

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

Позиции Международных обществ по менопаузе

Метаболический синдром в менопаузе

Сердечно-сосудистые заболевания

Остеопороз

Рефераты подготовлены по материалам следующих изданий:
BMJ, Cerebrovasc Dis, Climacteric, J Clin Endocrinol & Metab, Maturitas

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление	МПА - медроксипрогестерона ацетат
АПФ - ангиотензин-превращающий фермент	МР – минералокортикоидные рецепторы
ГТ – гормональная терапия	МС - метаболический синдром
ВТЭ – венозная тромбоземболия	ОТ/ОБ - окружность талии/окружность бедер
ЕЕ – этинилэстрадиол	ПР - прогестероновые рецепторы
Е2 - эстрадиол	РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ИБС - ишемическая болезнь сердца	РКИ - рандомизированные клинические исследования
ИМТ- индекс массы тела	СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа
ИПФР-1 -инсулиноподобный фактор роста-1	СПКЯ - синдром поликистозных яичников
КЭЭ - конъюгированные эквинные эстрогены	ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ЛЖ - левый желудочек	ТИМ сонных артерий – толщина интимы-медии сонных артерий
ЛПВП- ХС – липопротеины высокой плотности холестерин	ЭКГ – электрокардиограмма
ЛПНП – ХС - липопротеины низкой плотности холестерин	

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

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В. П. Сметник

Президент Российской ассоциации по менопаузе, профессор, заслуженный деятель науки

Этот номер нашего журнала мы решили посвятить развитию избыточного веса/ожирения у женщин в переходный период и в постменопаузе, способствующего появлению многих серьезных проблем со здоровьем, а также важности использования современных неинвазивных методов обследования, позволяющих выявить сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности, атеросклеротическое поражение сосудов, на ранней субклинической стадии. Наряду с закономерными процессами старения, наступление менопаузы и потеря «защитного» влияния половых гормонов оказывает дополнительное, негативное воздействие и способствует увеличению риска сердечно-сосудистой патологии, вследствие развития метаболических и сосудистых изменений, появления или проявления латентных факторов риска ССЗ.

Материалы по ожирению мы предваряем рекомендациями Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS), посвященными этому важнейшему вопросу. Опубликование этого документа в 2010 г. еще раз свидетельствует о том, что глобальная эпидемия ожирения - одна из самых важных проблем нашего времени и решение ее требует многогранного подхода, осуществляемого на многих уровнях, в том числе, с участием гинекологов. Известно, что ожирение представляет значительную угрозу эмоциональному и физическому самочувствию женщины на протяжении всей ее жизни, однако, существуют три критических

периода – это пубертатный период, беременность и менопауза. Прежде всего, ожирение способствует развитию инсулинорезистентности, лежащей в основе метаболического синдрома и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), гестационного диабета, преддиабета и сахарного диабета 2 типа. Крупные проспективные когортные исследования свидетельствуют о наличии нелинейной взаимосвязи между величиной индекса массы тела (ИМТ) и общей/сердечно-сосудистой смертностью, особенно вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта.

Проблема повышения веса нередко особенно остро встает в переходный период, сопровождающийся появлением классических симптомов и признаков эстрогенного дефицита, побуждающих женщин обращаться за врачебной помощью. Это предоставляет гинекологу идеальную возможность обсудить с женщиной профиль разнообразных рисков для здоровья, связанных с избыточным весом/ожирением, включающих дислипидемию, гипертензию, нарушение углеводного обмена, холелитиаз, некоторые формы рака, гастроэзофагальный рефлюкс, обструктивное апноэ во сне, дегенеративные заболевания суставов и др., и дать необходимые рекомендации по изменению стиля жизни. Появление в переходный период избыточного веса/ожирения вносит значительный вклад в снижение самооценки и качества жизни женщины, приобретающего все большую значимость в рамках современной, так называемой «антивозрастной» медицины.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), особенно ИБС, являются основной причиной смертности не только мужчин, но и женщин. Поскольку многие врачи и пациентки продолжают считать эти заболевания приори-

тетными для мужчин, до настоящего времени вопросам сердечно-сосудистого риска у женщин в переходный период, когда подверженность развитию ССЗ значительно возрастает, не придается должного значения. Врачи не принимают во внимание специфические риски ССЗ, характерные для женщин, такие как СПКЯ, преэклампсия в анамнезе, ранняя/преждевременная менопауза. Женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента констатации уже развившегося ССЗ и не получают необходимых рекомендаций по своевременной профилактике этих нарушений. У многих женщин в переходный период выявляется гипертензия, которой не уделяется должного внимания, как правило, у них не достигается оптимальный уровень артериального давления. В данном номере журнала мы представляем обзор имеющихся к настоящему времени данных о гендерных различиях распространенности гипертензии и механизмах ее развития у женщин в момент гормональной перестройки, в частности, о роли прогестерона и альдостерона (E. Vosschitsch et al. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. *Climacteric* 2010;13:307–313).

Недавно опубликованы данные Women's Health Across the Nation Heart Study, свидетельствующие о том, что приливы являются маркером неблагоприятных сосудистых изменений у женщин от 45 до 58 лет, поскольку при наличии выраженных приливов отмечалось снижение вазодилатации, вызванной кровотоком, и более значительные показатели кальцификации коронарных сосудов (Thurston RC et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118:1234–1240). Женщины, предъявляющие жалобы на приливы, демонстрировали статистически значимо более высокие уровни систолического артериального давления не только в дневные часы, но и при суточном мониторинговании этого показателя

(Gerber LM et al. Hot flushes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007;14:308–315). В статье G.C. Gast и соавт., представленной в данном номере нашего журнала (Gast GC et al. Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women. *Maturitas* 2010;66:285–290), женщины с менопаузальными вазомоторными симптомами также характеризовались менее благоприятным профилем сердечно-сосудистого риска.

В последние годы интенсивно разрабатывались методы неинвазивной оценки атеросклеротического поражения артерий, к которым, относится ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, позволяющее визуализировать латентно протекающие атеросклеротические поражения этих сосудов. В крупном популяционном исследовании Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) в течение более чем 6-летнего наблюдения за пациентами охарактеризованы распространенность, гендерные различия и прогностическая ценность атеросклеротического поражения сонных артерий в отношении ишемического инсульта и ИБС. Вероятность инсульта у женщин с ТИМ ≥ 1 мм превосходила этот показатель у участниц с ТИМ ≤ 6 мм в 8,5 раз (у мужчин аналогичное сопоставление свидетельствовало об увеличении риска инсульта в 3,6 раза) (Chambless LE et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: ARIC study. *Am J Epidemiol* 2000;151:478–87). Результаты многих популяционных исследований подтвердили важное значение, выявленного при УЗИ повышения ТИМ сонных артерий как значимого маркера неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, в том числе высокой вероятности вовлечения коронарных артерий (Ogata T et al. Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2005;24:469–74).

В этой связи большой интерес представляют интересные данные, полученные в ходе лонгитудинального рандомизированного двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT), где изучалась корреляция между изменениями концентрации половых гормонов (общего и свободного эстрадиола/тестостерона и половые стероиды связывающего глобулина (ГСПС) на фоне трансдермальной формы эстрадиола и прогрессированием субклинического атеросклероза у женщин в постменопаузе. Согласно полученным результатам, несмотря на повышение в сыворотке свободного эстрадиола на фоне эстрогенной терапии, женщины, у которых оставались неизменными уровни ГСПС и свободного тестостерона, характеризовались наибольшим прогрессированием ТИМ сонной артерии (Karim R et al. Relationship between serum levels of sex hormones and progression of subclinical atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):131-8). Возможно, эти результаты могут частично объяснить, почему у отдельных женщин экзогенные эстрогены существенно снижают прогрессирование атеросклероза, в то время как у других участниц клинических исследований эти благоприятные эффекты менее выражены.

Еще один маркер нарушения функции сердца определяли F. Angelia и соавт. (F. Angelia et al. *Electrocardiographic abnormalities of left ventricular repolarization: Prognostic implications in hypertensive postmenopausal women*) в своем исследовании, представленном в данном номере нашего журнала. Авторы убедительно показали, что электрокардиографические нарушения реполяризации левого желудочка (нарушение сегмента ST-T) имеют прогностическую ценность в постменопаузе при наличии гипертензии и позволяют выявить женщин с повышенным риском ССЗ и общей смертности. Особую значимость для определения сердечно-сосудистого риска у

менопаузальных женщин имеют неинвазивные методы, позволяющие косвенно судить о функции эндотелия. Известно, что у пациентов с атеросклерозом снижается периферическая артериальная эндотелий-зависимая, связанная с кровотоком реактивная гиперемия. Мы с нетерпением ждем результатов рандомизированного двойного-слепого исследования Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), поскольку целью его проведения является подтверждение гипотезы, согласно которой гормональная терапия, начатая в ранней постменопаузе, снижает развитие и прогрессирование атеросклероза. В ходе этого испытания изучаются многие общеизвестные факторы риска, в том числе, связанная с кровотоком реактивная гиперемия с помощью пальцевой тонометрии и определения реактивного гиперемического индекса (Mulvagh S L et al. *Endothelial function and cardiovascular risk stratification in menopausal women. Climacteric* 2010;13:45-54). Авторы показали, что использование пальцевой тонометрии, являющейся суррогатным маркером эндотелиальной функции, может быть полезным методом для определения сердечно-сосудистого риска у женщин в ранней постменопаузе без признаков ССЗ.

Надеемся, что приведенные в данном номере журнала новейшие данные о роли ожирения, как важного фактора ССЗ у женщин, а также о широких возможностях некоторых неинвазивных методов диагностики для выявления этих заболеваний на доклинической стадии, будут способствовать улучшению диагностики, лечения и профилактики ССЗ у Ваших пациенток. ССЗ традиционно считались мужским заболеванием, а на самом деле, представляют и для женщин значительную угрозу. Менопауза дает гинекологу идеальную возможность обсудить с пациенткой профиль ее рисков, провести дополнительное обследование по выявлению метаболических и сосудистых нарушений и выработать программу сохранения ее здоровья на долгую перспективу.

ПОЗИЦИЯ EMAS: Ведение женщин с ожирением в постменопаузе

EMAS POSITION STATEMENT: Managing obese postmenopausal women

*I. Lambrinoudaki, M. Brincat,
 T. Erel, M. Gambacciani, M.H.
 Moen, K. Schenck-Gustafsson,
 F. Tremollieres, S. Vujovic,
 M. Rees,
 S. Rozenberg Maturitas
 2010;66: 323–326*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ: Ожирение представляет значительную проблему здравоохранения, поскольку лица, страдающие ожирением, составляют приблизительно 20 % от взрослого населения во всем мире. Период постменопаузы у женщин связан с более высокой распространенностью ожирения: 44 % женщин в постменопаузе имеют избыточный вес, среди которых 23 % страдают ожирением. Ожирение часто сочетается с другими заболеваниями, к самым важным из которых относятся сахарный диабет, дислипидемия и гипертензия. Кроме того, ожирение повышает риск гинекологического рака, сердечно-сосудистых заболеваний, венозной тромбоземболии, остеоартрита и хронических болей в пояснице.

ЦЕЛЬ: Разработать позицию по ведению женщин в постменопаузе с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Литературный обзор и консенсус на основе мнений экспертов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ: У женщин с ожирением, нуждающихся в гормональной терапии, следует провести оценку индивидуальных исходных рисков развития рака молочных желез, сердечно-сосудистых забо-

леваний и венозной тромбоземболии. Необходимо взвесить эти риски против ожидаемой пользы терапии в отношении купирования вазомоторных симптомов, улучшения качества жизни и профилактики остеопороза. Следует использовать минимальную, эффективную дозу эстрогенов (0.3-0.4 мг конъюгированных эквинных эстрогенов (КЭЭ) или 0.5-1 мг эстрадиола перорально или 25-50 мкг эстрадиола трансдермально в день). Что касается прогестагенов, имеются результаты наблюдательных исследований, продемонстрировавших, что микронизированный прогестерон и дидрогестерон могут обладать лучшим профилем риска относительно рака молочной железы, но пока не существует данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по этому вопросу. Нет также данных РКИ по сравнению различных прогестагенов в отношении риска ВТЭ. Однако имеются данные наблюдательных исследований, показавшие, что микронизированный прогестерон или производные прегнана могут быть связаны с более низким риском ВТЭ у женщин в постменопаузе, получающих гормональную терапию (ГТ), по сравнению с непрегнановыми производными. Целесообразность использования трансдермальной ГТ у женщин с ожирением определяется тем, что этот путь введения связан с меньшим риском венозной тромбоземболии по сравнению с пероральным путем.

1. ВВЕДЕНИЕ

Ожирение - важная проблема здравоохранения, особенно в западных странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всем мире имеется 1 миллиард взрослых лиц с избыточным весом, среди которых 300 миллионов людей страдают ожирением (1).

Распространенность ожирения у женщин в постменопаузе выше по сравнению с женщинами в пременопаузе (2). Факторы, способствующие увеличению веса в этот период: возраст, связанный с более низкой скоростью обменных процессов в покое, более низким расходом энергии вследствие сидячего образа жизни и повышение количества потребляемых калорий. Менопаузальный переход сам по себе также связан с повышением веса, особенно в области туловища, что приводит к формированию центрального ожирения (3). В целом женщины в постменопаузе с ожирением отличаются от популяции постменопаузальных женщин наличием, главным образом, следующих проблем:

1) Приливы и менопаузальные симптомы чаще отмечаются у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальным индексом массы тела (ИМТ). В исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) показатель отношения шансов для приливов составил 1.27 для каждого стандартного отклонения повышения количества жира в процентном отношении (4). Женщины, которые набирают вес во время менопаузального перехода, более склонны к развитию менопаузальных симптомов (5).

2) Для женщин в постменопаузе с ожирением характерно повышение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно результатам Исследования Здоровья Медсестер (Nurses' Health Study), •••••••• •••••••• •••••••• связано с 30%-ым увеличением частоты ИБС у женщин, независимо от других факторов риска этого заболевания, таких как возраст, курение, низкая физическая активность, потребление алкоголя или неблагоприятная наследственность по ИБС (6, 7).

3) Существует линейное повышение риска инсульта параллельно увеличению ИМТ независимо от пола и расы (8). Данные Исследования Здоровья Медсестер показали, что у женщин с ИМТ > 32 •••••••• относительный риск развития ишемического инсульта составляет 2.37. Кроме того, у женщин, которые набирают 10-20 кг в течение взрослой жизни, существует 69%-ое увеличение риска ишемического инсульта (9).

4) Ожирение связано с повышением риска венозной тромбоземболии (ВТЭ). ВТЭ редко

встречается в пременопаузе и в ранней постменопаузе, однако риск повышается с увеличением возраста, ИМТ и при наличии протромботических мутаций (фактора V-Лейдена и протромбина G20210A). У женщин с ожирением, получавших плацебо в ходе исследования Инициатива во имя Здоровья Женщин (Women's Health Initiative (WHI), увеличение риска развития ВТЭ составило 2.9 по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ (10).

5) У женщин с ожирением в постменопаузе отмечается повышение риска развития рака молочных желез. Относительный риск рака молочной железы, связанный с наличием ожирения, колеблется от 1.26 до 2.52. Согласно мета-анализа данных 2.5 миллиона женщин, повышение ИМТ на 5 кг/м² связано с 12%-ым увеличением частоты рака молочной железы (11). Возможные объяснения этого факта включают более высокие уровни эндогенных эстрогенов вследствие ароматизации в жировой ткани андрогенных предшественников, образующихся в надпочечниках и яичниках, и митогенной активности инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), связанной с развитием инсулинорезистентности. Независимо от величины абсолютной массы тела, ее повышение в возрасте между 30 и 40 годами и особенно в перименопаузе, по-видимому, характеризуется дополнительным повышением риска рака молочных желез (11, 12).

Цель разработки этого документа состояла в том, чтобы предоставить на основе объективных данных рекомендации, касающиеся ведения женщин в постменопаузе с ожирением.

2. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ГТ)

ГТ - самая эффективная терапия менопаузальных симптомов и мочеполовой атрофии. В целом ГТ безопасна у молодых женщин в ранней постменопаузе, поскольку ожидаемая польза обычно перевешивает все возможные риски. Что касается ИБС, увеличивается число доказательных данных, свидетельствующих о том, что ГТ, начатая в первые десять лет постменопаузы, оказывает кардиозащитное влияние, однако у женщин более старшего возраста, уже имеющих нарушения сосудов, протромботиче-

ские и провоспалительные эффекты эстрогенов могут преобладать и способствовать повышению частоты событий, связанных с ИБС (13). Существует низкий, но значимый риск повышения риска инсульта на фоне пероральной ГТ в любом возрасте, но абсолютный риск этого события крайне низок у молодых женщин (14, 15). Риск ВТЭ при использовании пероральной ГТ в 2-3 раза выше по сравнению с лицами, не получающими эту терапию (16). Риск рака молочной железы может повышаться после 3-5 лет использования ГТ и затем возрастать по мере увеличения продолжительности комбинированного эстроген/прогестагенного режима терапии (17). Однако риски могут быть снижены при внимательном обследовании каждой женщины и отборе пациенток с низким исходным риском. Кроме того, режим ГТ должен быть индивидуализирован и основан на рисках конкретной женщины с учетом типа эстрогена и прогестагена, дозы (более молодым женщинам обычно требуются более высокие дозы для купирования менопаузальных симптомов), пути введения и продолжительности терапии. Нельзя препятствовать получению ГТ женщинами в постменопаузе с ожирением, так как это лечение является высокоэффективным, однако следует уделить особое внимание их обследованию перед началом терапии, выбору режима ГТ и последующему наблюдению.

Обследование перед началом лечения

Если врач рассматривает вопрос, может ли женщина с ожирением получать ГТ, он должен прежде всего оценить наличие показаний (купирование вазомоторных симптомов, профилактика остеопороза) и риски (рак молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, ВТЭ).

Факторы риска рака молочной железы включают наследственные генные мутации BRCA1/2, семейный анамнез рака молочной железы, личный анамнез некоторых доброкачественных заболеваний молочной железы, ежедневное потребление алкоголя, использование ГТ в предшествующий период, поздние первые роды, отсутствие родов, ранний возраст менархе, поздняя менопауза и высокая маммографическая плотность. Проведение маммографии перед

началом ГТ является обязательным условием в соответствии с национальными рекомендациями. Нужно отметить, что, хотя у женщин в постменопаузе исходно повышен риск рака молочной железы, возможно, ГТ не способствует его дальнейшему увеличению. Увеличение риска, вероятно, будет более очевидным у худых женщин в постменопаузе при длительном использовании ГТ (18).

Помимо ожирения, к традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относятся возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия (высокий уровень ЛПНП-холестерина и триглицеридов, низкий уровень ЛПВП-холестерина). К факторам риска для ИБС, выявленным в различных исследованиях, также относятся: С - реактивный белок, липопротеин (а), гомоцистеин, число лейкоцитов, уровень глюкозы в крови натощак, показатель кальцификации коронарных артерий, толщина интимы/медии сонной артерии и парадонтоз (19). Дополнительные факторы риска инсульта включают фибрилляцию предсердий и гипертрофию стенки левого желудочка. Нужно отметить, что гипертензия, гипертриглицеридемия и низкий уровень ЛПВП-холестерина - более мощные факторы риска сердечно-сосудистых событий у женщин по сравнению с мужчинами (1, 20). У женщин с ожирением чаще отмечается комбинация нескольких факторов риска (21). Таким образом, следует избегать ГТ у женщин со значительным увеличением исходного риска ССЗ. Например, у пациентки 56 лет, которая курит, страдает ожирением и сахарным диабетом, имеет уровень систолического давления 150 мм рт.ст., получает антигипертензивную терапию, 10-летний показатель риска для любого случая ССЗ составляет > 30 % согласно Фремингемской шкале (Framingham score), поэтому ей не следует назначать ГТ (22). С другой стороны, 56-летняя женщина с ожирением, но некурящая, не имеющая диабета с уровнем систолического давления 110 мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии, характеризуется 10-летним риском для любого случая ССЗ ≤ 5 %, поэтому может быть кандидатом для назначения ЗГТ (22).

Неблагоприятный семейный анамнез по ВТЭ или личный анамнез ВТЭ после родов или приема комбинированных оральных контрацептивов - существенные факторы риска для будущих событий. Проведение рутинного тестирования на тромбофилические мутации не рекомендуется. Однако, принимая во внимание повышение риска ВТЭ у женщин с ожирением, возможно, могло быть полезным тестирование на наличие мутаций V-Лейдена и протромбина G20210A в этой популяции, хотя этот вопрос продолжает обсуждаться. Носительницам этих мутаций, особенно фактора-V Лейдена, не рекомендуется назначение пероральных форм ГТ, поскольку риск ВТЭ, связанный с приемом гормонов повышается у этих женщин в 6.7 раза (10, 16).

Выбор режима ГТ

1. Эстрогены

Пока не проводились исследования случай-контроль или наблюдательные испытания, в которых сравнивались бы эффекты эстрадиола и КЭЭ, таким образом, никакие рекомендации не могут быть сделаны относительно преимуществ одного препарата по отношению к другому. Необходимо использовать самую низкую эффективную дозу, начиная с 0.5-1 мг для перорального эстрадиола или 0.3-0.4 мг для пероральных КЭЭ или 25-50 μ г для трансдермального эстрадиола ежедневно. Согласно данным ряда наблюдательных исследований, снижение дозы эстрогена может оказать меньшее влияние на маммографическую плотность (23, 24), риск инсульта (25) и ВТЭ (26).

2. Прогестагены

Нет данных РКИ по сравнению влияния различных прогестагенов в отношении риска рака молочных желез и ВТЭ. Получены результаты наблюдательных исследований, согласно которым микронизированный прогестерон или производные прегнана могут быть связаны с более низким риском ВТЭ у женщин в постменопаузе, получающих ГТ, по сравнению с данными на фоне непрегнановых производных (27, 28). Так как у пациенток с ожирением исходно повышен риск рака молочных желез, результаты наблюдательного исследования французской когорты E3N, показавшие,

что добавление микронизированного прогестерона или дидрогестерона к эстрогену, вероятно, связано с меньшим повышением риска рака молочной железы по сравнению с другим синтетическими прогестагенами, могут служить объяснением их преимущественного назначения у таких женщин (29, 30).

3. Путь введения препарата

Путь введения ГТ, по-видимому, не оказывает влияния на риск рака молочной железы, связанный с ее использованием. Кроме того, пока нет данных РКИ в отношении преимуществ трансдермальных эстрогенов в отношении риска ВТЭ. Тем не менее, накапливается число данных, свидетельствующих о том, что трансдермальные эстрогены, возможно, не повышают риск ВТЭ в отличие от пероральных эстрогенов. В исследовании ESTHER относительный риск ВТЭ - 0.9 для трансдермальных эстрогенов, по сравнению со значимым риском - 4.2 на фоне пероральных эстрогенов (27). Согласно данным недавно проведенного мета-анализа результатов наблюдательных исследований не выявлено увеличения риска ВТЭ при применении трансдермальных эстрогенов ($OR = 1.2$), в отличие от объединенных данных, полученных у женщин на фоне пероральных эстрогенов ($OR = 2.5$) (16). В когорте участниц исследования E3N, получавших трансдермальные эстрогены, также не было выявлено повышения тромботического риска ($OR = 1.1$) в отличие от пользователей пероральных эстрогенов ($OR = 1.7$) (28).

У женщин с избыточным весом и ожирением, получавших ГТ в ходе WHI, показатель отношения шансов венозного тромбоза составил 3.8 и 5.6, соответственно, по сравнению с лицами с нормальным ИМТ, не получавшими эту терапию (10). В той ветви исследования WHI, где женщины получали монотерапию эстрогенами отношение шансов для венозного тромбоза составило 2.7 и 4.3 для женщин с избыточным весом и ожирением, соответственно (31). Однако, у женщин с ожирением в исследовании ESTHER, получавших трансдермальную ГТ, не было выявлено увеличения риска тромбоза по сравнению с пациентками с ожирением, не использующими этой терапии (32). Хотя данные РКИ отсутствуют, по-видимому,

трансдермальная ЗГТ должна быть терапией первого выбора для женщин с ожирением в постменопаузе.

4. Продолжительность лечения

Продолжительность лечения должна обсуждаться на индивидуальной основе в ходе оценки баланса риска остеопороза, персистирования менопаузальных симптомов и снижения качества жизни после попытки постепенного снижения дозы или прекращения приема ГТ против риска рака молочной железы, ВТЭ и инсульта.

5. Тиболон

Тиболон эффективен для лечения менопаузальных симптомов. Препарат сохраняет массу кости и уменьшает риск позвоночных и непозвоночных переломов, особенно у пациенток, уже имевших позвоночный перелом. Он также может уменьшить риск инвазивного рака молочной железы и рака кишечника, но при этом значимо не снижает риск перелома бедра и повышает риск инсульта (33). Нет никаких определенных данных относительно использования тиболона у женщин с ожирением.

3. НЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Некоторые негормональные препараты используются для лечения приливов и симптомов мочеполовой атрофии. Они включают клонидин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, габапентин и влагалищные увлажнители (34). Не проводилось специальных исследований, в которых изучалось бы воздействие этих веществ или развитие возможных побочных эффектов у женщин с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ожирение представляет серьезное бремя для здоровья, так как характеризуется коморбидностью, включающей артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет и, кроме того, связано с увеличением риска рака молочных желез, ССЗ и

ВТЭ. У женщин с ожирением в постменопаузе, нуждающихся в проведении ГТ, должно быть проведено тщательное обследование и оценен баланс выраженности менопаузальных симптомов и рисков перелома против рисков рака молочной железы, ССЗ и ВТЭ у конкретной пациентки. Хотя, пока недостаточно данных об использовании ГТ у женщин с ожирением, если решение о необходимости назначения этой терапии принято, следует использовать самую низкую эффективную дозу (эстрадиол в дозе 0.5-1 мг перорально или в дозе 25-50 мкг трансдермально) и, возможно, предпочесть трансдермальный путь введения препарата.

Заключительные рекомендации

- Ожирение – серьезная проблема здравоохранения, поскольку лица с избыточным весом составляют приблизительно 20 % от взрослого населения во всем мире.
- Для постменопаузы характерна более высокая распространенность ожирения: избыточный вес выявляется у 44 % женщин, а ожирение – у 23 % женщин.
- Ожирение повышает риск диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, гинекологических раков и рака молочных желез, венозной тромбоэмболии, остеоартрита и хронических болей в пояснице.
- У женщин с ожирением, нуждающихся в гормональной терапии, должна быть проведена оценка исходного риска развития рака молочных желез, сердечно-сосудистых заболеваний и венозной тромбоэмболии.
- Следует использовать самую низкую эффективную дозу эстрогена (КЭЭ в дозе 0.3-0.4 мг или эстрадиол в дозе 0.5-1 мг перорально или 25-50 мкг трансдермально в день).
- Трансдермальная ГТ может быть предпочтительна, поскольку существуют данные, что при использовании этого пути введения меньше риск венозной тромбоэмболии по сравнению с пероральной терапией.

Полный вариант данного документа с литературными ссылками размещен на сайте Ассоциации гинекологов-эндокринологов (gyn-endo.ru)

Предиктором повышения веса после его потери на фоне диеты является исходно повышенный уровень лептина и более низкая концентрация грелина в плазме

Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels

*Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I et al.
J Clin Endocrinol Metab
2010;95(11):5037-5044*

ЦЕЛЬ: Связанные с регуляцией аппетита гормоны могут играть важную роль в восстановлении прежнего веса после терапии ожирения. Целью исследования явилось изучение потенциальной роли уровней грелина, лептина и инсулина в плазме в восстановлении прежнего веса после применения гипокалорийной диеты с лечебной целью.

ДИЗАЙН: Группа добровольных участников с ожирением/избыточным весом (49 женщин и 55 мужчин; 35 ± 7 лет; 30.7 ± 2.4 кг/м²) в течение 8 лет придерживались гипокалорийной диеты (-30% от величины расходуемой энергии) и затем подверглись повторному обследованию через 32 недели после окончания лечения. Исследование таких показателей, как вес и уровни в плазме натошак грелина, лептина и инсулина проводилось до начала лечения, к концу курса 8-недельной терапии и затем через 32 недели после его окончания.

РЕЗУЛЬТАТЫ: После 8 недель применения гипокалорийной диеты среднее снижение веса составило $-5.0 \pm 2.2\%$ ($P < 0.001$). Статистически значимо снизились уровни в плазме

лептина и инсулина, при этом уровни грелина значимо не изменились. В группе участников с повышением веса после окончания лечения более, чем на 10% от потери веса, уровни лептина оказались выше ($P < 0.01$), в то время как уровни грелина - ниже ($P < 0.05$). Никаких отличий не было выявлено в концентрации инсулина. Восстановление веса к 32 неделе после проведенного лечения отрицательно коррелировало с уровнем грелина, а положительная корреляция выявлена с уровнем лептина перед началом лечения и к 8-й неделе терапии. Результаты исследования выявили половые различия, т.к. обнаружено статистически значимая разница среди мужчин для грелина и среди женщин для лептина. Кроме того, снижение уровня грелина после 8-ми недель гипокалорийной диеты четко коррелировало с повышением риска возобновления прежнего веса (отношение шансов = 3.109; $P = 0.008$), в то время как большее снижение лептина (отношение шансов = 0.141; $P = 0.001$) было связано с удержанием достигнутого после лечения веса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Лица с более высокими исходными уровнями лептина и более низким содержанием грелина более склонны возобновлению прежнего веса после его потери. Таким образом, уровни этих гормонов могут использоваться в качестве биомаркеров, являющихся предикторами исходов лечения ожирения.

Пол, менопауза, метаболический синдром, общая и специфическая смертность – когортный анализ исследования Third National Health and Nutrition Examination Survey

Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality—cohort analysis from the Third National Health and Nutrition Examination Survey

Lin JW, Caffrey JL, Chang MH, Lin YS
J Clin Endocrinol & Metab 2010;95(9):4258-4267

ЦЕЛЬ: Целью исследования явилось изучение риска смертности у пациентов с метаболическим синдромом (МС) – участников исследования Third National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III).

ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В ходе исследования проводился анализ случаев смертности 1364 мужчин и 1321 женщины в возрасте ≥ 40 лет с МС, установленным согласно критериям National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Лица, уже использовавшие инсулин, пероральные гипогликемические, антигипертензивные и гиполипидемические средства не включались в исследование.

ОСНОВНЫЕ ИЗУЧАЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ: Проведен анализ смертности от любых причин, сердечно-сосудистой смертности, смертности от заболеваний сердца и не связанной с сердечно-сосудистыми причинами, в ходе последующего наблюдения за участниками исследования NHANES III - NHANES III-linked mortality, продолжавшегося до 31 декабря 2000 г. Для статистического сравнения полученных данных использовали показатель – отношение рисков (ОР) (hazard ratio (HR) – относительный риск, рассчитанный для кривых выживания.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Распространенность МС составила 33% и 29% среди мужчин и женщин, соответственно. У мужчин не было выявлено статистически значимой корреляции между наличием МС и смертностью. Для женщин МС представлял независимый фактор риска для общей смертности [отношение рисков (ОР) 1.84, 95% доверительный интервал (ДИ) 1.29–2.64, $P = 0.001$], для сердечно-сосудистой смертности (ОР 1.96, 95% ДИ 1.21–3.17, $P = 0.007$), смертности от заболеваний сердца (ОР 1.88, 95% ДИ 1.15–3.09, $P = 0.01$) и смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами (ОР 1.80, 95% ДИ 1.13–2.87, $P = 0.01$). Более значимой эта корреляция была для женщин в постменопаузе, а в когорте женщин в пременопаузе статистическая достоверность терялась. Специфические половые различия изучаемого показателя не менялись в зависимости от используемого критерия диагностики МС и в случае включения в анализ данных участников, получавших активное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: За исследуемый период (12 лет) выявлена статистически значимая корреляция между МС и риском смертности, в основном, у женщин в постменопаузе. Эта корреляция не была очевидной у женщин в пременопаузе и у мужчин. Таким образом, пол является важнейшим модулирующим фактором, влияющим на общую смертность и смертность от специфических причин.

КОММЕНТАРИЙ

К статье Lin JW et al. «Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality—cohort analysis from the Third National Health and Nutrition Examination Survey» (J Clin Endocrinol & Metab 2010;95 (9):4258-4267)

R. H. Nachtigall, проф. Медицины Медицинской школы Нью-Йоркского университета (New York University School of Medicine New York, NY)

Полученные в ходе NHANES и представленные в статье Lin и соавт. данные, касающиеся метаболического синдрома (МС), позволяют выдвинуть несколько гипотез для объяснения полученных результатов. Повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и общей смертности у мужчин по сравнению с женщинами того же возраста является общеизвестным фактом. Почему в данной работе не продемонстрировано повышения смертности среди мужчин с МС по сравнению с женщинами в постменопаузе? По-видимому, исключение из исследуемой популяции мужчин, исходно получавших лечение сахарного диабета, гипертензии и гиперлипидемии, привело к тому, что лица с наиболее высоким риском смертности не вошли в когорту мужчин с МС, продемонстрировавших меньший риск. Почему для женщин с МС в пременопаузе не было характерным повышение смертности, связанное с МС, в то время как женщины в постменопаузе продемонстрировали как повышение сердечно-сосудистой, так и общей смертности?

Как известно, диагностические критерии МС включают: увеличение окружности талии > 80 см у женщин и > 90 см у мужчин (основной признак), характеризующее центральный (абдоминальный) тип ожирения, и дополнительные критерии: 1) уровень АД \geq 130/85 мм рт.ст.; 2) уровень липопротеинов высокой плотности холестерина < 1,2 ммоль/л у женщин и < 1,0 ммоль/л у мужчин; 3) уровень липопротеинов низкой плотности холестерина > 3,0 ммоль/л; 4) уровень триглицеридов \geq 1,7 ммоль/л; 5) гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л); 6) нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л (от перевод. Критерии приводятся согласно Российским

рекомендациям (2-й пересмотр) Всероссийского общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6) Приложение 2). Наличие у пациента центрального ожирения и двух из перечисленных выше дополнительных критериев достаточно для постановки диагноза МС. Все эти критерии являются проявлением инсулинорезистентности (ИР). ИР является фактором риска развития микрососудистых нарушений, онкологических заболеваний и повышения сердечно-сосудистой и общей смертности. Эстрогены оказывают профилактический эффект в отношении потери не жировой массы (lean mass) и формирования центрального ожирения, что сопровождается повышением чувствительности к инсулину. В исследовании Инициатива во имя здоровья женщин (Women's Health Initiative (WHI)) было выявлено, что получавшие гормональную терапию женщины имели более низкие уровни инсулина (на 14%) по сравнению с участницами контрольной группы. Потеря благоприятного эстрогенного влияния перемещает женщин в постменопаузе в группу более высокого риска развития ИР и связанного с ней роста смертности. Это согласуется с данными многочисленных наблюдательных исследований, свидетельствующих о повышении выживания женщин, получавших эстрогенную терапию, а также с результатами работ, в которых сохранение яичников при хирургическом вмешательстве «защищало» женщин от развития заболеваний сердца и увеличения общей смертности. Результаты данного исследования еще раз подчеркивают необходимость тщательной оценки баланса пользы и риска гормональной терапии.

ССЫЛКИ:

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. CA Cancer J Clin 2010;60:207-221.
2. Hsai J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Int Med 2006;166

ОЖИРЕНИЕ: Взгляд на общую смертность и рак (Обзор)

OBESITY: Focus on all-cause mortality and cancer (Review)

*B. Teucher, S. Rohrmann,
R. Kaaks
Maturitas 2010;65:112–116*

РЕФЕРАТ

Повышение веса тела является строгим определяющим фактором повышения общей смертности и смертности от рака и, в то же время, оно относится к числу модифицируемых факторов, а значит, оставляет потенциальную возможность для проведения первичной профилактики. Недавно опубликованные данные нанного расширили наши знания о влиянии перераспределения жировой ткани на относительные риски развития отдельных раков и о роли менопаузального статуса в модифицировании относительных рисков у женщин. Однако общая смертность и смертность от рака, связанные с избыточным весом тела, отличаются в отдельных проспективных когортных исследованиях, а мощность выявленной корреляции, особенно в границах избыточного веса, до сих пор остается предметом дискуссии. Распределение жировой массы в целом, методы его измерения и соотношение общего жира к массе тела, свободной от жира, в некоторой степени объясняет различие данных литературы о взаимосвязи ожирения с рисками отдельных заболеваний. Кроме того, степень физической активности является важным фактором, который может оказать потенциальное влияние на окончательные результаты, поскольку снижет риск многих хронических заболеваний независимо от степени ожирения. Обзор данных литературы свидетельствует в пользу необходимости донесения до населения многих преимуществ активного образа жизни, в независимости от возраста и уровня избыточной жировой массы.

Литературные данные свидетельствуют в поддержку следующих заключений:

- Крупные проспективные когортные исследования свидетельствуют о наличии нелинейной взаимосвязи ИМТ с общей и сердечно-сосудистой смертностью, особенно вследствие ишемической болезни сердца и инсульта. Что касается рака, эта корреляция зависит от формы рака.

- Общая смертность возрастает с увеличением окружности талии при разных показателях ИМТ у взрослых лиц молодого и среднего возраста, но эта корреляция несколько ослабляется у пожилых лиц.

- Менопаузальный статус влияет на взаимосвязь между ИМТ и риском рака молочных желез.

- Объединенные данные 57 когортных исследований свидетельствуют о том, что с каждым повышением ИМТ на 5 кг/м² свыше нормальных значений риск общей смертности повышается на 30%, для ССЗ на 40% и для различных форм рака на 10%.

- Что касается отдельных форм рака, вызванных чрезмерным весом тела – он может составлять 40–50% для рака эндометрия и аденокарциномы пищевода, около 20–30% для почек и достигать 20% для рака молочных желез в постменопаузе.

- Повышение физической активности снижает риск развития многих хронических заболеваний и общую смертность, независимо от степени избыточного веса. Снижение относительного риска развития рака кишечника, эндометрия и постменопаузального рака молочных желез у активных лиц может составить 20–40% по сравнению с лицами с низкой физической активностью.

Пути инкретина как новая терапевтическая цель для лечения ожирения

The incretin pathway as a new therapeutic target for obesity

*Th.M. Barber, H. Begbie, J. Levy
Maturitas 2010;67: 197–202*

Глобальная эпидемия ожирения, стимулируемая окружающей средой, способствующей росту избыточного веса, а также профилактика и лечение ожирения, являются одними из самых важных проблем здравоохранения нашего времени. Хотя развитие ожирения, в основном, связано с генетическими факторами, величина индекса массы тела (ИМТ) также в большой степени зависит от внешних (преимущественно диетических) факторов. Хотя бариатрическая хирургия часто приводит к потере веса, ее высокая стоимость является препятствием для широкого распространения этого метода лечения. Имеющиеся на данный момент медикаментозные средства для лечения ограничены, недавно из пользования были исключены такие препараты как Римонабант (Rimonabant) и Сибутрамин (Sibutramin), что еще больше увеличило потребность в дальнейшем развитии новых медикаментов, используемых с целью потери веса.

В этой обзорной статье авторы сосредоточили свое внимание на развитии новых методов лечения ожирения, в частности, использовании так называемых «инкретиновых гормонов». Выделение инкретиновых гормонов, а именно, глюкагон-подобного белка-1 (Glucagon like peptide-1 (GLP-1) и глюкозависимого инсулиотропного полипептида (Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), клетками кишечника происходит в ответ на введение глюкозы. Этот эффект, в свою очередь, оказывает прямое влияние на эндокринную функцию поджелудочной железы, способствуя увеличению выделения инсулина и подавлению выделения глюкагона. Влияние

этих двух эффектов приводит к уменьшению постпрандиального уровня глюкозы в плазме.

Первоначально GLP-1-миметические средства разрабатывались для использования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) с целью улучшения и стабилизации гликемического контроля. При этом было выявлено, что такое лечение часто приводит к существенной и длительной потере веса благодаря некоторым плейотропным эффектам (англ «pleiotropic effects» в фармакологии означает, что препарат обладает дополнительным влиянием, наряду со специфическими эффектами, ради которых он разрабатывался). Они включают первичный центральный ингибиторный эффект на гипоталамический контроль за аппетитом, а также вторичные центральные эффекты, в том числе, замедление освобождения желудка от пищи и продление чувства насыщения. Хотя в настоящее время GLP-1-миметики пока не лицензированы в качестве средств, используемых для лечения ожирения, полагают, что они обладают большим потенциалом в этом отношении и должны пройти дополнительное исследование, включающее полную оценку проблем безопасности.

Глобальная эпидемия ожирения - одна из самых важных проблем нашего времени, поскольку связана со многими проблемами для здоровья популяции в целом, решение ее требует междисциплинарного подхода. В дополнение к модификации образа жизни (изменение диеты и повышение расхода энергии) разработка новых медикаментозных средств для лечения ожирения имеет важное значение. Авторы высказывают надежду, что данные будущих исследований обеспечат убедительные свидетельства в поддержку эффективности и безопасности GLP-1-миметиков для лечения ожирения, что, в конечном счете, позволит лицензировать эти препараты для применения с этой целью.

ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН: роль прогестерона и альдостерона

HYPERTENSION IN WOMEN: the role of progesterone and aldosterone

*E. Boschitsch, S. Mayerhofer u
D. Magometschnigg
CLIMACTERIC 2010;13:307–313*

РЕЗЮМЕ

Влияние возраста на уровень артериального давления (АД), связанные с полом различия характеристик АД и частота гипертензии явились предметом многократных экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований за прошлые десятилетия. Исследовалась роль половых гормонов – эстрадиола и тестостерона в пределах выявленного гендерного диморфизма, однако окончательные результаты не были получены. В данном обзоре представлена имеющаяся к настоящему времени информация о гендерных различиях АД, описывается воздействие прогестерона и альдостерона и обсуждается патофизиология альдостеронизма, так же как потенциальная роль дроспиренона в качестве связанного с полом вещества для профилактики и лечения гипертензии и для защиты сердечно-сосудистой системы.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания - ведущая причина смерти мужчин и женщин в промышленно развитых странах, при этом гипертензия, является самым распространенным, модифицируемым сердечно-сосудистым фактором риска. Существуют примечательные демографические различия возникновения гипертензии. Например, по сравнению с США и Канадой, ее распространенность в Европе на 60 % выше (27.6 % против 44.2 %) ¹. В возрастной группе 35-64 лет распространенность в Европе на 29% выше у мужчин, чем у женщин (49.7% против 38.6 %); в Северной Америке соответствующее различие составляет 23 % (30.4 % против

24.8 %) ¹. Связанные с полом специфические различия уровня АД продемонстрированы во многих экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследованиях. Более высокие значения АД у мужчин начинают отмечаться еще в пубертатном периоде ². У женщин существенное повышение уровня АД и распространенность гипертензии наблюдается во время пери- и в постменопаузе ³. Зависимый от возраста, определенный гендерный диморфизм гипертензии был также четко показан на нескольких экспериментальных моделях животных ^{4,5}. Таким образом, потенциальное воздействие половых стероидов на сосудистый тонус и экскрецию почками натрия были достаточно глубоко исследованы.

ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ ФАКТОР РИСКА

Гипертензия - хорошо изученный и легко измеряемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ результатов 61 проспективного исследования, проведенного среди более одного миллиона взрослых участников, продемонстрировал, что в возрастной группе лиц 40-69 лет увеличение систолического АД на 20 мм рт.ст или диастолического АД на 10 мм рт.ст удваивает число фатальных инсультов и смертности в результате ишемической болезни сердца (ИБС) и других сосудистых заболеваний ^{6,7}. Повышение АД даже в пределах нормального диапазона значений связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий ⁷. В связи с этим, в 2007 г. Европейское Общество по Гипертензии и Европейское Общество Кардиологов изменили свои Руководящие принципы по ведению артериальной гипертензии и подчеркнули важность строгого контроля уровня АД посредством изменений образа жизни и лекарственной терапии ⁸. Однако большинство

исследований и Руководящих принципов не включают оценку риска, стратифицированную в зависимости от пола.

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ПОЛ

В течение долгого времени полагали, что определенные гендерные различия уровня АД связаны с влиянием эстрогенов и тестостерона. Coylewright и соавт.⁹ посвятили свой обзор результатам многочисленных исследований, касающихся воздействия эндогенных и экзогенных эстрогенов на АД. Однако исследователи не уделяли должного внимания физиологическим эффектам прогестерона на регуляцию АД, хотя еще в 1955 г. Landau сообщил о натрийуретических эффектах прогестерона¹⁰.

Женские половые гормоны оказывают влияние на обмен воды и электролитов посредством ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Это было доказано, в частности, на примере беременности, когда концентрации эстрогенов и прогестерона высоки¹¹, а также в различные стадии менструального цикла и в случаях нарушения функции РААС¹².

В 1974 г. Crane и Harris исследовали эффекты прогестерона и различных прогестинов (медроксипрогестерона ацетата (МПА), норэтинодрона, хлормадинона ацетата и этинодиола диацетата), так же как разнообразных эстрогенов (конъюгированных эквинных эстрогенов (КЭЭ), этинилэстрадиола (ЕЕ) и диэтилстильбэстрола) на РААС. Авторы показали, что прогестерон способен ингибировать альдостерон и оказывать натрийуретический эффект в отличие от изучаемых синтетических прогестинов. Все изучаемые эстрогены способствовали активации РААС, например, на фоне КЭЭ этот эффект отмечался уже в течение первых 3 месяцев лечения, быстрое и пролонгированное повышение активности этой системы наблюдалось и на фоне синтетических эстрогенов, в целом приводящих к повышению экскреции альдостерона¹³.

В ходе экспериментальных и клинических работ Oelkers подтвердил свойства прогестерона как антагониста альдостерона в отношении деятельности РААС¹⁴. Он также описал переменные эффекты ЕЕ и эстрадиола (Е2) на синтез ангиотензиногена и их воздействие на РААС,

в частности, подчеркивая преимущества трансдермального пути введения Е2, при применении которого не происходит стимуляции синтеза печеночных белков, включая ангиотензиноген¹².

У фертильных мужчин АД является более высоким, чем у женщин с функционирующими яичниками, однако овариэктомия приводит к изменению характеристик АД. У мужчин кастрация или не оказывает никакого влияния на уровень АД или незначительно снижает этот показатель, в то время как у женщин овариэктомия связана, как правило, со значительным повышением уровня АД¹⁵. Однако исключительная роль эстрогенов в этом гендерном различии была подвергнута сомнению; как показали многие экспериментальные и клинические работы, по-видимому, прогестерон является главным стероидом, вовлеченным в регуляцию АД у женщин в переходный период^{15,16}.

В соответствии с этими результатами, касающимися регуляции АД, в своей экспериментальной работе, выполненной на приматах, Adams и соавт. продемонстрировали нейтральный эффект прогестерона¹⁷ в отношении атеросклероза коронарных артерий, в то время как МПА¹⁸ оказывал противодействующее влияние на атеропротективные эффекты эстрогенов. В выполненном на людях исследовании Rosano и Fini показали, что выбор прогестина, который добавляется к эстрогенам у женщин с интактной маткой, крайне важен для сохранения положительных сосудистых эффектов эстрогенов, и может даже усилить их, поскольку различные комбинации эстрогенов-прогестинов оказывают различное влияние на реактивность сосудов¹⁹.

Это также подтверждено результатами исследования Инициатива во имя Здоровья Женщин (Women's Health Initiative (WHI)), поскольку по сравнению с плацебо монотерапия эстрогенами превосходила комбинированную терапию эстрогеном-МПА по своему влиянию на ишемическую болезнь сердца, снижая проявления ИБС на 44 % против 11 % в группе женщин в возрасте 50-59 лет и с продолжительностью постменопаузы <10 лет, что указывает на неблагоприятный эффект МПА^{20,21}.

СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И МЕНОПАУЗА

Согласно накопленным к настоящему времени данным во время пери- и постменопаузы происходит увеличение чувствительности к соли, являющееся важным фактором повышения уровня АД. Характеристикой повышенной солевосчувствительности является снижение среднего АД > 10 мм рт.ст. у лиц, которые переключаются с высокого на низкое потребление соли с пищей²². Pechere-Bertschi и Burnier сравнили изменение уровня АД в ответ на солевую нагрузку у женщин с нормотонзией с регулярным менструальным циклом, получающих комбинированные оральные контрацептивы или препараты заместительной гормональной терапии в постменопаузе²³. Солевая нагрузка не имела никакого эффекта на почечную гемодинамику во время фолликулиновой фазы, но вызвала заметное повышение почечного кровотока во время лютеиновой фазы менструального цикла, не изменяя при этом уровень клубочковой фильтрации. Изменение уровня АД и частоты сердечных сокращений в ответ на нагрузку солью были сопоставимы в лютеиновую и в фолликулиновую фазы цикла, и кривая соотношения АД-натрийурез (англ. «pressure natriuresis relationship» означает усиление экскреции натрия и воды при повышении уровня АД; компенсаторный механизм, позволяющий поддерживать уровень АД в нормальных границах) была крутой, что свидетельствует о том, что у женщин в пременопаузе солевосчувствительность является достаточно низкой. У женщин в постменопаузе кривая АД-натрийурез значительно смещалась вправо, что указывает на увеличение пропорции женщин с повышенной чувствительностью к соли после наступления менопаузы. Комбинированные оральные контрацептивы не изменяли показатели соотношения АД-натрийурез, что указывает на то, что эти препараты или не влияют на него или эффект на изменение уровня АД в ответ на солевую нагрузку незначителен. В своей предыдущей статье²⁴ эти авторы сделали заключение, что значительное снижение реабсорбции натрия в дистальных отделах клубочков почек при потреблении диеты с высоким

содержанием соли в течение лютеиновой фазы цикла отражает потенциальное воздействие прогестерона как вещества с антиальдостероновой активностью, что приводит к потере натрия и компенсаторному повышению активности ренина в плазме.

Schulman и соавт. провели проспективное, лонгитудинальное исследование солевосчувствительности у женщин в возрасте 45-52 лет с сохраненной функцией яичников, которым было назначено хирургическое лечение - проведение гистерэктомии и двусторонней овариэктомии вследствие доброкачественных гинекологических заболеваний. Используя согласно намеченному протоколу исследования острую нагрузку солью и затем резкое ее снижение до и спустя 4 месяца после хирургического лечения, авторы обнаружили, что с наступлением хирургической менопаузы значительное количество ранее нечувствительных к соли женщин становилось солевосчувствительными²⁵. Рассматривая эти результаты и данные других клинических и экспериментальных исследований о роли солевосчувствительности в повышении уровня АД у пациенток с заболеваниями почек, с сахарным диабетом, ожирением и гипертонией^{26,27}, Schulman и Raij заключили, что дефицит эстрогенов повышает солевосчувствительность, усиливая дисбаланс между противодействующими эффектами окиси азота и ангиотензина II²⁸.

Szmulowicz и соавт. выдвинули гипотезу, что прогестерон может обладать прямым, независимым от РААС эффектом, способствующим повышению синтеза альдостерона в лютеиновую фазу цикла²⁹. Они показали, что у женщин в пременопаузе с нормотонзией концентрации альдостерона в сыворотке крови и в моче были значительно выше в лютеиновую фазу по сравнению с фолликулиновой фазой цикла в случае высокого, но не низкого баланса натрия, тогда как активность ренина и ангиотензина II в плазме не различались в зависимости от фазы цикла.

Pechere-Bertschi и Burnier изучали механизмы, влияющие на развитие солевосчувствительности со стороны почечной функции, и эффекты половых стероидов на эти механизмы. Эти авторы пришли к заключению,

что прогестерон играет основную роль в регулировании почечного кровотока, поскольку вызывает дилатацию сосудов почек на фоне нагрузки солью, что приводит к снижению влияния ангиотензина II и к увеличению уровня клубочковой фильтрации³⁰.

АЛЬДОСТЕРОН КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Connell и Davis называют альдостерон «ключевым сердечно-сосудистым гормоном»³¹. Помимо классического взаимодействия альдостерона со своими специфическими минералокортикоидными рецепторами (МР) в эпителиальных клетках, которые регулируют транспорт натрия, калия и воды, существует множество негеномных воздействий альдостерона на эндотелиальные клетки, миокардиголовой мозг, которые так же влияют на АД и «насосную» функцию сердца^{32,33}. В дополнение к воздействию на объем плазмы альдостерон повышает системное сосудистое сопротивление и эндотелиальную дисфункцию, и посредством этих механизмов также способствует развитию гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний³⁴⁻⁴⁰. Кроме того, альдостерон был идентифицирован как независимый от гипертензии фактор риска, участвующий в патофизиологических механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с сахарным диабетом⁴¹, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом^{42,43}.

Экспериментальные и клинические данные служат в поддержку предположения, что альдостерон причинно вовлечен в развитие гипертензии при ожирении, особенно у пациентов с висцеральным ожирением⁴¹. Carpio и соавт. обрисовали функциональное взаимодействие между альдостероном, глюкокортикоидами и прогестероном в контроле жировой ткани⁴⁴. МР широко экспрессируются в жировой ткани и подвергаются активации под влиянием альдостерона и глюкокортикоидов, что приводит к дифференциации и накоплению жировой ткани. В перименопаузе снижение концентрации прогестерона как мощного антиминералокортикоидного вещества может способствовать накоплению висцеральной

жировой ткани, которая является доказанным важным фактором сердечно-сосудистого риска.

РАЗРАБОТКА АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА

Основываясь на доказанном натрийуретическом воздействии прогестерона, в 1950-ых годах было разработано несколько спиронолактонов. Эти молекулы объединили структуру прогестерона со структурными компонентами дигитоксина⁴⁵. Веществом, которое, в конечном счете, сочли наиболее подходящим для клинического использования, стал спиронолактон, обладающий выраженным ингибирующим влиянием на альдостерон. В 1960 г. спиронолактон был одобрен, как калийсберегающее мочегонное средство для лечения первичного альдостеронизма, сердечной недостаточности, гипертензии и гипокалиемии.

В дальнейшем исследователи сосредоточились на разработке продуктов с ингибирующими альдостерон эффектами и высокой селективностью к МР, что привело к появлению двух веществ, которые по настоящее время широко используются по двум различным показаниям: дроспиренон и эплеренон.

Дроспиренон был синтезирован в компании Шеринг (теперь Байер) в 1978 г. и широко используется сегодня во всем мире в комбинации с ЕЕ в качестве комбинированного орального контрацептива и в комбинации с Е2 для лечения климактерических симптомов и профилактики остеопороза.

Дроспиренон - производное 17-спиролактона - обладает высоким сродством к прогестероновым рецепторам (ПР) и к МР. В ходе исследований, в которых изучалось связывание различных веществ со специфическими рецепторами было показано, что дроспиренон обладает сходным с прогестероном сродством к ПР и при этом значительно превосходит сродство прогестерона и альдостерона к МР, кроме того для него характерно умеренное сродство к андрогеновым рецепторам, на уровне которых он действует как антагонист.

В 1986 г. Ciba-Geigy синтезировал эпоксимексренон (ерохутехрепоне)⁴⁷, теперь известный как эплеренон, одобренный в США для лечения гипертензии, а в Европе

для снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с дисфункцией левого желудочка и в случае развития сердечной недостаточности после инфаркта миокарда.

Дроспиренон является единственным прогестином со свойствами антагониста к рецепторам альдостерона, одобренным не для сердечно-сосудистых показаний у женщин.

Антагонистический по отношению к альдостерону эффект дроспиренона исследовался по сравнению с таковым прогестерона и других прогестинов, используемых в составе оральных контрацептивов, выявлено существенное клиническое влияние этого прогестина даже в дозах ниже антиовуляторного порога в отличие от таких прогестинов, как ципротерона ацетат, левоноргестрел, 3-кето-дезогестрел, норэтистерон и гестоден⁴⁸. Антиандрогенный потенциал дроспиренона составляет одну треть от такового ципротерона ацетата⁴⁹. Его уникальный фармакодинамический и клинический профиль способствовал учреждению нового класса прогестинов⁵⁰. Как полагают, свойства дроспиренона, как ингибитора альдостерона являются выгодным вторичным фармакологическим признаком этого прогестина.

Дроспиренон, эстрогены, РААС и артериальное давление

В 1996 г. Oelkers рассмотрел эффекты прогестерона, различных синтетических прогестинов и разнообразных эстрогенов в рамках функционирования РААС¹². Он исследовал клиническую значимость антиминералокортикоидных эффектов дроспиренона на уровень АД и массу тела у молодых здоровых женщин; автор подчеркнул, что благоприятные эффекты, то есть снижение уровня АД и некоторое уменьшение массы тела могут наблюдаться при использовании только прогестерона и дроспиренона, но не других синтетических прогестинов. Он также описал различные воздействия эстрогенов на синтез ангиотензиногена и почечный кровоток, в зависимости от пути введения и дозы. Эндогенный E2 и низкие дозы экзогенного парентерального E2 действуют как вазодилататоры, в то время как высокие дозы эстрогенов, особенно синтетических,

таких как EЕ и местранол, стимулируют синтез печеночных белков, включая факторы коагуляции и ангиотензиноген. Это может привести не только к увеличению риска венозной тромбоэмболии, но также и к значимому повышению уровня АД.

Снижение уровня АД у пациенток в постменопаузе с гипертензией при использовании комбинации дроспиренон/E2 было продемонстрировано во многих исследованиях. В одном из них пациентки принимали комбинацию дроспиренон 3 мг/E2 1 мг или плацебо в течение 2 недель в дополнение к базовой терапии эналаприлом. Применение комбинации дроспиренон/E2/эналаприл приводило к более значительному снижению систолического и диастолического АД по сравнению с комбинацией плацебо/эналаприл⁵¹.

В мультицентровом, плацебо-контролируемом исследовании 213 женщин в постменопаузе с гипертензией получали дроспиренон/E2 в течение 12 недель⁵². По сравнению с плацебо значительное снижение систолического и диастолического АД наблюдалось после 2 недель лечения и сохранялось во время всего периода наблюдения. Степень снижения АД была сопоставима с другими широко распространенными методами терапии гипертензии, включающими ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция, блокаторы рецептора ангиотензина и эплеренон.

В другом исследовании с участием 750 женщин в постменопаузе с гипертензией дроспиренон использовали в различных дозах (1, 2 и 3 мг) в комбинации с 1 мг E2 по сравнению с монотерапией 1 мг E2 или плацебо в течение 8 недель. На фоне доз дроспиренона 3 мг и 2 мг достигалось значимое снижение систолического и диастолического АД; при применении дроспиренона в дозе 1 мг или на фоне монотерапии E2 никаких существенных различий по сравнению с плацебо не отмечалось⁵³. Ни в одном из этих исследований не было выявлено значимой гипокалиемии у женщин, получавших дроспиренон по сравнению с плацебо.

В мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании 230 женщин в постменопаузе с гипертензией и с наличием сахарного диабета или без такового получали

ингибитор АПФ или антагонист рецепторов к ангиотензину II, были рандомизированы для получения комбинации дроспиренон/Е2 или плацебо в течение 28 дней. Было выявлено значимое снижение систолического и диастолического АД в группе женщин, получавших дроспиренон/Е2 по сравнению с плацебо, не было обнаружено никаких статистически значимых различий уровня калия в сыворотке крови в популяции женщин с сахарным диабетом или без такового⁵⁴.

Эффекты комбинации дроспиренон/Е2 на уровень АД и калия в сыворотке крови оценивались в двойном-слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании (два 4-недельных курса терапии) у 36 женщин в постменопаузе с гипертензией I степени, получающих гидрохлортиазид в дозе 25 мг. На фоне применения комбинации дроспиренон/Е2 отмечено существенное снижение систолического и диастолического АД по сравнению с плацебо и, кроме того, противодействие вызванной приемом гидрохлортиазида потере калия⁵⁵. Даже у женщин с незначительным или умеренным ухудшением почечной функции, дроспиренон в дозе 3 мг ежедневно в течение 14 дней не вызывал существенного изменения уровня калия в сыворотке⁵⁶.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Гипертензия является наиболее широко распространенным и модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обычно врачи и их пациентки не обращают внимания на уровень АД, предшествующий гипертензии - высокое-нормальное АД или предгипертензия, и пренебрегают изменением образа жизни, которое может быть достаточным в таких случаях. Развитие гипертензии в течение 4 лет у лиц с предгипертензией составляет приблизительно 40 %, кроме того, у большинства из них имеются другие сердечно-сосудистые факторы риска, в основном, избыточный вес/ожирение, сахарный диабет или метаболический синдром⁵⁷. В случае неэффективности нефармакологических вмешательств с целью снижения уровня АД до нормальных или оптимальных значений требуется фармакологическое вмешательство.

Во многих исследованиях были доказаны гендерные различия развития гипертензии.

Согласно данным экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований эти гендерные различия связаны с широкой распространенностью повышенной солечувствительности, усиливающейся у женщин в перименопаузе, однако роль половых гормонов в этом процессе не была определена окончательно.

В течение многих лет исследования были сосредоточены на эстрогенах, которые влияют на регуляцию АД, главным образом, проявляя общеизвестные вазодилататорные свойства и обладая существенным потенциалом для долгосрочной защиты от атеросклероза. С другой стороны, эстрогены могут стимулировать активность альдостерона путем повышения синтеза ангиотензиногена, что может приводить к задержке воды и повышению уровня АД.

До сих пор роль прогестерона оказывалась недооцененной, несмотря на убедительные доказательства его антиминералокортикоидных свойств в качестве антагониста альдостерона. Уменьшение синтеза прогестерона в течение перименопаузы очевидно связано с увеличением распространенности солечувствительности и ее неблагоприятного воздействия на регуляцию артериального давления.

Помимо прогестерона, только один из доступных синтетических прогестинов – дроспиренон демонстрирует антиминералокортикоидные эффекты. Ввиду его сочетанных свойств прогестагена и антагониста альдостерона, дроспиренон может противодействовать повышению солечувствительности и служить профилактикой развития гипертензии у женщин с наличием факторов риска или уже имеющих повышенное АД. Дроспиренон можно считать не только средством выбора для первичной профилактики и лечения гипертензии у женщин, но и использовать в качестве антагониста альдостерона для длительного кардиопротективного воздействия в целом. Таким образом, лонгитудинальные исследования у женщин с предгипертензией и/или с повышенной солечувствительностью представляются крайне востребованными для подтверждения этой гипотезы.

Полный вариант данной статьи с литературными ссылками размещен на сайте Ассоциации гинекологов-эндокринологов (gyn-endo.ru)

Эффект добавок кальция на риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистые события: мета-анализ

Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis

*Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al.
BMJ 2010;341:3691-3700*

ЦЕЛЬ. Изучить влияние добавок кальция на повышение риска сердечно-сосудистых событий.

ДИЗАЙН. Мета-анализ данных был проведен на уровне пациентов (т.е. анализ индивидуальных результатов) и на уровне исследований (суммарные данные).

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ. Medline, Embase и центральный реестр Cochrane (Cochrane Central Register) контролируемых испытаний (1966-март 2010), списки ссылок на мета-анализы данных с применением добавок кальция и регистрационные записи двух клинических испытаний. Начальный поиск был завершён в ноябре 2007, а поиски в электронных базах данных были повторены в марте 2010.

ОТБОР ИСПЫТАНИЙ. В мета-анализ были включены только рандомизированные, плацебо-контролируемые испытания продолжительностью более одного года, где использовались добавки кальция (≥ 500 мг/день), участвовало ≥ 100 пациентов, средний возраст которых составлял более 40 лет. Данные предоставляли главные авторы включенных в данный мета-анализ работ. Информация о сердечно-сосудистых исходах получена на основании данных, предоставленных самими пациентами, доступной документации больниц и сертификатов о смерти.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В целом 15 работ удовлетворяли требованиям включения в настоящий

мета-анализ, пять исследований предоставляли индивидуальные данные пациентов (8151 участников, наблюдение, в среднем, 3.6 года (от 2.7 до 4.3 года) и 11 испытаний – суммарные данные (11921 участников, средний период наблюдения – 4.0 года). В пяти исследованиях, представляющих данные отдельных пациентов, у 143 пациентов, которым был назначен кальций, возник инфаркт миокарда по сравнению со 111 пациентами, получавшими плацебо (отношение риска (ОР) (hazard ratio) = 1.31, 95% доверительный интервал 1.02-1.67, $P=0.035$). Повышение риска инсульта не было статистически значимым (ОР =1.20, 95% ДИ 0.96-1.50, $P=0.11$), также как и сложных конечных точек, включавших инфаркт миокарда, инсульт и внезапную смерть (ОР =1.18 95% ДИ 1.00-1.39, $P=0.057$) и смерть (ОР =1.09, 95% ДИ 0.96-1.23, $P=0.18$). Мета-анализ данных на уровне испытаний показал сходные результаты: у 296 лиц развился инфаркт миокарда, из них 166 человек получали добавки кальция и 130 участников – плацебо), в ходе сочетанного анализа данных всех испытаний относительный риск инфаркта миокарда у лиц, получавших добавки кальция, составил 1.27, 95% ДИ 1.01-1.59, $P=0.038$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Использование добавок кальция (без сочетанного добавления витамина D) связано с повышением риска инфаркта миокарда. Поскольку применение добавок кальция широко распространено, это небольшое повышение сердечно-сосудистых заболеваний, может экстраполироваться в значительную угрозу для популяции в целом. Необходимо дополнительное изучение роли добавок кальция при ведении пациентов с остеопорозом.

КОММЕНТАРИЙ

К статье M.J. Bolland и соавт. «Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis» (BMJ 2010;341:3691-3700)

J. C. Gallagher, проф. Медицинского Отдела эндокринологии костного метаболизма Университетской медицинской школы Creighton (Creighton University School of Medicine)

*A. J. Sai, д-р, Отделение костного метаболизма Университетской медицинской школы Creighton (Creighton University School of Medicine)
Омаха, штат Небраска, США*

Представленный M.J. Bolland и соавт. интересный мета-анализ свидетельствует о неблагоприятном влиянии добавок кальция на конечные сердечно-сосудистые точки у женщин в постменопаузе, вопреки традиционным представлениям о пользе кальция в отношении середечно-сосудистой системы, в основном, основанных на результатах наблюдательных исследований и влиянии препаратов кальция на уровень липидов в сыворотке и показатели артериального давления ¹. Результаты мета-анализа M.J. Bolland и соавт. показали, что риск инфаркта миокарда статистически значимо повышается (на 27%) у пользователей добавок кальция по сравнению с лицами, получавшими плацебо. Авторы статьи полагают, что при назначении добавок кальция достигается пик уровня кальция в сыворотке, что может привести к повышению кальцификации сосудистой стенки и повышению риска сердечно-сосудистых событий; эти выводы были сделаны, в основном, с учетом данных пациентов с хронической почечной недостаточностью, получавших добавки кальция. Неизвестно, может ли этот патогенетический механизм экстраполироваться на здоровых женщин в постменопаузе, поскольку у больных с хронической почечной недостаточностью повышается уровень фосфатов в сыворотке, что

закономерно приводит к повышению продуктов кальция фосфата. Даже принимая во внимание, что функция почек снижается с возрастом, уровень фосфатов в сыворотке никогда не повышается до значений, характерных для 4 стадии почечной недостаточности. Главным недостатком представленного мета-анализа является то, что большинство входящих в него исследований представили неоткорректированные показатели сердечно-сосудистых рисков, что могло значительно повлиять на полученные результаты. Фактически, более ранняя работа этих авторов ², продемонстрировала, что повышение риска инфаркта миокарда становилось статистически незначимым после проведения коррекции полученных результатов с наличием исходных не учтенных факторов риска сердечно-сосудистых событий. В половине включенных в представленный мета-анализ работ отсутствуют данные о наличии ишемической болезни сердца в анамнезе, курении, уровне липидов в сыворотке и гипертензии.

В заключение, можно отметить, что представленный мета-анализ скорее относится к тем работам, которые способствуют появлению гипотез, чем к тем, что непосредственно приводят к изменению клинической практики. Нельзя отрицать тот факт, что пищевые добавки, содержащие кальций и витамин D, широко используются в достаточно больших дозах и защитники такой практики, несомненно, подошли ответственно к вопросу безопасности этих средств, прежде чем рекомендовать их миллионам женщин в постменопаузе.

ССЫЛКИ:

1. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:343-347.

2. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-266.

Вазомоторные симптомы, уровни эстрадиола и профиль сердечно-сосудистого риска у женщин

Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women

Gast GC, Samsioe GN, Grobbee DE, Nilsson PM, van der Schouw YT. Maturitas 2010;66:285-290.

ЦЕЛЬ: Авторы ранее показали, что пациентки с менопаузальными вазомоторными симптомами могут отличаться в худшую сторону в отношении сердечно-сосудистых факторов риска от женщин, не имеющих этих проявлений. Целью исследования явилось дальнейшее изучение взаимосвязи между вазомоторными симптомами и неблагоприятным профилем сердечно-сосудистого риска. Авторы исследовали возможную корреляцию между уровнями эстрадиола и менопаузальными вазомоторными симптомами, а также потенциальную взаимосвязь между наличием сердечно-сосудистых факторов риска и низким уровнем эстрогенов.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ: Использовались результаты шведского популяционного исследования, включавшего 5 857 женщин в возрасте 50-64 лет. При заполнении участницами специальных опросников были собраны данные о наличии менопаузальных вазомоторных симптомов и различных факторов, которые могли повлиять на окончательные результаты.

ГЛАВНЫЕ ИЗУЧАЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ: Индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), уровень глюкозы, артериальное давление, липидный профиль и уровень эстрадиола.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Жалобы на приливы/гипергидроз предъявляли 55% и только на повышенную потливость - 31% от всех участниц ис-

следования. Концентрации эстрадиола были статистически значимо ниже у женщин с менопаузальными вазомоторными симптомами. После многовариантной корректировки полученных данных женщины, предъявлявшие жалобы на гипергидроз имели достоверно более высокий ИМТ, соотношение ОТ/ОБ, уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности холестерина, триглицеридов, глюкозы, систолического и диастолического артериального давления. Эти соотношения не изменились после проведения коррекции полученных результатов в зависимости от уровня эстрадиола. Взаимосвязь между комбинацией приливов/гипергидроза и сердечно-сосудистыми факторами риска не была столь значимой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Ранее авторы продемонстрировали, что у женщин с вазомоторными симптомами отмечаются большие значения ИМТ, холестерина, систолического и диастолического артериального давления. В проведенном исследовании были подтверждены и расширены ранее полученные данные, благодаря использованию других маркеров сердечно-сосудистого риска, таких как соотношение ОТ/ОБ, уровни глюкозы, липопротеинов низкой плотности холестерина и триглицеридов. Женщины с менопаузальными вазомоторными симптомами характеризуются менее благоприятным профилем сердечно-сосудистого риска. Хотя концентрации эстрадиола были статистически значимо ниже у женщин с менопаузальными вазомоторными симптомами, повышение профиля сердечно-сосудистого риска нельзя объяснить только снижением уровня эстрадиола в кровотоке.

Электрокардиографические нарушения реполяризации левого желудочка: прогностическая ценность у женщин в постменопаузе с гипертензией

Electrocardiographic abnormalities of left ventricular repolarization: Prognostic implications in hypertensive post-menopausal women

F. Angelia, E. Angelib, C. Cavallini, G. Ambrosioc, G. Mazzotta et al. Maturitas 2010;67: 159–165

ВВЕДЕНИЕ. Компоненты реполяризации левого желудочка (ЛЖ) сердца, выявляемые при проведении электрокардиографии (ЭКГ), включающие, в частности, состояние сегмента ST и T-волны динамически меняются при различных патофизиологических состояниях и играют важную роль в развитии желудочковой аритмии и гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). В общей популяции не выявлено значимого прогностического влияния нарушения реполяризации ЛЖ на сердечно-сосудистые исходы, однако, у здоровых женщин в постменопаузе, а также страдающих гипертензией, эти изменения ЭКГ коррелируют со значимым повышением риска будущих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Частота нарушений реполяризации ЛЖ составляет 30% у женщин с гипертензией, не получающих терапии, и этот показатель увеличивается параллельно тяжести гипертензии. Хотя известно, что частота этих нарушений с возрастом повышается, не существует ясности в определении прогностической ценности этого нарушения и четкого ответа на два клинически значимых вопроса: (1) существует ли взаимосвязь между незначительными или выраженными нарушениями реполяризации ЛЖ с различными показателями сердечно-сосудистого риска; (2) зависит ли прогностическая ценность реполяризации ЛЖ, например, от тяжести гипертензии или возраста женщины.

ЦЕЛЬ. Целью исследования явилось изучение частоты нарушений ЭКГ, а именно, изменений ST-T у женщин с гипертензией в постменопаузе в качестве независимого прогностического фактора повышения риска ССЗ и общей смертности.

МЕТОДЫ: Авторы обследовали 908 женщин в постменопаузе с гипертензией, включенных в PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) исследование. Средний возраст женщин перед началом исследования составил 60 лет, а период наблюдения - 8.6 лет (от 1 до 21 года). При вступлении в исследование

женщины не получали никакого лечения. Назначение медикаментозного лечения в ходе наблюдения определялось индивидуальными показаниями у конкретной пациентки. Всем женщинам перед началом исследования производилась стандартная 12-канальная ЭКГ. Для выявления нарушений реполяризации ЛЖ использовали Minnesota Coding, позволяющий разграничить незначительные и выраженные нарушения, согласно степени депрессии сегмента ST и нарушений амплитуды зубца T.

ДИЗАЙН: Проспективное наблюдательное исследование с участием женщин с эссенциальной гипертензией.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Исходно показатели ЭКГ были нормальными у 707 женщин, минимальные ST-T изменения определялись у 152 женщин и типичные характеристики нарушенной функции ЛЖ (от перевод. депрессия сегмента ST и инверсия T-волны) были выявлены у 49 женщин. Факторами, предрасполагающими к появлению этих изменений, являлись возраст, сахарный диабет и повышение систолического артериального давления (САД). В ходе наблюдения у 119 были отмечены новые сердечно-сосудистые события и 75 участниц умерли от различных причин. Исходное выявление типичных характеристик сегмента ST-T коррелировало с 3-кратным повышением риска ССЗ (отношение риска (hazard ratio): 3.16; 95% ДИ: 1.59–6.31; $p = 0.001$) после проведения корректировки с такими показателями, как возраст, сахарный диабет, уровень креатинина в сыворотке, САД и концентрация липопротеина высокой плотности холестерина. У женщин с минимальными исходными нарушениями реполяризации ЛЖ повышение риска ССЗ было статистически незначимым (ОР: 1.25; 95% ДИ: 0.69–2.26; $p = 0.467$) по сравнению с женщинами с нормальными показателями. Сходная корреляция выявлена и в отношении показателя общей смертности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Типичные характеристики нарушенной реполяризации ЛЖ сердца являются легко определяемым маркером изменения его функции и позволяют своевременно выявить женщин в постменопаузе с гипертензией с повышенным риском ССЗ и общей смертности.

Взаимосвязь между уровнем эстрадиола в сыворотке и кальцификацией коронарных артерий у женщин в постменопаузе

Association between serum estradiol level and coronary artery calcification in postmenopausal women

G.-Ho Jeon, S. H. Kim, S.-Ch. Yun,
H. D. Chae, Ch.-H. Kim et al.
Menopause 2010;17 (5):902-907

ЦЕЛЬ: Принимая во внимание более низкую частоту ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в пременопаузе и сверстников-мужчин полагают, что эстрогены обладают кардиопротективным влиянием и способствуют более позднему развитию атеросклероза у женщин. Целью исследования явилось изучение корреляции между уровнем эстрадиола (E2) у женщин в постменопаузе и показателем кальцификации коронарных артерий. Измерение показателя кальцификации коронарных артерий (coronary artery calcium score (CACS) – косвенного признака их атеросклеротического поражения является неинвазивным и широко распространенным методом обследования у пациентов с признаками атеросклероза или без таковых. В ряде исследований изучалось влияние гормональной терапии на этот показатель с целью подтверждения ее кардиопротективного влияния. Наиболее крупным явилось исследование J.E. Manson и соавт. (Manson JE et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-2602), проведенное в подгруппе 1 064 участниц в возрасте от 50 до 59 лет на момент назначения монотерапии эстрогенами в ходе Women's Health Initiative. Было выявлено статистически значимое снижение количества атеросклеротических бляшек у женщин, получавших эстрогены, по сравнению с группой плацебо.

МЕТОДЫ: Авторы использовали мультidetекторную компьютерную томографию (КТ) (от перевод., представляющую новейшие возможности 3D-визуализации и КТ ангиографии) сердца и измеряли показатель кальцификации коронарных артерий (CACS) у 436 женщин в постменопаузе, не получавших заместительную

гормональную терапию (ЗГТ). Женщины были разделены на две группы, согласно величине CACS (≥ 100 или < 100). Был проведен анализ таких показателей, как уровень E2 в сыворотке, липидный профиль, минеральная плотность позвоночника и шейки бедра, применение статинов на данный момент и наличие других факторов коронарного риска в обеих группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Пропорция женщин с более высоким содержанием E2 (≥ 20 пг/мл) была статистически значимо выше в группе женщин с более низким показателем CACS (< 100) по сравнению с участницами, у которых показатель CACS был высоким (≥ 100) (34.0% vs 12.5%; $P < 0.05$). Распределение показателя CACS значимо различалось между группами женщин с более высоким и более низким (< 20 пг/мл) содержанием E2 в сыворотке ($P < 0.05$), а показатель CACS был статистически значимо ниже в группе женщин с более высоким уровнем E2 в сыворотке ($P = 0.002$). После проведения корреляции с различными факторами риска, которые могли повлиять на полученные результаты с помощью логистической регрессионной модели (logistic regression mode), для женщин с более высоким уровнем E2 в сыворотке было характерно меньше шансов иметь высокие показатели CACS (номинальное отношение шансов (crude odds ratio) = 0.28; 95% ДИ, 0.08-0.95; $P = 0.04$; откорректированное отношение шансов = 0.25; 95% ДИ, 0.07-0.86; $P = 0.03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Женщины в постменопаузе с более высоким содержанием E2 в сыворотке характеризуются более низким показателем CACS в независимости от возраста и других коронарных факторов риска. Ретроспективный анализ полученных данных может свидетельствовать о том, что более высокое содержание E2, по-видимому, снижает образование атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах женщин в последующем.

Функция эндотелия и стратификация сердечно-сосудистого риска у менопаузальных женщин

Endothelial function and cardiovascular risk stratification in menopausal women

S. L. Mulvagh, T. Behrenbeck, B. A. Lahr, K. R. Bailey, T. G. Zais, P. A. Araoz et al.
Climacteric 2010;13:45–54

ВВЕДЕНИЕ. У пациентов с атеросклерозом снижается периферическая артериальная эндотелий-зависимая, связанная с кровотоком реактивная гиперемия (flow-mediated reactive hyperemia). В данном исследовании изучалась гипотеза, согласно которой, использование пальцевой тонометрии, являющейся суррогатным маркером эндотелиальной функции, может быть полезным методом для стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин в ранней постменопаузе без признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

МЕТОДЫ. У женщин, которые прошли скрининг для участия в Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) – рандомизированном двойном-слепом исследовании, которое проводится в клинике Mayo (г. Рочестер, штат Миннесота, США) с целью подтверждения гипотезы, согласно которой гормональная терапия, начатая в ранней постменопаузе, снижает риск развития и прогрессирование атеросклероза. С этой целью исследовались общеизвестные факторы риска, а также, связанная с кровотоком реактивная гиперемия с помощью пальцевой тонометрии и определялся реактивный гиперемический индекс (reactive hyperemic index (RHI) и УЗИ толщины интимы-медии (ТИМ) сонной артерии и показателя кальцификации коронарных артерий с использованием 64-КТ сканнера (от перевод. по сравнению с более «старыми» 16-КТ сканерами эти приборы позволяют оценить состояние 98% сосудистой сети сердца, включая мелкие артерии).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследовании приняли участие 102 женщины белой расы, не страдающие сахарным диабетом (средний возраст 53.0 ± 2.3 года, продолжительность времени после последней менструации, в среднем, 18.0 ± 9.0 месяцев); 72% женщин никогда не курили. Четырнадцать женщин имели положительный показатель кальцификации коронарных артерий (coronary arterial calcium (CAC) (в диапазоне 0.5–133, согласно методу Agatston). Показатель ТИМ сонных артерий колебался от 0.57 до 1.06 мм, а показатель RHI – от 1.26 до 5.44. Показатель RHI не коррелировал с длительностью постменопаузы, CAC, ТИМ, уровнями общего холестерина и липопротеинов низкой плотности холестерина. Выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между показателем RHI и индексом массы тела ($r = -0.21$, $p = 0.031$), которая исчезала у некурящих женщин ($r = -0.17$, $p = 0.14$). Выявлена также отрицательная корреляция между уровнями липопротеинов высокой плотности холестерина и CAC, во всей популяции в целом и среди некурящих женщин ($r = -0.20$, $p = 0.05$ и $r = -0.27$, $p = 0.02$, соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показатель RHI широко варьирует у различных женщин в течение первых трех лет постменопаузы. Не выявлена корреляция RHI со стандартными факторами сердечно-сосудистого риска, такими как CAC или ТИМ сонных артерий. Тем не менее, RHI может служить дополнительным, независимым инструментом среди других неинвазивных методик для дальнейшей стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин в ранней постменопаузе. Авторы высказывают надежду, что по мере продолжения KEEPS, данные, полученные с применением RHI, предоставят новую информацию, касающуюся гормональной терапии, эндоваскулярной биологии и риска атеросклероза.

Взаимосвязь между уровнями половых гормонов в сыворотке и прогрессированием субклинического атеросклероза у женщин в постменопаузе

Relationship between serum levels of sex hormones and progression of subclinical atherosclerosis in postmenopausal women

R. Karim, H. N. Hodis, F.Z. Stanczyk, R. A. Lobo u W. J. Mack
J Clin Endocrinol Metab
2008;93(1):131-8

ВВЕДЕНИЕ: В ходе лонгитудинального рандомизированного двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT) изучалась корреляция между изменениями концентрации половых гормонов и прогрессированием субклинического атеросклероза у женщин в постменопаузе. Это первое исследование, в котором исследовалось влияние динамического изменения в течение более двух лет уровня половых гормонов (общего и свободного эстрадиола/тестостерона и половые стероиды связывающего глобулина) на развитие субклинического атеросклероза.

МЕТОДЫ: Авторы исследовали уровни половых гормонов у 180 женщин, из которых 91 участница рандомизированно получала 17β -эстрадиол и 89 женщины – плацебо. Повторные измерения уровней половых гормонов и толщины интимы-медии (ТИМ) сонных артерий проводилось каждые 6 месяцев на протяжении более 2 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ: У всех женщин выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между изменениями в сыворотке уровня эстрона ($P = 0.02$), общего эстрадиола ($P = 0.01$), свободного эстрадиола ($P = 0.02$) и глобулина связывающего половые стероиды (ГСПС) ($P = 0.005$) с прогрессированием ТИМ сонной артерии после корректировки с

возрастом и индексом массы тела. Уровни всех исследуемых эстрогенов и ГСПС значимо отрицательно коррелировали с уровнем липопротеинов низкой плотности холестерина (ЛПНП-Х), а положительно – с концентрацией липопротеинов высокой плотности холестерина (ЛПВП-Х) (для всех $P < 0.0001$), в то время как уровень свободного тестостерона положительно коррелировал с содержанием (ЛПНП-Х), а отрицательно – с уровнем ЛПВП-Х ($P < 0.003$). Несмотря на повышение в сыворотке свободного эстрадиола на фоне эстрогенной терапии, у женщин с неизменными уровнями ГСПС и свободного тестостерона величина среднего прогрессирования ТИМ (стандартная ошибка (standard error (SE) составила 8.53 (4.72) $\mu\text{м}$ в год, в то время как у женщин, характеризовавшихся повышением уровня свободного эстрадиола и ГСПС и снижением концентрации свободного тестостерона, отмечалось наибольшее снижение прогрессирования ТИМ сонной артерии [-5.45 (2.77) $\mu\text{м}$ в год; P для тенденции = 0.03].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Уровень эстрогенов и ГСПС коррелирует со снижением прогрессирования субклинического атеросклероза у здоровых женщин в постменопаузе. Эта взаимосвязь частично объясняется их благоприятным воздействием на липиды. Среди женщин, принимавших эстрогены, наиболее благоприятный гормональный профиль в отношении прогрессирования ТИМ сонных артерий отмечался у пациенток с повышением содержания эстрогенов и ГСПС и с одновременным снижением уровня свободного тестостерона.

Внезапные повышения толщины стенки сонной артерии у здоровых пациенток

Striking Increases in Carotid Artery Wall Thickness in Healthy Subjects

R. Meijer, S. St rk, G.W. Evans, D.E. Grobbee, M.L. Bots
Cerebrovasc Dis 2010;30:448-455

ВВЕДЕНИЕ: Долгое время полагали, что атеросклероз развивается постепенно в линейной манере от незначительного повышения толщины сосудистой стенки до образования выраженных бляшек. В последнее время при динамическом наблюдении за пациентами появились данные, что этот процесс может носить скорее ступенчатый, чем линейный характер. Главным аргументом в пользу существования нелинейного прогрессирования атеросклероза является развитие геморрагий в артериальной стенке, хотя данные по этому вопросу остаются скудными. Авторы выявили появление преходящего и достаточно выраженного утолщения стенки сонных артерий в ходе наблюдения за когортой здоровых женщин в постменопаузе, которым в течение трех лет регулярно проводили УЗИ состояния этих сосудов.

МЕТОДЫ: В когорту обследуемых женщин вошли европейские участницы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в ходе которого изучалось влияние заместительной гормональной терапии на прогрессирование толщины интимы-медии (ТИМ) сонных артерий. За 3-летний период наблюдения каждые 6 месяцев участницы проходили стандартный протокол УЗИ обследования ТИМ общей и внутренней сонных артерий, а также области бифуркации и расположения бляшек с обеих сторон. Проводилась видеозапись состояния сонных артерий с рутинной констатацией всех выявленных неблагопри-

ятных изменений. В конце исследования все обнаруженные специфические изменения прошли повторное изучение с целью исключения возможных погрешностей и подтверждения реальных морфологических изменений сосудистой стенки.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Всего среди 509 здоровых женщин в постменопаузе без проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в настоящий момент или в анамнезе получены результаты 3 812 УЗИ сканирований сонных артерий (всего 44 924 сегмента сонных артерий). Из 203 исследованных сегментов сосудистой стенки среди 188 участниц изменения признаны ложно-положительными. Морфологические нарушения обнаружены у 12 участниц, что составило 2.4% риск в течение 3-х лет наблюдения. У всех женщин с выявленными нарушениями сосудистой стенки, какие либо клинические проявления отсутствовали. У 6 участниц диагностированные нарушения подверглись обратному развитию и не определялись при повторном обследовании спустя 6-12 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Авторы наблюдали внезапное повышение ТИМ сонных артерий среди 2.4% здоровых европейских в течение 3 лет наблюдения. У половины этих женщин, по-видимому, это явилось результатом геморрагии в сосудистую стенку. Эти данные являются дополнительным аргументом в пользу гипотезы, согласно которой, геморрагические процессы вносят определенный вклад в развитие атеросклероза и при этом могут отсутствовать какие либо клинические проявления.

Гендерные различия факторов риска ишемической болезни сердца: обзор

Gender differences in risk factors for coronary heart disease: review

Y.Y. Tan, G.-C. M. Gast, Y.T. van der Schouw
Maturitas 2010;65: 149–160

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смерти в мире (12% от всех смертей) и «отвечает» в Европе за 22% смертей среди женщин и за 21% - среди мужчин. Вследствие общепринятого мнения, что ИБС является заболеванием, характерным преимущественно для мужчин среднего возраста, многие женщины считают, что эта проблема их не касается и больше опасаются рака молочных желез. Поскольку у женщин ИБС развивается примерно на 10 лет позднее, чем у мужчин, исходы у них обычно хуже. Женщины в 2 раза чаще умирают от первого инфаркта миокарда, у них хуже показатели выживания по сравнению с мужчинами. У женщин коронарные сосуды имеют меньший размер, поэтому они в два раза чаще умирают при проведении операции по реваскуляризации коронарных артерий и чаще подвергаются повторной операции. В отличие от мужчин, симптомы ИБС у женщин чаще носят атипичский характер (тошнота, одышка, усталость, боли в челюстях, онемение в руках и незначительная боль «за грудиной»), поэтому заболевание часто своевременно не диагностируется. Женщины, как правило, имеют множественные факторы риска ИБС, некоторые из которых сходны с традиционными рисками у мужчин, однако некоторые носят специфический для женщин характер. К последним факторам риска относится наличие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), преэклампсии в анамнезе, возраст наступления менопаузы и др. До настоящего времени точная роль СПКЯ в качестве независимого фактора риска ИБС четко не установлена. Необходимо проведение дополнительных исследований с хорошим дизайном для подтверждения гипотезы о потенциальной роли СПКЯ в качестве независимого фактора риска ИБС и эффективности раннего профилактического вмешательства для сни-

жения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у этих женщин в последующем.

Имеющиеся к настоящему времени доказательные данные, свидетельствуют о том, что использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ), особенно у относительно молодых женщин в пери- и ранней постменопаузе, оказывает кардиопротективный эффект. Использование низкодозированных оральных контрацептивов не повышает риска ИБС. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований для более углубленного изучения возможной взаимосвязи между экзогенными гормонами и ИБС.

Показано, что курение, гипертриглицеридемия и уровни липопротеинов низкой плотности холестерина (ЛПНП-ХС) оказывают большее влияние на женщин по сравнению с мужчинами; большая частота сахарного диабета, гипертензии и ожирения в постменопаузе являются предрасполагающими факторами к большему риску ИБС у женщин по сравнению с мужчинами. Знание об этих факторах риска в дополнение к уникальным, характерным только для женщин, будет способствовать оптимизации диагноза, лечения и ранней профилактики ИБС у женщин.

К сожалению, существующие к настоящему моменту модели стратификации риска ИБС, главной из которых является специально разработанная Европейским обществом кардиологов система подсчета SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) на основе данных 12 европейских когортных исследований с участием 93 298 женщин, у которых определяли уровень систолического артериального давления и концентрацию общего холестерина, а также учитывали возраст и статус курения, не включают гендерные специфические факторы риска. Проведение дальнейших исследований поможет инкорпорировать такие риски как СПКЯ, преэклампсия в анамнезе и длительность постменопаузы в используемые на данный момент в клинической практике модели стратификации риска, что поможет улучшить сердечно-сосудистые исходы в женской популяции.

Эффект 6-летней терапии остеопороза Золедроновой кислотой в дозе 5мг (Аккласта) по сравнению с терапией в течение 3 –х лет: результаты продленного исследования HORIZON PFT

The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: a Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)

*D. Black, I. R. Reid, J. A. Cauley, S. Boonen, F. Cosman, P.C. Leung, P. Lakatos, Z. Man, S. R. et al.
American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2010 Annual Meeting
October 15 - 19, 2010; Toronto, Canada*

ВВЕДЕНИЕ.

Золедроновая кислота в дозе 5 мг (Аккласта) при применении один раз в год в течение 3-х лет показала свою эффективность в снижении риска переломов и увеличении минеральной плотности костной ткани (МПК). Однако оставалось неизвестным, приведет ли удлинение сроков терапии более 3-х лет к дальнейшему поддержанию МПК и обеспечению защиты от переломов. В данном реферате представлены результаты исследования HORIZON PFT продолжительностью 6 лет.

МЕТОДЫ.

1233 женщины из основного исследования, получившие все 3 инфузии в течение

3-х лет, были рандомизированы на 2 группы: группу продолживших получать ежегодно инфузию Аккласты в течение последующих 3-х лет (Аккласта 6, n =616) и группу, получавших плацебо в течение последующих 3-х лет (Аккласта ЗПл 3, n=617). Первичной точкой эффективности было процентное изменение МПК шейки бедра к 6-му году терапии по сравнению 3-мя годами терапии. Вторичными точками эффективности являлись процентные изменения МПК в других частях скелета, изменения маркеров костного обмена, возникновение переломов и безопасность.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Результаты изменений МПК шейки бедра представлены на графике ниже. В группе, получавших Аккласту в течение 6 лет, значения МПК шейки бедра оставались постоянными, в то время как в группе получавших Аккласту только в течение 3-х лет (группа Аккласта ЗПл3) значения МПК шейки бедра несколько снизились, но оставались выше показателей МПК до лечения (разница между группами лече-

О
С
Т
Е
О
П
О
Р
О
З

ния составила к 6-му году исследования 1.04% [95%ДИ:0.4,1.7; $p=0.0009$) Показатели МПК других частей скелета отражали ту же тенденцию (бедренной кости:1.2%, $p<0.0001$, поясничных позвонков: 2.03, $p=0.0018$). Показатели маркеров костного обмена оставались постоянными в группе Акласта 6 и несколько увеличивались в группе Акласта 3ПлЗ. Однако показатель P1NP в группе Акласта 3 ПлЗ оставались на 47% ниже показателей данного маркера до лечения. Частота возникновения новых переломов поясничных позвонков (по данным морфометрии) была статистически значимо ниже в группе Акласта 6 по сравнению с группой Акласта 3ПлЗ ($OR=0.48$, $p=0.04$), в то время как частота возникновения других переломов, включая внепозвоночные переломы, переломы бедренной кости, клинически выраженные переломы позвонков по группам не различалась. Общая частота нежелательных явлений была сравнима в обеих группах. Наблюдалось численное увеличение частоты фибрилляций предсердий как серьезного

нежелательного явления в группе Акласта 6 (2.0%) по сравнению с группой Акласта 3ПлЗ (1.1%), однако это различие было статистически недостоверно ($p=0.26$). Влияние на функцию почек, а также случаи возникновения остеонекроза челюсти по группам не различались.

ВЫВОДЫ.

6-ти летняя терапия Акластой позволяет поддерживать постоянный уровень значений МПК, в то время как прекращение терапии после 3-х лет приводит к значимой, хотя и небольшой потере МПК. Профиль безопасности на фоне применения Акласты в течение 3-х и 6-ти лет был сходным. Показатели МПК, вместе с результатами снижения риска переломов, подтверждают, что пациентам с высоким риском возникновения переломов, в частности переломов позвонков, необходимо продолжить применение Акласты после 3-х лет терапии.

