопрос о необходимости использования общепринятой научной терминологии. В течение многих лет наиболее широко используется термин «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ) и наше предложение, высказанное в одной из передовых статей, о замене его на более универсальное определение «гормональная терапия» (ГТ) не встретило единодушного одобрения. Население и СМИ все еще, кажется, отдают предпочтение термину ЗГТ. Поскольку оба определения являются

правомочными, каждое из них может использоваться в публикациях журнала *Climacteric*. Однако, мы непреклонны в определении самого характерного симптома климактерических расстройств: в Западных странах для описания приливов используется термин «hot flush» (букв. русск. перевод «горячий поток»), в то время как Североамериканские коллеги упорствуют в использовании термина «hot flash» (букв. русск. перевод «горячая вспышка»), который мы находим не подходящим. Эти семантические расхождения имеют меньшее значение для стран Азии, в которых боли в суставах считаются самыми частыми менопаузальными симптомами. Первоначально данные о благоприятном влиянии терапии эстрогенами на боли в суставах вызывали удивление у многих исследователей, но теперь это было подтверждено результатами последних рандомизированных контролируемых исследований, таких как WHI и WISDOM.

В прошлом году после повторного анализа данных WHI и на основе результатов ряда других исследований были получены долгожданные хорошие новости относительно безопасности и даже выгод при использовании гормональной терапии в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Правильный выбор времени начала терапии крайне важен и это было подтверждено в ходе последующего анализа результатов WHI самими исследователями. К сожалению, эта важная информация не получила должной огласки в СМИ. Некоторые эпидемиологи будут требовать подтверждения наличия «окна терапевтических возможностей» для терапии эстрогенами и выполнения долгосрочного, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования у женщин в ранней постменопаузе. В одной из наших передовых статей мы уже обсуждали, что проведение такого исследования было бы и должно быть идеалом, но есть много практических проблем, которые делают этот идеал в настоящее время недостижимым: высокая стоимость; низкая приверженность терапии (высокие показатели преждевременного выхода женщин из таких иссле-

дований); невозможность изменения режимов и путей, следование жестким дозам, в то время, когда наоборот приветствуются гибкие дозы; недостаточная статистическая мощность; участницы должны являться репрезентативной группой в качестве пользователей ЗГТ. Дизайн исследований Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) и Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE), в определенной мере, удовлетворяет некоторым из этих требований, но они будут продолжаться еще в течение нескольких ближайших лет. Тем временем, клиницисты, а не эпидемиологи, должны информировать своих пациенток обо всех возможных вариантах терапии на основе доказательных данных, которыми мы располагаем к настоящему времени, и подбирать индивидуальную терапию с учетом профиля рисков и личных потребностей каждой из них. Большинство женщин не может ждать результатов идеального долгосрочного исследования, для которого должен быть разработан удовлетворительный дизайн и найдены источники финансирования. Если все имеющиеся данные указывают на широкий спектр потенциальной пользы, перевешивающей возможные риски у данной женщины, мы должны сказать ей об этом прямо.

Международное Общество по Менопаузе регулярно обновляет свои рекомендации на основе доказательных исследований, предназначенные для тех врачей, которые работают в этой области, что видно на примере передовой статьи в июньском номере журнала за 2007 год. Эти рекомендации должны быть поддержаны, где это возможно, национальными руководящими службами здравоохранения, следует пересмотреть ранее выпущенные ими и устаревшие к настоящему времени пресс-релизы и руководящие принципы по ведению женщин в менопаузе.

Мы обладали исключительной привилегией редактировать журнал *Climacteric* в течение десятилетия и наблюдать, как журнал развивается и процветает. Благодарим наших читателей за внимание к нашим комментариям и желаем новым редакторам Анне Фентон и Нику Панею больших успехов.

Сокращенный вариант

Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус европейских кардиологов и гинекологов

Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of european cardiologists and gynaecologists

P. Collins, G. Rosano, C. Casey, C. Daly, M. Gambacciani, P. Hadji, R. Kaaja, T. Mikkola, S. Palacios, R. Preston, T. Simon, J. Stevenson и M. Stramba-Badiale

Climacteric 2007;10:508—526

До настоящего времени не придается должного значения изучению сердечно-сосудистого риска у женщин, особенно в течение менопаузального перехода (пременопаузы), когда подверженность развитию этих заболеваний значительно увеличивается. Гинекологи и кардиологи должны играть ключевую роль в выявлении женщин в перименопаузе с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и работать в качестве единой команды для своевременного выявления факторов риска (например, таких как гипертензия), и совместного наблюдения за ними в последующем.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) нередко относят к проблемам, более характерным для мужчин, чем для женщин. Большинство женщин не считают ССЗ важной причиной для беспокойства и не обла-

дают достаточной информацией об их риске у женщин. Благодаря большей продолжительности жизни у женщин по сравнению с мужчинами выше вероятность развития ССЗ и связанной с ними инвалидности. Необходимо своевременное врачебное вмешательство с целью повышения выживаемости женщин, однако врачи общей практики, гинекологи и кардиологи не выявляют факторы риска этих заболеваний, которые часто не диагностируются и не лечатся.

В Европе 55% женщин умирают от ССЗ по сравнению с 43% мужчин. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной смерти женщин в 23% случаев, инсульт — в 18% и другие ССЗ — в 15% случаев, в то время как у мужчин эти показатели составляют 21%, 11% и 11%, соответственно. Многие женщины крайне обеспокоены относительно возможности развития у них рака молочных желез и считают это заболевание ведущей причиной смертности. Однако, несмотря на то, что рак молочных желез является достаточно часто встречающимся заболеванием, в действительности, он приводит к смерти только в 3% случаев (табл. 1).

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Эпидемиология, симптоматика и динамика развития ССЗ различаются у женщин и мужчин. Как правило, женщины в момент их развития приблизительно на 10 лет старше мужчин. Хотя ССЗ — редкое явление

Таблица 1.
Причины смертности женщин в странах Европейского сообщества

Причина смерти	Частота (%)
Ишемическая болезнь сердца	24
Инсульт	18
Другие сердечно-сосудистые заболевания	15
Рак	3
молочных желез	2
легких	2
колоректальный	1
желудка	9
другие формы рака	6
Легочные заболевания	6
Травмы и отравления	4
Другие	16

у женщин в пременопаузе, их частота наиболее заметно увеличивается после 45—54 лет (т. е. во время наступления менопаузы).

Клинический вывод 1

Повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, особенно инфаркта миокарда и стенокардии, совпадает по времени с наступлением менопаузы.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Факторы риска разделяются на две группы: неподдающиеся изменению (немодифицируемые) и модифицируемые (Таблица 2). Основные немодифицируемые факторы риска: возраст, пол и неблагоприятная наследственность. Основной причиной половых различий частоты ССЗ среди молодых мужчин и женщин в пременопаузе является кардиопротективное влияние эндогенных эстрогенов. Неблагоприятные изменения липидного профиля и углеводного обмена, которые появляются уже в течение менопаузального перехода и в ранней постменопаузе, частично объясняются низким уровнем эстрогенов в плазме.

Клинический вывод 2

Гипертензия, курение, дислипидемия, диабет, высокий индекс массы тела, низкая физическая активность

Таблица 2.
Ключевые факторы сердечно-сосудистого риска

Немодифицируемые	Модифицируемые
Возраст	Гипертензия *
Пол	Дислипидемия*
Неблагоприятная наследственность	Ожирение *
	Нарушение толерантности к глюкозе *
	Курение
	Сахарный диабет
	Сидячий образ жизни

* Компоненты метаболического синдрома

и метаболический синдром — мощные предвестники сердечно-сосудистых событий. У женщин сердечно-сосудистый риск, обусловленный наличием гипертензии, триглицеридемии и диабета, повышается с наступлением менопаузы и с увеличением возраста.

ИЗМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ПОТРЕБНОСТЕЙ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Женское население стареет. В западноевропейских странах женщины живут дольше мужчин: на каждые 100 женщин в возрасте > 60 лет в 2002 году приходилось приблизительно 70 мужчин. Появление вазомоторных и урогенитальных симптомов резко снижает показатели качества жизни и заставляет многих женщин обращаться за медицинской помощью.

МЕНОПАУЗА КАК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ ФАКТОР РИСКА

Частота ССЗ, которая ежегодно выявляется у женщин, зависит от менопаузального статуса. Увеличение веса, формирование андроида типа ожирения, нередко происходит у женщин в перименопаузе, не получающих ЗГТ. Умеренная степень инсулинорезистентности характерна для большинства женщин в постменопаузе. Снижение в сыворотке уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вносит важный вклад в повышение риска ишемической болезни сердца (ИБС). Повышение уровня систолического артериально-

го давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) также совпадает по времени с наступлением менопаузы.

Клинический вывод 4

Гормональные сдвиги, которые происходят в течение менопаузального перехода, приводят к появлению отдельных компонентов метаболического синдрома, что связано с повышением вероятности развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

РОЛЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Существует множество препаратов для ЗГТ. Физиологическое воздействие экзогенных половых гормонов зависит от типа, дозы и пути их введения.

Данные, полученные в ходе WHI, подтверждают возможную взаимосвязь между длительностью терапии и увеличением риска рака молочных желез, но при этом было ясно продемонстрировано, что различные типы ЗГТ оказывают неодинаковый эффект на риск этого заболевания. Многое зависит от времени начала приема ЗГТ с учетом длительности менопаузы.

Клинический вывод 5

Заместительная гормональная терапия у женщин в перименопаузе купирует вазомоторные проявления и способствует сохранению высокого качества жизни. Нет никаких окончательных свидетельств, подтверждающих тот факт, что эта терапия увеличивает риск рака молочных желез.

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ

Результаты многочисленных наблюдательных исследований выявили благоприятное воздействие ЗГТ на сердечно-сосудистую систему. Однако рандомизированные клинические исследования, подобные WHI, показали, что эстрогены в комбинации с прогестинами не оказывают защитного влияния на сердечно-сосудистую систему у женщин старшего возраста.

Клинический вывод 6

Сердечно-сосудистый риск, связанный с использованием гормональной терапии, превышает выгоду у пожилых женщин в постменопаузе; следовательно, терапия гормонами не должна назначаться с целью первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин старших возрастных групп. При применении заместительной гормональной терапии у более молодых женщин в перименопаузе по поводу менопаузальных проявлений в каждом конкретном случае должен оцениваться баланс преимуществ и потенциальных рисков.

ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Гипертензия является самым распространенным хроническим нарушением среди взрослого населения, в возрасте 60 лет и старше более 80% женщин имеют гипертензию. Помимо увеличения риска ИБС и инсульта, гипертензия может приводить к возникновению нарушений сосудов почек и развитию почечной недостаточности. Несмотря на важность показателей артериального давления, гипертензия у женщин часто остается не диагностированной.

Клинический вывод 9

Гипертензия с большой степенью вероятности развивается у женщин в перименопаузе, что требует использования мер, необходимых для снижения артериального давления и уменьшения повреждающего воздействия на органы-мишени. Даже незначительное увеличение уровня артериального давления повышает сердечно-сосудистый риск и требует врачебного внимания.

ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИстый РИСК

Оксидативный стресс, повышение уровня эндотелина, ренина в плазме крови и активности симпатической нервной системы способствуют развитию гипертензии у женщин в перименопаузе. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет центральную роль в регулировании баланса на-

трия, объема жидкости в организме и уровня артериального давления. Альдостерон, независимо от ангиотензина II, может быть также вовлечен в патогенез ССЗ: повреждение стенок сосудов и их фиброз, аритмию и фиброз миокарда.

Клинический вывод 10

РААС играет главную роль в контроле уровня артериального давления, кроме того, ангиотензин II и альдостерон оказывают повреждающее воздействие на органы-мишени.

РОЛЬ И ОБЯЗАННОСТИ ГИНЕКОЛОГОВ И КАРДИОЛОГОВ ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОК В ПЕРИМENOПАЗЕ

Активный подход к выявлению сердечно-сосудистых факторов риска и тщательное наблюдение за женщинами крайне важны в качестве мероприятий по первичной профилактике ССЗ. Необходимо, чтобы гинекологи находились в постоянном контакте с кардиологами, были в курсе современных рекомендаций, касающихся контроля уровня артериального давления, дислипидемии и других метаболических параметров, способствующих увеличению сердечно-сосудистого риска. Гинекологи должны направлять каждую пациентку с подозрением на сердечно-сосудистое заболевание на консультацию к кардиологу или терапевту.

Клинический вывод 13

Гинекологи и кардиологи должны осуществлять совместное ведение женщин в перименопаузе с целью своевременного выявления сердечно-сосудистых факторов риска и их коррекции, а также минимизации вазомоторных проявлений. Гинеколог должен убедить пациентку в необходимости изменения образа жизни, что является важной составляющей первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. При выявлении сердечно-сосудистых факторов риска они должны подвергнуться активной коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов у женщин может быть

значительно снижена в случае адекватной коррекции факторов риска. Особенно важно контролировать уровень артериального давления, липидов и ряда других факторов, способствующих развитию метаболического синдрома. Ведение женщин в перименопаузе не должно осуществляться исключительно гинекологом. Междисциплинарный подход крайне важен в этот период и гинеколог должен не только оценивать вазомоторные и урогенитальные симптомы, но также выявлять сердечно-сосудистые факторы риска и обращаться за помощью к кардиологу в случае необходимости, так как женщин с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний следует вести активно.

ОСНОВНЫЕ ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗОВАЛИСЬ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ЭТОГО ДОКУМЕНТА:

1. Peterson S, Peto V, Rayner M, Luengo-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005
2. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27: 994—1005
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360: 1903—13
4. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, et al.; Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Climacteric 2004;7:333—7
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217—23
6. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349:523—34
7. 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
8. 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
9. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens 2003;21:1011—53

Материалы Симпозиума

«Анжелик® – менопаузальная ГТ с дроспиреноном» в рамках
XVIII Всемирного Конгресса FIGO по акушерству и гинекологии
(Куала Лумпур, Малазия, ноябрь 2006 года)

Clinical Congress News
2007;18 (1):2—7

Анжелик®: эффективная менопаузальная ГТ

Angeliq®: an effective menopausal HT

Ж.-М. Foidart

Анжелик®, в состав которого входит 1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона (ДРСП), оказывает быстрое положительное влияние на различные менопаузальные проявления, что значительно улучшает физическое и психологическое самочувствие женщин уже в течение первых трех недель терапии. По сравнению с плацебо препарат снижает частоту и выраженность гипергидроза, улучшает сон, купирует урогенитальные проявления, включая сухость влагалища, noctурию и поллакиурию.

Связанная с возрастом потеря минеральной плотности кости (МПК) снижается на фоне приема Анжелика®. При этом значимо возрастает как показатель общей МПК, так и МПК позвоночника и бедренной кости по сравнению с группой женщин, получавших плацебо (рис. 1). У женщин с исходной остеопенией препарат также повышает МПК, в то время как у женщин на фоне плацебо потеря костной ткани продолжалась. Следовательно, препарат надежно защищает костную ткань.

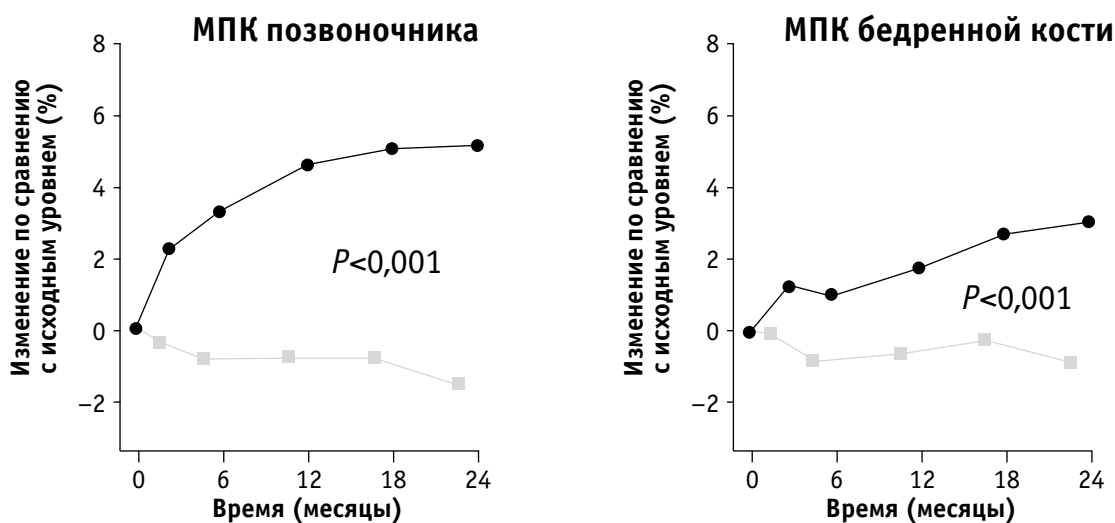


Рис. 1.

Анжелик® значительно повышает минеральную плотность кости (МПК).
Warming L. и соавт. Climacteric 2004;7:103—11

По данным специального опросника Women's Health Questionnaire, который охватывает широкий спектр показателей качества жизни у женщин с менопаузальными проявлениями в постменопаузе, было выявлено улучшение всех параметров на фоне Анжелика®. Особо отмечено благоприятное влияние препарата на так называемые «соматические» симптомы (сердцебиение, головная боль, парестезии в конечностях, боли в пояснице, масталгия и др.), которое было более выраженным, чем при применении монотерапии Е2. Докладчик отметил, что, несмотря на умеренную антиандрогенную активность ДРСП, не оказывал негативного эффекта на сексуальную функцию.

ПРЕИМУЩЕСТВА, СВЯЗАННЫЕ С АНТИАЛЬДОСТЕРОНОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ ДРСП

Благодаря антиальдостероновой активности и торможению задержки натрия

и воды под влиянием эстрогенов, ДРСП позволяет многим женщинам поддерживать стабильный вес. В ходе крупного исследования применение в течение года Анжелика® или Е2 выявило значимое отличие этого показателя в этих двух группах женщин. Снижение веса тела даже на 1,0—1,5 кг имеет важное клиническое значение, поскольку именно повышение веса является второй из наиболее частых причин замены одного препарата ГТ на другой и третьей по значимости причиной отмены этой терапии.

ДРСП, обладая умеренным антиандрогенным эффектом, не нивелирует благоприятные эффекты эстрогенного компонента Анжелика® на липиды. Положительное влияние на липидный обмен заключалось в снижении уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и повышении содержания липопротеидов высокой плотности.

Дроспиренон — единственный прогестаген подобный натуральному прогестерону

Drospirenone: the only progestogen similar to natural progesterone

A. Genazzani

Прогестерон и отдельные синтетические прогестагены при добавлении к эстрогенам могут оказывать различные эффекты на механизмы развития атеросклероза. Натуральный прогестерон и ДРСП повышают активность фермента синтетазы оксида азота, а значит содержание оксида азота, в эндотелии, что является важным звеном в профилактике развития атеросклероза.

На моделях экспериментальных животных было показано, что после овариэктомии у них резко снижается уровень синтетазы оксида азота в аорте, однако этого

не отмечается при назначении эстрадиола, который стимулирует продукцию этого фермента, а значит и оксида азота, в клетках эндотелия, и обеспечивает защитную вазодилатацию. Это положительное воздействие эстрогенов усиливается под влиянием ДРСП и прогестерона, которые оказывают мощное стимулирующее влияние на прогестероновые рецепторы и активность гена, кодирующего синтетазу оксида азота, и на образование оксида азота. Однако медроксипрогестерона ацетат (МПА) при добавлении к эстрадиолу частично противодействует этому влиянию. Кроме

того, на фоне комбинации E2/ДРСП уровень АД снижался более значительно по сравнению с монотерапией эстрогенами, в то время как МПА оказывал противоположный эффект.

В экспериментальных исследованиях, выполненных на крысах после овариэктомии, ДРСП не противодействовал благоприятным эффектам E2. Эти данные также подтверждены проф. A. Genazzani и соавт. при изучении клеток эндотелия человека in

vitro. ДРСП «не вмешивается» в процессы стимуляции образования синтетазы оксида азота под влиянием E2, а МПА частично противодействует этому защитному эффекту E2. Кроме того, ДРСП блокирует негативный эффект альдостерона на продукцию синтетазы оксида азота посредством взаимодействия с минералокортикоидными рецепторами. Следует отметить, что этими эффектами не обладают ни натуральный прогестерон, ни МПА.

Активное мониторирование уровня артериального давления – крайне важный фактор для женщин в постменопаузе

Proactive blood pressure monitoring essential for postmenopausal women

R. Preston

У женщин в возрасте 45—54 лет гипертензия является наиболее важным фактором риска развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Поскольку у многих женщин в перименопаузе развивается гипертензия, своевременные меры по снижению уровня АД способствуют уменьшению повреждающего воздействия этого фактора на органы-мишени.

Даже небольшое повышение уровня АД увеличивает сердечно-сосудистый риск

Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний может наблюдаться у лиц с уровнем АД, не достигающим «порога», после которого констатируется гипертензия, т. е. ниже 140/90 мм рт.ст. Категории уровня АД, согласно общепринятыми определениям располагающиеся ниже 140/90 мм рт.ст., представлены на Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем АД и сердечно-сосудистым риском

выявляется ниже этого установленного порога, так на Рис. 2 представлена корреляция между увеличением сердечно-сосудистого риска и наличием высокого-нормального АД. Установлено, что сердечно-сосудистый риск удваивается параллельно повышению уровня систолического АД на 20 мм рт.ст., начиная с его значений, составляющих 115—120 мм рт.ст.

Классификация уровней артериального давления

Классификация уровня АД согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по гипертензии (J Hypertens 2003;21:1011) включает три категории ниже дефиниции «гипертензия»:

Высокое-нормальное АД:

130—139/85—89 мм рт. ст.

Нормальное АД: 120—129/80—84 мм рт.ст.

Оптимальное АД: < 120/<80 мм рт.ст.

Проф. R. Preston представил собственные данные по визуализации сосудов сетчатки, показавшие, что нарушения глазных сосудов могут наблюдаться у пациенток, не относящихся к разряду «гипертензивных». Поскольку изменения в сосудах сетчатки считаются наиболее ранними косвенными признаками повышения уровня АД, при их выявлении можно говорить о том, что данный уровень АД не является нормой для этой конкретной пациентки. Он отметил, что оценка показателей АД — идеальный скрининговый метод обследования, легко и быстро выполняемый гинекологом, и представил правила, которым необходимо при этом следовать (Рис. 3). Безусловно, необходимо выявлять и другие возможные факторы риска, включая дислипидемию, сахарный диабет, избыточный вес тела и несбалансированную диету.

Правила эффективного измерения уровня АД

Уровень АД должен измеряться ежегодно для своевременного выявления состояния предгипертензии и гипертензии. Перед измерением АД, по меньшей мере, в течение 30 мин пациентка не должна употреблять кофе, курить или заниматься физическими упражнениями. Перед измерением АД пациентка примерно в течение 5 минут должна сидеть в тихой комнате и не разговаривать. Рука, на которой измеряется уровень АД, должна находиться на уровне сердца. Манжетка сжимается до уровня, превышающего на 20—30 мм рт.ст. обычный уровень систолического АД у данного лица и далее давление в манжетке медленно убавляется (2—3 мм рт.ст./сек). Измерение уровня АД следует повторить через 2—3 минуты.

Кардиозащитные преимущества снижения высокого-нормального уровня АД у женщин в пери- и постменопаузе не вызывают сомнения. Даже незначительное уменьшение уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) оказывает влияние на долговременные пока-

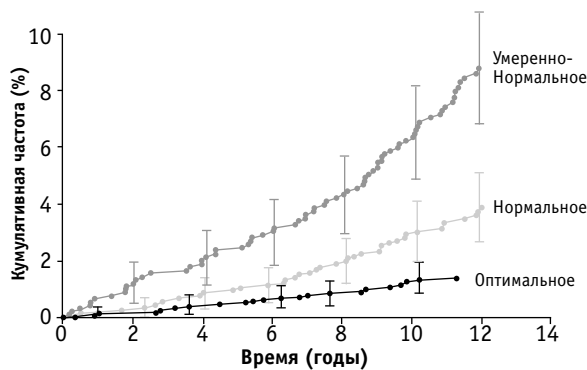


Рис. 2.

Высокое-нормальное АД коррелирует с повышением сердечно-сосудистого риска у женщин.

Vasan R. S. и соавт. N Engl J Med 2013;345:1291—7

затели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Доказано, что снижение уровня САД на 10—12 мм рт. ст, а ДАД — на 5—6 мм рт.ст. снижает риск инсульта на 40% и риск ишемической болезни сердца — на 25%.

«ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ПОЛЬЗА» АКТИВНОГО ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ

Меры, оказывающие «долговременную пользу» в отношении сердечно-сосудистой системы включают: снижение веса и потребления соли, умеренное употребление алкоголя, регулярную физическую нагрузку. Следование этим рекомендациям снизит вероятность перехода пациенток с высоким-нормальным АД в категорию пациенток с гипертензией. Получены убедительные данные, что использование препаратов — блокаторов рецепторов к альдостерону, улучшает исходы у пациентов с сердечной недостаточностью и после инфаркта миокарда. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что альдостерон независимо от ангиотензина II вовлечен в патофизиологические механизмы повреждения почек и сердечно-сосудистой системы.

К сожалению, слишком часто гипертензия не лечится или лечится не адекватно. Согласно мета-анализа данных 40 000 жен-

щин, у тех, кто получал антигипертензивную терапию, отмечалось резкое снижение частоты инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний, тем не менее, перекрестный анализ данных, полученных в США с 1976

по 2000 годы, показал, что контроль уровня АД достигался только в 31% случаев. Как в Европе, так и в Азии динамическое наблюдение за уровнем АД проводится только у 40—55% подобных пациентов.

Анжелик® — менопаузальная ГТ, оказывающая благоприятное влияние на уровень артериального давления

Angeliq®, the blood pressure-friendly menopausal HT

P. Collins

Поскольку одна из трех женщин умирает от сердечно-сосудистых заболеваний эффективный контроль уровня АД у женщин в постменопаузе крайне важен.

ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ

Проведено множество исследований, которые убедительно продемонстрировали снижение уровня АД при использовании комбинации E2/ДРСП. Подчеркнуто, что этот препарат подходит для всех женщин, предъявляющих жалобы на менопаузальные симптомы, в независимости от уровня АД и степени сердечно-сосудистого риска.

Назначение Анжелика® в течение 8 недель женщинам в постменопаузе с гипертензией I и II степени, не получавших антигипертензивную терапию, продемонстрировало достаточно выраженное снижение уровня как систолического, так и диастолического АД (Рис. 1). При этом снижение этих показателей наблюдалось как в исследованиях, в которых проводилось клиническое измерение уровня АД в кабинете врача, так и при 24-часовом его мониторинговании. Следует еще раз подчеркнуть, что назначение 1 мг E2, даже в комбинации с 3 мг ДРСП у 1000 женщин с нормальным уровнем АД не выявило статистически значимых изменений этого показателя.

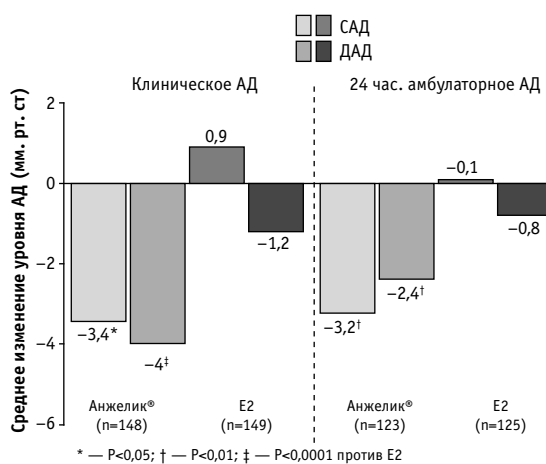


Рис. 1.
Снижение уровня систолического и диастолического давления после 8 недель терапии Анжеликом® по сравнению с монотерапией E2 у женщин с гипертензией I и II степени.

White W. B. и соавт. Hypertension 2006;48:246
САД — систолическое артериальное давление;
ДАД — диастолическое артериальное давление

Таким образом, Анжелик® является эффективным препаратом для лечения всего спектра менопаузальных симптомов и при этом позволяет осуществлять контроль за уровнем АД.

Гипертензия: наиболее легко модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний в течение менопаузы

Hypertension: the most relevant modifiable risk factor for cardiovascular during the menopausal disease

K. Vitale, D. Rosano

Gynaecol Forum 2007; 12:
10—14

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) остается основной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как у мужчин, так и у женщин. При этом АГ имеет более важное значение в качестве сердечно-сосудистого фактора риска у женщин, чем у мужчин, поскольку при одинаковом уровне АД у них этот риск выше. У женщин в постменопаузе АГ более распространена по сравнению с мужчинами-сверстниками и дефицит эстрогенов ответственен, по крайней мере, частично, за более резкое увеличение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в этот период. Это убедительно подтверждается данными о том, что хирургическая менопауза, независимо от возраста, связана с ускоренным увеличением уровня АД и ростом сопротивления артериальной стенки (Mercurio G. и соавт. *Maturitas* 2004; 47:131—8).

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Патогенез АГ у женщин в постменопаузе сложен. Главной причиной повышения уровня АД в этот период является недостаточный прямой эффект эстрогенов на гладкомышечные структуры сосудистой стенки и функцию эндотелия. Наиболее важными патогенетическими звеньями развития АГ являются: повышение тонуса симпатической нервной системы (СНС) и активности ренина-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), изменение веса и пропорций тела, окислительный дисбаланс и увеличение резистентности к инсулину (ИР).

Прямые эффекты эстрогенов на сосудистую систему могут быть разделены на негеномные и геномные: негеномные (или быстрые эффекты) включают контроль уровня АД посредством модуляции функции эндотелия и сосудистого тонуса; геномные (или долгосрочные эффекты) осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами и включают улучшение эндотелиальной функции и ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия, в том числе на факторы, способствующие развитию

атеросклероза. Краткосрочный сосудорасширяющий эффект эстрогенов обусловлен как *эндотелий-зависимыми* механизмами, осуществляемыми посредством оксида азота, так и *эндотелий-независимыми* механизмами благодаря влиянию на ионные каналы в качестве антагонистов кальция. Кроме того, прямой сосудорасширяющий и защитный эффект эстрадиола усиливается благодаря их способности уменьшать синтез эндогенных вазоконстрикторов, типа эндотелина-1 и катехоламинов, которые не только повышают сосудистое сопротивление, но и могут усиливать реабсорбцию натрия в почках, что также способствует увеличению уровня АД.

РААС играет главную роль в контроле уровня АД и объема жидкости в организме не только прямым путем, но также посредством стимуляции синтеза проэндотелина и *окислительного стресса*, что также способствует увеличению уровня АД у женщин в постменопаузе. Ангиотензин II через ангиотензиновые рецепторы 1 типа (AT1) может непосредственно вызывать сужение почечных сосудов и также стимулировать реабсорбцию натрия в проксимальных отделах почечных канальцев и/или усиливать под влиянием альдостерона реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев, что приводит к задержке жидкости в организме и повышению уровня АД. Комбинация увеличения реабсорбции натрия и сужения почечных сосудов ведет к повышению уровня АД (Leong P. K. и соавт. Am J Physiol Regul 2004; 287: R878—85; Khraibi A. A. J Hypertens Suppl 2002; 20: 21—7). Изменения в механизмах, ответственных за содержание жидкости в организме, почечной гемодинамики и реабсорбции натрия в поч-

ках, связанные с дисбалансом между оксидом азота и ангиотензином II, вовлечены в патофизиологию нарушения чувствительности соли. Доказано, что женщины в постменопаузе обладают большей чувствительностью к соли, чем в пременопаузе (Hernandez S. I. и Raij L. Am J Nephrol 2006;26:170—80; Pechere-Bertschi A. и Burnier M. Am J Hypertens 2004;17:994—1001), которая коррелирует обратно пропорционально с уровнем эстрогенов в кровотоке. Это может быть еще одним важным звеном в патогенезе развития гипертензии у женщин в постменопаузе.

Таким образом, дефицит эстрогенов способствует развитию гомеостатического дисбаланса между противоположными эффектами оксида азота и ангиотензина II, что, в свою очередь, оказывает неблагоприятное влияние на объем жидкости в организме, почечную гемодинамику, реабсорбцию натрия в почечных канальцах и развитие окислительного стресса, т. е. на все механизмы, играющие важную роль в модуляции чувствительности к соли, так же как и в увеличении уровня АД. Кроме того, после наступления менопаузы повышается образование катехоламинов и наблюдается четкий сдвиг активности вегетативной нервной системы в сторону усиления симпатического тонуса. Увеличение активности СНС способствует не только функциональным, но и структурным изменениям в стенках сосудов.

ОЖИРЕНИЕ, МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ И ГИПЕРТЕНЗИЯ

Увеличение веса тела и перераспределение жира, которые происходят после наступления менопаузы, тесно связаны с развитием дефицита эстрогенов, поскольку для

женщин, получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ) характерна меньшая прибавка веса, по сравнению с теми, кто ее не получает. Общеизвестно, что пациенты с ожирением характеризуются более высокой частотой ИР и гипертензии, а пациенты с гипертензией часто имеют нарушения углеводного обмена или диабет.

Взаимосвязь между ожирением и уровнем АД нельзя объяснить только изменениями гемодинамики и большим потреблением натрия, поскольку изменение содержания жидкости в организме пациентов с ожирением может быть вторичным по отношению к увеличению симпатического тонуса и активации РААС, гиперинсулинемии и ИР — взаимосвязанным факторам, которые развиваются у женщин после наступления менопаузы.

Итак, механизмы, ответственные за повышение уровня АД у женщин в постменопаузе сложны, многообразны и взаимосвязаны и способны потенцировать эффект дефицита гормонов яичников и старения. Поэтому при оценке сердечно-сосудистого риска, важно рассматривать все имеющиеся факторы риска в их взаимосвязи, а не пытаться изолировать отдельные, независимые факторы.

ГИПЕРТЕНЗИЯ И ДИАБЕТ

Риск сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, связанный с АГ, особенно высок в случае ее сочетания с ИР или диабетом. Изучение Эпидемиологии Диабета: Совместный Анализ Диагностических Критериев в Европе (The Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE), показало, что, после проведения коррекции с учетом возраста, ИМТ, курения и уровня холестерина, относитель-

ный риск смерти от ишемической болезни сердца при сочетании диабета с гипертензией был выше у женщин по сравнению с мужчинами (Balkau В. и соавт. The DECODE Study. Diabetologia 2004; 47: 2118—28).

ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

У женщин активное снижение уровня АД вызывает дополнительное сокращение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с мужчинами. Это представляет особую важность при наличии метаболического синдрома (МС) и, тем более, диабета. Так, у женщин с МС снижение уровня АД до 130 мм рт.ст. уменьшает частоту ИБС на 12,5%, а дальнейшее снижение САД до 120 мм рт.ст. вызывает дополнительное сокращение коронарного риска на 45,2% (Wong ND. и соавт. Am J Cardiol 2003; 91:1421—6). В то время как у мужчин не выявлено никакого различия в степени сокращения риска ИБС в случае снижения уровня АД от нормальных (130 мм рт.ст.) до оптимальных (120 мм рт.ст.) значений.

Так как гипертензия связана с другими метаболическими факторами риска, профилактический и терапевтический подход к ведению женщин в постменопаузе с АГ должен включать изменение образа жизни (диета, повышение физической активности, снижение веса) в комбинации с использованием фармакологических средств. При выборе антигипертензивных препаратов у женщин в постменопаузе важно оценить не только физиологические механизмы, которые привели к развитию гипертензии, но и наличие различных взаимосвязанных между собой нарушений метаболических факторов.

Комбинация гормональной терапии с блокаторами рецепторов ангиотензина: терапия выбора для женщин в постменопаузе с гипертензией?

Combination of hormone therapy with sartan: an option for hypertensive postmenopausal women?

A. O. Mueck, H. Seeger

Menopause 2008; 15:159—11

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет центральную роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний на отдельных стадиях их развития. Многочисленные клинические исследования с использованием ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) показали, что блокада РААС крайне полезна для таких пациентов. В частности использование у пациентов с гипертензией БРА, т. е. группы препаратов названных «сартанами», может представлять особый интерес в связи с хорошей переносимостью и высокой приверженностью этой терапии. Эти антагонисты проявляют свои эффекты, конкурируя с ангиотензином II за места связывания с рецепторами. Главный клинический результат заключается в снижении уровня артериального давления. Кроме того, результаты крупных клинических исследований показали, что помимо контроля артериального давления, БРА могут обеспечить дополнительные терапевтические выгоды у пациентов с диабетом и сердечной недостаточностью, а также у лиц с высоким

риском развития сердечной недостаточности после инфаркта миокарда, при наличии гипертрофии левого желудочка и при нарушениях функции почек.

Экспериментальные и клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что эстрогены обладают многочисленными благоприятными эффектами на РААС. Результаты экспериментальных исследований на животных продемонстрировали подавление экспрессии гена рецептора ангиотензина типа 1 (AT1) у крыс, которым была произведена овариэктомия, а затем назначены эстрогены по сравнению с группой контроля. Дальнейшие эксперименты, которые проводились с использованием гладкомышечных клеток сосудистой стенки, показали, что прогестерон способен наоборот повышать экспрессию AT1 (Nickenig G. и соавт. *Circulation* 2000;102:1828—1833). Поэтому при использовании комбинированной гормональной терапии следует рассматривать возможное отрицательное воздействие прогестагенного компонента. Что касается экспрессии гена AT1, по-видимому, существуют различные механизмы воздействия на эти рецепторы эстрогенов и прогестерона. Эстрадиол оказывает ингибиторный эффект посредством путей, связанных с активностью оксида азота, тогда как прогестерон проявляет активирующий эффект посред-

ством усиления PI-3 киназ (phosphoinositide 3-kinase).

Эстрадиол обладает также способностью подавлять усиливающееся под воздействием ангиотензина взаимодействие лейкоцитов с клетками эндотелия у крыс, вызванное активацией адгезивных молекул (Alvarez A. и соавт. *Circ Res* 2002;91:1142—1150). По-видимому, этот эффект эстрогенов объясняется повышением под их влиянием выделения оксида азота и простаглицина эндотелием, которые, в свою очередь, ингибируют экспрессию молекул адгезии.

Одним из ключевых фармакологических эффектов АТ1 рецепторов является стимуляция поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки (Ferrario C. M. *JRAAS* 2006;7:3—14). Эстрогены проявляют свойства мощных антагонистов кальция (Muesel A. O. и соавт. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34:424—426). Есть данные, что некоторые прогестагены обладают способностью подавлять благоприятное влияние эстрогенов по ингибированию поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки (Lippert T. H. и соавт. *Menopause* 1996;3:33—37). Таким образом, что касается эндотелий-независимых механизмов, взаимодействие между БРА и эстрогенами или эстрогенами/прогестагенами, может быть взаимовыгодным или наоборот неблагоприятным, соответственно. На фоне терапии эстрогенами, по-видимому, уменьшается активность АПФ в сыворотке у женщин в постменопаузе (Proudler A. J. и соавт. *Clin Endocrinol* 2003;58:30—35) и на этот эффект может оказать дополнительное влияние назначение БРА.

В зависимости от пути введения эффекты гормональных препаратов могут быть различными. Например, повышение синтеза ангиотензина в печени продемонстрировано только при использовании перораль-

ных эстрогенов, но не трансдермальных их форм. Эти эффекты могут способствовать усилению активности РААС у пациенток, предрасположенных к таким нарушениям, когда не происходит адекватного уменьшения активности ренина с помощью механизма отрицательной обратной связи. Доказаны разнообразные сосудистые эффекты эстрогенов (Vehkavaara S. *Circulation* 2000;102:2687—2693), так же как эстрогенов/прогестагенов (Hemelaar M. и соавт. *Menopause* 2005;10:526—535), в зависимости от пути введения гормонов — перорального или трансдермального, что может способствовать различному взаимодействию этих препаратов в случае комбинации с БРА.

Поскольку очевидны различные механизмы влияния эстрогенов и БРА, представляют особый интерес дальнейшие исследования терапевтического воздействия их комбинации. Согласно результатам экспериментальных исследований, выполненных *in vitro* и *in vivo*, возможно дополнительное или синергическое воздействие, принимая во внимание наличие двух разных и важных патофизиологических эффектов на сердечно-сосудистую систему. С одной стороны, может быть улучшена функция эндотелия, что уже было продемонстрировано для обоих классов препаратов. Клинически, это имеет важное значение для контроля уровня артериального давления у пациенток с нормальными показателями или имевших ранее гипертензию и получавших терапию. Как эстрогены, так и сартаны обладают потенциальным антиатеросклеротическим профилактическим воздействием и обнаружены признаки усиления этого эффекта при сочетании этих средств. Так, *in vitro* продемонстрирован синергический эффект валсартана в отношении подавления окисления липопротеинов низкой плотности под влия-

нием эстрадиола, т. е. потенцирование профилактического воздействия на важнейшие механизмы иницирования атеросклероза. Этот эффект подтверждается данными, что эстрадиол может повышать ингибиторный эффект олмесартана в отношении формирования неоинтимы сосудистой стенки у мышей. Синергическое антиатеросклеротическое воздействие эстрадиола и олмесартана благодаря благоприятному воздействию на окислительный стресс было выявлено в экспериментальных исследованиях, выполненных на мышах (Tsuda M. *Hypertension* 2005;45:545—551).

К настоящему времени проведено только несколько клинических исследований, доказывающих эффективность комбинации эстрогенов/сартанов. В данном номере журнала представлены результаты клинического сравнительного изучения эффекта иберстана в комбинации с эстрадиолом на сосудистую функцию у женщин в постменопаузе с гипертензией (F.S Mirza и соавт. *Menopause* 2008;15:44—50). Эти данные четко продемонстрировали улучшение сосудистой функции и более выраженное снижение уровня артериального давления на фоне комбинации эстрадиола и БРА по сравнению с монотерапией БРА у женщин в постменопаузе с гипертензией.

Результаты этого исследования представляют значительный интерес, потому что в ранее проведенной работе, в которой изучалось поддержание стабильного артериального давления у женщин в постменопаузе, в основном, с нормальными его показателями, использовалась комбинация кандерстана из группы БРА с гормональной терапией и также было продемонстрировано более значительное снижение уровня АД, чем на фоне монотерпии кандерстаном (Sumino H. T. и соавт. *J Hypertension* 2005;18:1340—1346) Напротив, в недавно

выполненном исследовании было показано, что гормональная терапия в сочетании с тем же блокатором АТІ не выявила никакого дополнительного благоприятного эффекта на эндотелиальную функцию по сравнению с группой, получающей только кандерстан (Wassmann K. и соавт. *Maturitas* 2006;53:176—183). В этой работе конечной клинической точкой служила величина кровотока. Однако это исследование включало только 29 пациенток, рандомизированно разделенных на 3 группы. Гормональная терапия включала 2 мг эстрадиола и 1 мг нортестостерона ацетата перорально. Однако ранее было показано, что в этой дозировке при пероральном приеме нортестостерона ацетат может противодействовать благоприятным эффектам эстрогенов на сосуды (Seeger H и соавт. *Clin Exp Obstet Gynecol* 200;27:17—20; Kurtay G. и соавт. *Maturitas* 2006;55:32—38).

Эти результаты прокладывают путь для дальнейших клинических исследований, направленных на изучение сочетанных эффектов сартанов и эстрогенов или комбинированных препаратов для заместительной гормональной терапии с участием большего числа женщин как с нормотензией, так и гипертензией. Пока остается неясным вопрос, продемонстрируют ли все известные препараты из группы БРА синергический эффект, связанный со снижением уровня артериального давления в комбинации с эстрогенами, в случае его повышения. Неизвестно, одинаково ли активны все эстрогены в этой комбинации или путь их введения (трансдермальный или пероральный) может оказать влияние на этот эффект, а также остается неясной роль прогестагенов. Многие еще необходимо изучить для объяснения точного механизма взаимодействия этих двух групп препаратов и установления клинического значения этого эффекта.

Влияние эстрадиола и блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана на сосудистую функцию у женщин в постменопаузе

Effects of estradiol and the angiotensin II receptor blocker irbesartan on vascular function in postmenopausal women

F. S. Mirza, P. Ong, P. Collins et al.

Menopause 2008; 15:44—50

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Эстрадиол и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) оказывают значительное воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Целью этого исследования явилось определение, имеет ли ирбесартан, относящийся к группе БРА, более выраженный эффект на сосудистую функцию в комбинации с эстрадиолом по сравнению с монотерапией ирбесартаном у женщин в постменопаузе с гипертензией.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. В исследовании приняли участие 51 женщина, ни одна из них не получала какие либо антигипертензивные средства или гормональную терапию перед его началом. Все участницы были разделены случайным образом на 4 группы и в течение 12 недель получали: (1) ирбесартан и эстрадиол, (2) ирбесартан и плацебо, (3) эстрадиол и плацебо и (4) плацебо/плацебо. Третья и четвертая группы женщин служили группами контроля. У участниц определяли уровень артериального давления, реактивность плечевой артерии, содержание альдостерона, инсулина и глюкозы в крови, а также катехоламинов и натрия в 24-часовой порции мочи и концентрацию креатинина. Тест Фишера использовался для сравнения различий уровня артериального

давления в группах женщин, получавших лечение. Для статистической обработки полученных данных в каждой группе и между группами участниц исследования использовали *t*-критерий и дисперсионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У значительно большего числа женщин в группе, получавшей ирбесартан и эстрадиол, отмечено снижение уровня как систолического, так и диастолического артериального давления на 5 мм рт.ст. и более ($P<0,05$) по сравнению с женщинами на фоне монотерапии ирбесартаном. Кроме того, при использовании комбинации ирбесартана и эстрадиола статистически значительно увеличивалась сосудистая реактивность в области предплечья по сравнению с исходными значениями ($P<0,05$), а также существенно снизился уровень альдостерона в сыворотке к концу курса лечения по сравнению с фоновыми показателями ($P<0,05$). Уровень глюкозы натощак и инсулина, соотношение в моче натрия/креатинина, содержание катехоламинов были сходными в различных группах пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования свидетельствуют о том, что при использовании комбинации ирбесартана и эстрадиола более значительно снижается уровень артериального давления у женщин в постменопаузе с гипертензией. Этот эффект связан с повышением вазодилатации и с более низкими уровнями альдостерона. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в больших клинических испытаниях.

Проблемы, связанные с повышением веса тела

The weight problem

**D. W. Sturdee
and A. H. MacLennan**

Climacteric 2007;10: 83—84

Беспокойство о повышении веса в качестве возможного побочного эффекта гормональной терапии (ГТ) — один из самых частых вопросов, который обсуждается при рассмотрении проблем менопаузы. Но повышение веса — не только косметическая проблема, волнующая женщин. В настоящее время, катастрофический рост ожирения как среди мужчин, так женщин, особенно в западном мире, превратился в глобальную проблему, которая часто контрастирует с новостями, передаваемыми по ТВ о засухе и голоде в других частях мира. Проблемы, связанные с повышением веса, воздействуют на различные аспекты жизни, а в медицине имеют существенные эффекты на здоровье. Как у мужчин, так и у женщин отмечается увеличение индекса массы тела (ИМТ) с возрастом, пик повышения ИМТ приходится на возраст между 50 и 59 годами, но у женщин гормональные сдвиги, связанные с климактерием, являются дополнительным фактором изменения веса и пропорций тела. В ходе 6-летнего изучения 543 женщин в пре- или ранней менопаузе, возраст которых составил 42—52 года перед его началом, M. Sowers и соавт. (J Clin Endocrinol Metab 2006) выявили абсолютное увеличение массы жира в целом на 3,4 кг и повышение приблизительно на 5,7 см окружности талии. Окружность талии постепенно увеличивалась в ходе наблюдения за женщинами, однако в течение первого года после мено-

паузы этот прирост несколько замедлился, тогда как «темпы» повышения массы жира в целом оставался стабильным. В этом возрасте, вероятно, имеют значение и другие факторы, способствующие изменению веса, включающие уменьшение расхода энергии, увеличение потребления энергии вместе с уменьшением скорости метаболических процессов.

В дополнение к наблюдающейся тенденции увеличения веса, отмечается перераспределение жира и изменение пропорций тела с переходом от традиционной фигуры типа «песочных часов» у более молодых женщин к центральному отложению жира в области живота. Этот переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира у женщин в постменопаузе был убедительно продемонстрирован в исследовании, выполненном с помощью рентгеновской абсорбциометрии двойной энергии (Guthrie J. R. и соавт. Fertil Steril 2003;79:1335—1340). A. Genazzani и M. Gambacciani (Gynecol Endocrinol 2006;22:145—50) показали, что региональное отложение жира как процент от общего его количества было значительно выше в области туловища и рук у женщин в пери- и в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. У женщин в постменопаузе количество жира в области нижних конечностей было существенно ниже, чем у женщин в пременопаузе и в перименопаузе. Эти изменения в распределении жира независимо коррелировали с увеличением риска дислипидемии, гипертензии, гиперинсулинемии, инсулинрезистентности, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому не удивительно, что женщины в постме-

нопаузе проявляют беспокойство о возможности повышения веса на фоне ГТ. Однако это остается одним из мифов, касающихся использования ГТ, который сохраняется несмотря на обширные данные, свидетельствующие об обратном. В европейском исследовании 8012 женщин в возрасте 45—75 лет, 10% из них отметили, что, по их мнению, ГТ может способствовать повышению веса тела (Strothmann A, HPG Schneider. *Climacteric* 2003;6:337—46). Исследователи PEPI заявили, что в течение 3-летнего наблюдения у всех женщин на фоне различных комбинаций ГТ отмечено увеличение веса, но эти сдвиги были сходными и даже ниже таковых на фоне плацебо (The Writing Group for the PEPI trial. *JAMA* 1995;273:199—208). В обзоре Cochrane оценивались результаты 22 рандомизированных, контролируемых исследования с использованием различных типов ГТ и сделано заключение, что отсутствует какой либо эффект эстрогенной или комбинированной эстрогенной/прогестагенной терапии на вес тела (Norman R. J. In *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update software). Было отмечено, что эти режимы терапии не способствуют дополнительной прибавке веса помимо обычных сдвигов этого показателя в постменопаузе. Однако на основании рассмотренных данных не было возможности определить, имеет ли ГТ профилактический эффект в отношении перераспределения жира от бедер к животу, о котором сообщали многие исследователи ранее. Этот вопрос требует дальнейшего исследования.

Хотя ГТ может не оказывать влияния на вес тела, новый комбинированный режим терапии, включающий эстрадиол и дроспиренон, способствует снижению веса уже в течение первого года использования (Archer DF. *Menopause* 2005;12:716—27). Этот эффект, по-видимому, главным образом связан с потерей жидкости, а не жира, но все же является крайне востребованным. Конечно, при наличии избыточного веса увеличивают-

ся риски ГТ. Это было одной из главных забот при проведении исследования "Инициатива во имя здоровья женщин (Women's Health Initiative (WHI), в котором 34% женщин на фоне комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002;288:321—33) и 45% в группе женщин, получавших монотерапию эстрогенами (The Women's Health Initiative Steering Committee. *JAMA* 2004;291:1701—12), имели избыточный вес и ИМТ выше 30 кг/м². Увеличение риска ГТ с увеличением веса убедительно продемонстрировано на примере повышения риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), который на фоне комбинированной терапии составил 5,1 на 1000 женщин/лет, если ИМТ превышала 30 кг/м², и только 1,6 на 1000 женщин/лет при ИМТ ниже 25 кг/м². Однако у женщин в возрасте 50—59 лет с ИМТ менее 25 кг/м² риск ВТЭ составил только 0,8 на 1000 женщин/лет, что соответствовало таковому на фоне плацебо (Cushman M. и соавт. *JAMA* 2004;292:1573—80). Эти данные еще раз свидетельствуют о том, что предварительные результаты WHI не применимы ко многим женщинам с нормальным весом, которым ГТ обычно назначается в ранней постменопаузе.

Принимая во внимание то, что наличие избыточного веса является важным фактором, оказывающим влияние на многие жизненно важные функции организма, его следует учитывать в ходе общей оценки пользы ГТ для каждой конкретной женщины, вместе с обсуждением необходимых мер по изменению образа жизни. Как мужчинам, так и женщинам нужно рекомендовать следить за своим весом в течение всей жизни и соблюдать здоровый образ жизни, в таком случае они подойдут «подготовленными» к моменту неизбежных изменений метаболических процессов с возрастом. Можно заверить женщин, что ГТ является частью общей стратегии поддержания хорошего здоровья и качества их жизни в более поздние годы.

Окислительный стресс, распределение жира и эндокринный статус женщин в пре- и постменопаузе

Oxidative stress, body fat composition, and endocrine status in pre- and postmenopausal women

F. Pansini, C. Cervellati,
A. Guariento et al.

Menopause 2008;15:112—118

ВВЕДЕНИЕ. С возрастом увеличивается образование высокореактивных соединений кислорода, так называемых «свободных радикалов», в частности вследствие снижения как ферментативного, так не ферментативного звена антиоксидантной защиты организма, что может привести к возникновению окислительного дисбаланса («окислительного стресса»). Свободные радикалы участвуют в окислении липопротеинов низкой плотности, что является важным патогенетическим звеном раннего развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Эстрогены относятся к числу мощных антиоксидантов благодаря наличию гидроксильной группы в кольце А стероидной молекулы. Кроме того, они играют важную роль в регуляции энергетическо-

го баланса в организме. Полагают, что на накопление и перераспределение жира оказывает эффекты окислительный дисбаланс, развивающийся с возрастом. Воздействие менопаузы на эти процессы остается дискуссионным вопросом, поскольку его трудно отделить от влияния возраста, как такового.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить влияние менопаузы на региональное накопление и распределение жира у женщин в зависимости от периода климактерия (пре- и постменопауза) и возможную корреляцию этих параметров с состоянием окислительных реакций в организме.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. В наблюдательном клиническом исследовании приняли участие 90 женщин. Статус менопаузы определялся согласно критериям Stages of Reproductive Aging Workshop, включающим

наличие менструальных выделений, уровень ФСГ и эстрадиола. Определяли индекс массы тела, соотношение окружности талии к окружности бедер и распределение/накопление жира с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для оценки окислительного баланса измеряли в сыворотке уровни двух маркеров — гидропероксида (одного из главных продуктов воздействия свободных радикалов на различные молекулы) и концентрацию антиоксидантов не ферментного происхождения, в определенной степени характеризующих состояние антиоксидантной «защиты».

РЕЗУЛЬТАТЫ. Общая масса жира была значительно выше у женщин в постменопаузе ($P<0,05$) — на 22% по сравнению с теми, кто находился в пременопаузе, при этом отмечалось наибольшее его накопление в области туловища (абдоминально-висцеральное ожирение) ($P<0,001$) и рук ($P<0,001$). Известно, что абдоминально-висцеральный тип ожирения вносит значительный вклад в повышение сердечно-сосудистого риска. Параллельно статистически значимо повышался антиоксидантный статус ($P<0,001$) — на 17%. Однако после корректировки данных по возрасту,

статистическая значимость увеличения жировой массы в постменопаузе нивелировалась, но она сохранялась для изменения антиоксидантного статуса ($P<0,05$). Как антиоксидантный статус, так и уровень гидропероксида увеличивались параллельно повышению массы жира в области туловища, что было подтверждено с помощью линейного анализа корреляции ($r=0,46$, $P<0,001$ и $r=0,26$, $P<0,05$, соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования продемонстрировали, что в постменопаузе накопление жира происходит в верхней части туловища и в области рук, при этом, по-видимому, возраст женщины является главным определяющим фактором этого увеличения. Показатели распределения жира, в свою очередь, четко коррелировали с изменением окислительного баланса. При сравнении изучаемых параметров у женщин, находящихся в пре- и в постменопаузе, было обнаружено статистически значимое увеличение показателей окислительного дисбаланса, особенно антиокислительного статуса. Это свидетельствует о влиянии эндокринных сдвигов, происходящих в организме женщины с наступлением менопаузы, на эти процессы.

Уровни липидов и сердечно-сосудистый риск у женщин старшего возраста: общее популяционное изучение эффектов гормональной терапии и липидснижающих средств

Lipid levels and cardiovascular risk in elderly women: a general population study of the effects of hormonal treatment and lipid-lowering agents

A.-M. Dupuy, L Carriere,
J. Scali et al.

Climacteric 2008; 11:74—83

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить уровень липидов в плазме у женщин старшего возраста в общей популяции при использовании липидснижающих средств и гормональной терапии (ГТ).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. В исследовании приняли участие 4271 женщина в возрасте старше 65 лет, проживающие в трех городах Франции. Исследования были выполнены после разделения женщин по группам, в зависимости от того получали ли они липидснижающие средства или ГТ. Полученные данные были откорректированы с учетом большого числа социально-демографических и клинических факторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пятнадцать процентов женщин, в настоящее время получали ГТ (78% из них — трансдермальный эстрадиол) и 30% участниц — липидснижающие средства. В исследуемой популяции 4,6% женщин получали комплексную терапию — ГТ и липидснижающие средства (2,4% из них — фибраты и 2,2% — статины). У женщин на фоне ГТ выявлен более низкий уровень общего холестерина (ОХ) и низкое содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов не высокой плотности (не-ЛПВП), содержание которых определялось при вычитании от величины уровня ОХ показателя

уровня ЛПВП по сравнению с теми женщинами, которые никогда не использовали эту терапию. Женщины, получавшие липидснижающие средства также имели более низкие уровни ОХ, ЛПНП и не-ЛПВП по сравнению теми, кто не получал эти средства. При этом уровень триглицеридов был наиболее высоким в группе женщин, получавших статины и наиболее низким на фоне фибратов. Применение фибратов коррелировало с наиболее благоприятным липидным профилем, чем использование статинов, в независимости от того получали ли женщины ГТ. У женщин, которые не страдают ишемической болезнью сердца и диабетом, применение ГТ, статинов или фибратов было связано со снижением уровня ЛПНП, согласно рекомендациям Национальной Образовательной Программы по Холестерину (National Cholesterol Education Program) (отрегулированное отношение шансов (ОШ)=0,67 (95%-ый доверительный интервал (ДИ)=0,53—0,85), 0,38 (95% ДИ=0,29—0,47) и 0,32 (95% ДИ=0,25—0,42), соответственно. На фоне комплексной терапии ГТ и фибратами этот показатель составил 0,18 (95% ДИ=0,10—0,30), что свидетельствует о возможном взаимодействии между двумя группами препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У женщин в постменопаузе на фоне эстрадиола в качестве ГТ отмечается более низкое содержание атерогенных липопротеинов. Комбинация ГТ и фибратов в качестве первичной профилактики ИБС может обеспечить дополнительные выгоды по сравнению с использованием монотерапии фибратами.

Артериальное давление и риск развития диабета 2 типа: Исследование здоровья женщин

Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: The Women's Health Study

D. Conen, P. M. Ridker,
S. Mora et al.

European Heart Journal 2007;
28: 2937—2943

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Исследование взаимосвязи уровня артериального давления (АД) и артериальной гипертензии с последующим развитием диабета 2 типа.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. Проспективное когортное исследование с участием 38 172 женщин, которые исходно не страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом. В начале исследования все женщины были разделены на 4 группы, согласно следующим категориям уровня АД: < 120/75 мм рт.ст., 120—129/75—84 мм рт.ст., 130—139/85—89 мм рт.ст. и наличие гипертензии. При последующем наблюдении в течение первых 48 месяцев пациентки при повышении этого показателя переходили в другие группы, согласно категории с более высоким уровнем АД.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Основным результатом являлось время диагностики диабета 2 типа. В течение 10, 2 лет наблюдения диабет

2 типа развился у 1 672 женщин. Многовариантный откорректированный показатель отношения рисков (95% доверительный интервал) для частоты диабета составил, согласно вышеприведенным категориям уровня АД: 0,66 (0,55—0,80), 1,0 (референтная группа), 1,45 (1,23—1,71) и 2,03 (1,77—2,32) (P для тенденции < 0,0001). Разделение пациенток по величине индекса массы тела привело к сходным результатам. Откорректированное отношение рисков (95% доверительный интервал) для развития диабета после 48 месяцев наблюдения в случае отсутствия повышения уровня АД, при повышении его уровня, однако в пределах нормальных значений, в тех случаях, когда гипертензия развилась в течение первых 48 месяцев наблюдения составило: 1,0, 1,26 (0,97—1,64) и 1,64 (1,33—2,02) по сравнению с теми пациентками, у которых гипертензия была выявлена исходно — 2,39 (1,95—2,93) (для тенденции < 0,0001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исходный уровень АД и дальнейшее повышение этого параметра являются мощными и независимыми предвестниками развития диабета 2 типа у изначально здоровых женщин



Обновленные рекомендации, посвященные гормональной терапии в постменопаузе

(раздел «Остеопороз, кожа, хрящевая ткань»)

27 февраля 2007

Изданы от имени Правления Международного Общества по Менопаузе

A. Pines, D. W. Sturdee, M. H. Birkhäuser, H. P. G. Schneider,
M. Gambacciani и N. Panay

Climacteric 2007;10:181—194

ПРЕИМУЩЕСТВА ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Постменопаузальный остеопороз

ГТ эффективна для профилактики потери костной ткани, связанной с менопаузой и уменьшает частоту переломов, обусловленных остеопорозом, включая переломы позвоночника и шейки бедра, даже у пациенток с низким риском. Хотя величина снижения костного обмена коррелирует с дозой эстрогена, более низкие по сравнению со стандартными дозы гормонов также положительно влияют на показатели костной ткани у большинства женщин. Принимая во внимание результаты новейших, доказательных исследований, касающихся эффективности, стоимости и безопасности терапии, ГТ относится к терапии первой линии у женщин в постменопаузе с повышенным риском переломов, особенно у женщин моложе 60 лет, а также для профилактики потери костной ткани у женщин с преждевременной менопаузой. Защитный эффект ГТ на минеральную плотность кости после прекращения терапии может снижаться непредсказуемо, хотя защитное влияние в отношении пере-

ломов может сохраняться, в некоторой степени, и после отмены терапии.

Назначение стандартных доз ГТ, единственной целью которой является профилактика переломов, после 60 лет не рекомендуется. При продолжении ГТ после 60 лет, когда единственной целью терапии является предупреждение переломов, необходимо принять во внимание возможные долгосрочные эффекты определенной дозы и пути введения ГТ, по сравнению с другими методами терапии с доказанной эффективностью в отношении переломов.

Рекомендации по остеопорозу

- Оптимальное здоровье скелета зависит от поддержания необходимого баланса кальция/витамина Д в организме в течение всей жизни.
- Базовым методом для измерения минеральной плотности кости (МПК) является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual energy X-ray absorptiometry (DXA)).

- Помимо DXA существуют различные методы, а именно ультразвуковое исследование и компьютерная томография, представляющие дополнительные возможности для определения риска переломов, но единственным наиболее важным показателем остается общая минеральная плотность бедренной кости по данным DXA.

- Определение МПК данной конечности предоставляет наилучшую возможность для рассмотрения риска ее возможного перелома в будущем.

- Значительное число переломов происходит у лиц, которые не имеют остеопороза, подтвержденного с помощью DXA.

- Измерение МПК не относится к числу экономичных скрининговых методов, однако это исследование следует проводить выборочно, основываясь на возрасте и наличии других факторов риска, некоторые из которых оказывают влияние на риск переломов независимо от показателей МПК.

- Основной целью при ведении пациентов с остеопорозом является профилактика переломов.

- Определение вероятности переломов в течение ближайших 10 лет является важнейшим показателем для решения вопроса о необходимости терапевтического вмешательства.

- Определение вероятности переломов у конкретной пациентки должно основываться на комбинации величины МПК, возраста и наличия других клинических факторов риска.

- Наибольшие финансовые затраты, которые несут органы здравоохранения, при ведении пациентов с остеопорозом, связаны с переломами шейки бедра, но и остальные переломы, наступающие в результате этого заболевания, особенно переломы позвоночника, приводят к значительному росту смертности в долгосрочной перспективе.

- Выбор метода терапии должен основываться на соблюдении баланса ее эффективности, риска и стоимости.

КОЖА, ХРЯЩЕВАЯ ТКАНЬ И ДРУГИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОВИДНЫЕ СТРУКТУРЫ

Кожа, сонная артерия и межпозвоночные диски: корреляция между изменениями в их структуре

- Менопауза оказывает негативный эффект на соединительнотканые структуры дермы кожи, составляющей основу ее толщи. Назначение терапии эстрогенами предупреждает, а в ряде случаев нивелирует эти эффекты.

- Сходные эффекты наблюдаются в медиальных структурах стенки артерий.

- Помимо положительного влияния на кость, в недавних исследованиях на фоне эстрогенов обнаружены благоприятные изменения в межпозвоночных дисках. Менопауза оказывает негативное влияние не только на кости, но и на межпозвоночные диски.

- Дефицит эстрогенов, с одной стороны, и эстрогенная терапия, с другой стороны, по-видимому, приводят к изменениям в матрице соединительной ткани во многих органах и тканях в дополнение к вышеупомянутым структурам.

Суставы и менопауза

- Значительное превалирование остеоартрита многих суставов у женщин, особенно резкое увеличение частоты этого заболевания после наступления менопаузы указывают на вовлечение женских половых гормонов в поддержание гомеостаза суставных хрящей.

- При назначении женщинам в постменопаузе левормелоксифена экскреция с мочой С-телопептида типа II, являющегося биомаркером обменных процессов в хрящевой ткани, снижалась примерно на 50%. Таким образом, уровень этого показателя возвращался к значениям, характерным для пременопаузы. Активность костной резорбции также приблизительно соответствовала таковой у женщин в пременопаузе

- Своевременное назначение эстрогенов/селективных эстроген-рецепторных модуляторов (СЭРМ) эффективно предупреждает потерю кости и хряща, связанную с наступлением менопаузы, с помощью прямых и опосредованных механизмов.

Влияние золендроновой кислоты на клинические переломы и смертность в результате переломов шейки бедра

Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture

K.W. Lyles, C.S. Colon-Emeric,
J.S. Magaziner et al.

N Engl J Med 2007;357

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Смертность после переломов шейки бедра возрастает, поэтому необходимо разрабатывать стратегии, направленные на улучшение исходов у таких пациентов.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. В рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании приняло участие 1065 пациентов, случайным образом отобранных для получения золендроновой кислоты ежегодно внутривенно в дозе 5 мг, и 1062 пациента составили группу плацебо.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень любых новых клинических переломов на фоне золендроновой кислоты составил 8,6%, а в группе пациентов, получавших плацебо, — 13,9%, т. е. при применении золендроновой кислоты наблюдалось снижение риска переломов на 35% ($P=0,001$); в исследуемых группах уровень новых клинических переломов позвоночника составил 1,7% и 3,8% ($P=0,02$),

а переломов других костей — 7,6% и 10,7% ($P=0,03$), соответственно. При проведении анализа безопасности терапии 101 из 1054 пациентов (9,6%) в группе пациентов, получавших терапию и 141 из 1057 пациентов в группе плацебо (13,3%) умерли по разным причинам, таким образом, среди пациентов, получавших золендроновую кислоту, смертность была ниже на 28% ($P=0,01$). Наиболее частыми побочными эффектами при применении золендроновой кислоты были повышение температуры тела, миалгия и боли в костях. Не было отмечено ни одного случая остеонекроза челюстной кости и неблагоприятного влияния на восстановление костной ткани после перелома. Частота неблагоприятных эффектов со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, включая фибрилляцию предсердий и инсульт, была сходной в обеих группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Назначение золендроновой кислоты внутривенно один раз в год при наблюдении за пациентами течение 90 дней в случае малотравматичных переломов шейки бедра коррелировало со снижением частоты новых клинических переломов и повышало показатель выживаемости.

Новые данные, касающиеся клеточных механизмов прямых и опосредованных эффектов эстрогенов на суставной хрящ

An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage

L. B. Tanko, B.-C. Sondergaard,
S. Oestergaard et al.

Climacteric 2008;1:4—16

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Рассмотреть клеточные механизмы, которые, как полагают, участвуют в осуществлении прямых и опосредованных эффектов эстрогенов на суставной хрящ, выделить остающиеся клинические вопросы, которые необходимо разъяснить перед широким использованием выгодных эффектов эстрогенов в качестве профилактического средства развития остеоартритов у женщин в ранней постменопаузе.

ДИЗАЙН. Обсуждение результатов оригинальных исследований и обзоров, внесенных в базу данных Pubmed (1980—2007 гг).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях обнаружены рецепторы к эстрогенам в хондроцитах суставов. Исследования, выполненные на молекулярном уровне показали, что эстрогены осуществляют геномные и быстрые негеномные эффекты на различные типы клеток, включая хондроциты, при этом последние эффекты проявляются только у женщин. Помимо прямых эффектов эстрогены оказывают влияние на гомеостаз суставного хряща, модулируя экс-

прессию/образование важнейших веществ, таких как различные факторы роста, воспалительные цитокины, матриксная металлопротеиназа и реактивные молекулы кислорода. Кроме того, результаты исследований *in vivo* свидетельствуют о подавлении обменных процессов в субхондральной кости, что является одним из важных механизмов, благодаря которыми эстрогены (и антирезорбтивные средства в целом) оказывают защитное воздействие в отношении процессов разрушения суставов. Опубликованные к настоящему времени результаты исследований, выполненных на клеточном, молекулярном уровне и *in vivo* свидетельствуют о том, что эффекты эстрогенов на хрящевую ткань зависят от используемой дозы, пути введения, времени начала и от типа терапии (монотерапия эстрогенами или в комбинации с прогестинами).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Рассмотренные прямые и косвенные эффекты эстрогенов на суставной хрящ еще раз подтверждают существующее мнение, что терапия эстрогенами поддерживает «здоровье» не только костной, но и хрящевой ткани у женщин в постменопаузе. Необходимо проведение дальнейших исследований у женщин в постменопаузе для разъяснения некоторых вопросов, а именно, возможно ли повышение эффективности терапии при использовании других форм эстрогенов, других прогестинов, и как на нее влияет время начала лечения в пери- или в ранней постменопаузе.

Взаимосвязь между болями и ограничением подвижности в суставах и менопаузального статуса женщин: лонгитудинальное исследование

The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study

C. E. Szoeki, F. M. Cicuttinfi
J. R. Guthrie и L. Dennerstein

Climacteric 2008; 11:55—62

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. *Часть I:* определить факторы, связанные с симптомами со стороны суставов, у женщин в переходном периоде. *Часть II:* исследовать взаимосвязь между жалобами пациенток на боли в суставах и подтвержденными рентгенологически остеоартритами у женщин в постменопаузе.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. *Часть I:* В популяционном проспективном исследовании, начатом в г. Мельбурн, Австралия в 1991 году (The Melbourne Women's Mid-life Health Project), приняли участие 438 женщин в возрасте 45—55 лет с наличием менструальных циклов перед началом наблюдения; ежегодно проводился опрос этих женщин в течение более чем 8 лет. Уровень приверженности женщин участию в исследовании составил 88% (n=387). *Часть II:* После 12 лет наблюдения 257 из них (57% женщин) прошли обследование и 224 из них согласились подвергнуться рентгенологическому исследованию кистей рук и коленных суставов.

МЕТОДЫ. *Часть I:* Производился ежегодный забор крови натощак, измерение физических параметров и заполнялась анкета, включающая вопросы о наличии болей и ограничения подвижности в суставах за предыдущие 2 недели. Если такие симптомы имелись, подсчитывался специальный показатель, величина которого зависела от частоты и тяжести этих проявлений. Проведен статистический анализ получены данные

с использованием регрессионной модели временного ряда со случайными эффектами. *Часть II:* Рентгенологические исследования с целью диагностики остеоартрита производились двумя исследователями, которые не знали о результатах анкетного опроса, с использованием надежной шкалы измерения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. *Часть I:* «Боли и ограничение подвижности в суставах» были достаточно распространенными симптомами и частота таких жалоб возрастала в течение всего лонгитудинального исследования. Переменные величины, которые четко коррелировали с жалобами на постоянные боли и ограниченную подвижность в суставах, включали: высокий индекс массы тела (ИМТ) ($p<0,001$), высокий уровень депрессии ($p<0,01$), отсутствие работы ($p<0,001$) и период менопаузального перехода ($p<0,05$). Тяжесть и высокая частота этих симптомов также коррелировали с повышением ИМТ ($p<0,01$), безработицей ($p<0,05$) и выраженной депрессией ($p<0,005$). *Часть II:* Взаимосвязь между подтвержденным рентгенологически остеоартритом и жалобами со стороны суставов почти достигала статистической значимости ($p=0,06$). Объективно подтвержденный остеоартрит коленного сустава в большей мере коррелировал с симптомами ($p=0,008$), чем остеоартрит кистей рук ($p=0,2$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Менопаузальный статус женщин, высокий ИМТ, не занятость и угнетенное настроение коррелировали с постоянными болями и ограниченной подвижностью в суставах. Боли и нарушение подвижности в суставах, являющиеся характерными для женщин в постменопаузе симптомами, не обязательно являются следствием рентгенологически подтвержденного остеоартрита.

Половые гормоны и репарация кожи: разнонаправленное действие эстрогенов и андрогенов

Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens

Gillver S. C., Ashcroft G. S.

Climacteric 2007;10:276—88

РЕФЕРАТ. Восстановление повреждений кожи требует координированной активности разнообразных типов клеток, участвующих во множестве совпадающих по времени процессов. Во многих исследованиях изучались половые различия процессов заживления кожных повреждений. Как у пожилых мужчин, так и у женщин накопление коллагена VII типа в ответ на повреждение снижается, а уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), наоборот, повышается. Однако имеются половые различия профилей нейтрофилов и Т-клеток, регенерация эластической ткани у женщин происходит более успешно, чем у мужчин. Кроме того, исследования нейронной сети показали, что мужской пол является фактором риска нарушения заживления хронических венозных язв нижних конечностей, характеризующихся не завершившимся воспалением и чрезмерной протеолитической активностью. В связи с этим, было высказано предположение, что эндогенные половые стероиды могут влиять на ответную реакцию кожи при остром повреждении. Это было подтверждено результатами нескольких клинических исследований

установивших, что эстрогены являются эндогенными стимуляторами процессов заживления кожных повреждений.

В пожилом возрасте увеличивается частота состояний, связанных с хроническими процессами заживления ран, таких как диабетическая язва или язвы вследствие венозной недостаточности. При этом для пожилых лиц характерны нарушения заживления острых раневых процессов: замедленная регенерация, усиление местного воспаления и избыточная протеолитическая активность. У женщин наступление менопаузы четко коррелирует со снижением эффективности кожных репаративных механизмов, в связи с чем, изучалось возможное влияние заместительной гормональной терапии на процессы заживления ран. При системном или местном назначении 17 β -эстрадиола женщинам в постменопаузе отмечено восстановление основных дефектов процессов заживления. Напротив, андрогенные препараты замедляют заживление и препятствуют накоплению структурных белков, участвующих в восстановлении повреждений дермы.

В настоящее время проводятся исследования, направленные на выявление конечных эффектов эстрогенов на отдельные медиаторы, участвующие в процессах заживления ран, с целью разработки мероприятий для улучшения репаративных механизмов у лиц пожилого возраста.

Ж

О

Ж

а