



¹ ГБОУ ДПО РМАПО
Минздравсоц-
развития России

² ФГБУ РКНПК
Минздравсоц-
развития России,
Институт
клинической
кардиологии
им. А.Л. Мясникова

³ Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова

⁴ ФГБУ «ГНИЦ
профилактической
медицины»
Минздравсоц-
развития России

Заместительная гормональная терапия как средство первичной профилактики сердечно- сосудистых заболеваний?

Д. м. н., проф. И.В. КУЗНЕЦОВА¹, д. м. н., проф. В.Б. МЫЧКА²,
М.Ю. КИРИЛЛОВА², Н.А. ВОЙЧЕНКО³,
д. м. н., проф., академик РАМН Р.Г. ОГАНОВ⁴

В настоящее время во всем мире ведущей причиной смерти как среди мужчин, так и среди женщин являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Однако эпидемиология, симптоматика, динамика развития и факторы риска ССЗ у мужчин и женщин существенно различаются. В связи с этим принятая ранее практика ведения женщин с ССЗ, основанная на данных, полученных в мужской популяции, не может считаться правомочной. Половые различия в формировании сердечно-сосудистых нарушений определяют необходимость развития гендерно ориентированной кардиологии. На основании данных доказательной медицины авторы обсуждают применяемые в клинической практике подходы к сердечно-сосудистой профилактике у женщин группы кардиометаболического риска. Рассматриваются основные механизмы защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и роль эстрогенового дефицита в развитии ССЗ. Показано, что только комбинация эстрадиола и дроспиренона может применяться для профилактики ССЗ у женщин.

Особенности кардио- метаболического риска у женщин

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смерти женщин в постменопаузе, в этом же периоде жизни заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) возрастает

примерно в 4 раза. Частота ИБС у женщин в пременопаузе ниже, чем у мужчин того же возраста, но в период менопаузального перехода (45–54 лет), а особенно после прекращения менструаций заболеваемость ИБС увеличивается приблизительно до 3–5 слу-

чаяв на 1000 женщин в год даже в группах низкого риска [1], что свидетельствует о снижении защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему по мере угасания эстрогенной функции яичников. «Эстрогенная защита» способствует тому, что первые симптомы ИБС у женщин появляются в среднем на 10–12 лет позже, чем у мужчин. Однако ССЗ в женской популяции имеют атипичное течение и сложнее диагностируются.

В отличие от мужчин, у женщин чаще выявляются множественные факторы риска. Кроме того, значимость каждого из факторов различается в зависимости от половой принадлежности больного. Так, если риск ИБС имеет очевидную корреляцию с пониженным уровнем липопротеидов высокой плотности и повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности у обоих полов, то содержание общего холестерина более значимо для мужчин, а концентрация триглицеридов прямо свя-

зана с риском ССЗ только у женщин. В то же время дислипидемия в женской популяции уступает первенство в ранге мощности рисков артериальной гипертензии и сахарному диабету (СД).

Единый кластер кардиометаболических рисков, обозначаемый понятием «метаболический синдром» (МС), важен как для женщин, так и для мужчин. Согласно консенсусу Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), наличие МС повышает риск СД 2 типа в 5 раз, а риск смерти от ССЗ – в 3 раза [2], но распространенность самого МС выше среди женщин, чем среди мужчин. Главным признаком и независимым фактором риска в рамках МС является ожирение. Так, повышение веса на 11–20 кг увеличивает риск ишемического инсульта в 1,69–2,52 раза. Прибавка массы тела особенно характерна для женщин в постменопаузе. При этом повышается количество не подкожного, а висцерального жира, то есть развивается висцеральное ожирение с одновременным накоплением жира в верхних отделах подкожной клетчатки передней брюшной стенки и клиническим проявлением в виде увеличения окружности талии. Этот фенотип ассоциирован с инсулинорезистентностью, накоплением атерогенных липидов, артериальной гипертензией, нарушенной толерантностью к глюкозе и ведет к развитию СД 2 типа и увеличению сердечно-сосудистого риска в большей степени у женщин, чем у мужчин [3]. Аналогично, сочетание артериальной гипертензии и СД 2 типа повышает риск смерти у женщин в значительно большей степени, чем у мужчин [4].

Сильную положительную корреляцию с исходами ССЗ имеют уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), при этом у существенной части женщин в постменопаузе регистрируется повышение артериального давления (АД), с трудом поддающееся контролю [5], и артериальная гипертензия,

особенно систолическая, развивается более быстрыми темпами, чем у мужчин. Увеличение индекса массы тела коррелирует с повышением АД, особенно САД, также чаще у женщин, чем у мужчин. Этот факт имеет большое клиническое значение, поскольку именно САД является важным предвестником осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [6]. Неблагоприятные эффекты, связанные с увеличением САД, отмечаются уже при самом незначительном – на 2 мм рт. ст. – сдвиге этого показателя [7].

Одну из главных ролей в развитии постменопаузальных кардиометаболических нарушений играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [8], чрезмерная активность которой сопровождается многочисленными патофизиологическими эффектами. Ангиотензин II повышает уровень АД и стимулирует продукцию альдостерона, альдостерон активизирует рецепторы минералокортикоидов (МР) в дистальных отделах почечных канальцев, что приводит к задержке натрия и потере калия. Но МР присутствует не только в дистальных отделах почечных канальцев, но и в сердце, головном мозге, слюнных железах и кишечнике. Именно поэтому избыток альдостерона способен оказывать множество неблагоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему в дополнение к его действию на водно-солевой обмен [9]. Увеличение концентрации тканевого ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), эндотелина и норадреналина (норэпинефрина) под действием альдостерона запускает повторные порочные циклы с дальнейшим ростом уровня альдостерона в плазме крови. Избыток альдостерона вызывает эндотелиальную дисфункцию, воспаление, гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к гипертрофии миокарда, увеличению содержания кальция в миокарде, гипокалиемии и желудочковой аритмии, нарушению функции

почек, а также к дисфункции вегетативной и центральной нервной системы [9]. Повышение соотношения «альдостерон/ренин» с высокой степенью достоверности имеет прямую корреляцию с частотой сердечных сокращений (ЧСС) – значимого маркера риска генерализованного атеросклероза [10]. При этом избыток альдостерона оказывает свои патологические эффекты на сосудистую стенку и структуру левого желудочка сердца вне зависимости от вариаций АД [11, 12].

Помимо отличий в значимости того или иного общего фактора сердечно-сосудистого риска и наличия характерного только для женщин влияния дефицита эстрогенов на риск ССЗ, существуют иные специфические факторы, свойственные исключительно женскому полу. К ним относятся неблагоприятные сведения личного анамнеза: гестационный диабет, преэклампсия, самопроизвольные выкидыши и мертворождения неустановленного генеза или связанные с антифосфолипидным синдромом, отслойка плаценты. Эти факты могут свидетельствовать о наследственном или приобретенном тромбофилическом состоянии и дополнять риск острого ССЗ за счет повышенной вероятности тромбоза.

Наконец, не следует забывать об общих для обоих полов факторах риска, ассоциированных с образом жизни: диете с высоким потреблением насыщенных жирных кислот, злоупотреблении алкоголем, курении, низком уровне физической активности и др., а также о том, что именно женщины наиболее уязвимы к их воздействию.

Особенности профилактики ССЗ у женщин

Экстраполяция «мужских» факторов сердечно-сосудистого риска на женскую популяцию и невнимание к гендерным различиям ответа на профилактические мероприятия привели к тому, что за последние 40 лет в Европе смертность от ИБС в возрасте до 65 лет снизи-



лась на 50% только среди мужчин, оставшись неизменной у женщин. Яркой иллюстрацией обобщенного подхода к предотвращению ССЗ служит гипополипдеммическая профилактика.

Длительное время лекарственные средства группы статинов, снижающие уровень липидов, считались средством первичной профилактики ИБС [13]. Результаты влияния статинов на клинически значимые исходы (инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые осложнения) демонстрировали в целом положительный результат. Но анализ, учитывающий половую принадлежность пациентов, показал, что положительный эффект статинов «сохранился» в мужской подгруппе и «исчез» у женщин [14].

Обобщенные данные шести рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включивших 11 435 пациенток, не подтвердили эффективность статинов как средства первичной профилактики ИБС у женщин [15]: относительный риск (ОР) 0,87 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,69) для ИБС; ОР 0,61 (95% ДИ 0,22–1,68) для несмертельного инфаркта миокарда; ОР 0,95 (95% ДИ 0,62–1,46) для общей смертности; ОР 1,07 (95% ДИ 0,47–2,40) для смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Экстраполяция результатов, полученных по первичной профилактике ИБС у мужчин и вторичной профилактике ИБС у женщин, имеющих ССЗ, на популяцию здоровых женщин оказалась несостоятельной. Более того, анализ заболеваемости женщин, получавших такую первичную профилактику, указал на повышение риска рака молочной железы при использовании некоторых видов статинов [16].

Кроме статинов, в качестве средства первичной профилактики ССЗ рассматривался и аспирин. Результаты оценки возможного влияния аспирина на сердечно-сосудистые риски у исходно здоровых женщин в постменопаузе (10-летнее наблюдение в рамках исследования WHI

(Women's Health Initiative – Инициатива по здоровью женщин)) не продемонстрировали значимого эффекта и не обнаружили снижения частоты несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или смерти от этих заболеваний [17].

Наибольшее влияние на снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у женщин оказывает жесткий контроль уровня АД. Даже минимальная редукция уровня АД способна значительно задержать развитие клинической артериальной гипертонии [18], что потенциально отодвигает сроки или уменьшает частоту появления последующих сердечно-сосудистых событий. При этом для женщин, в отличие от мужчин, имеет значение степень снижения уровня АД. Поддержание САД в пределах значений, не превышающих 130 мм рт. ст., способствует уменьшению частоты ИБС на 28,1% у мужчин и только на 12,5% у женщин [19]. Снижение уровня САД до 120 мм рт. ст. не выявляет дополнительных преимуществ у мужчин (28,2%), тогда как у женщин приводит к значительному снижению частоты ИБС – на 45,2% [20]. Снижение уровня АД также положительно воздействует на показатель смертности от инсульта, причем снижение уровня САД всего на 2 мм рт. ст. уменьшает риск смерти от инсульта на 10% [7].

Уровень АД, к достижению которого следует стремиться у конкретной пациентки, зависит от выявленных у нее факторов риска, и в то же время исходный уровень АД определяет необходимость и вид фармакологического вмешательства в дополнение к изменению образа жизни. Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертонии (European Society of Hypertension) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology), уровни АД подразделяют на 5 категорий: нормальное АД (САД 120–129 мм рт. ст., ДАД 80–84 мм рт. ст.); высокое нормальное АД (САД 130–139 мм

рт. ст., ДАД 85–89 мм рт. ст.); артериальная гипертония 1-й степени (САД 140–159 мм рт. ст., ДАД 90–99 мм рт. ст.); артериальная гипертония 2-й степени (САД 160–179 мм рт. ст., ДАД 100–109 мм рт. ст.) и артериальная гипертония 3-й степени (САД \geq 180 мм рт. ст., ДАД \geq 110 мм рт. ст.) [21]. Использование гипотензивных средств при нормальном или высоком нормальном АД в отсутствие дополнительных факторов риска обычно не рекомендуется. Выявление дополнительных факторов риска требует изменения образа жизни, а при наличии трех факторов риска следует подобрать гипотензивную терапию. При диагностировании артериальной гипертонии должна быть назначена гипотензивная терапия.

Добиться стабильного контроля АД удастся не всегда. В исследовании WHI 64,3% женщин с артериальной гипертонией получали гипотензивную терапию, но адекватный контроль уровня АД достигался только в 36,1% случаев, при этом реже удавалось контролировать АД у женщин старшего возраста с исходно более высоким сердечно-сосудистым риском [7]. Гендерные особенности формирования артериальной гипертонии обуславливают необходимость поиска специальных лекарственных комплексов, ориентированных на женскую популяцию. Результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Англо-скандинавское исследование исходов заболеваний сердца) показали, что у женщин использование комбинации амлодипина с периндоприлом приводит к более выраженному снижению уровня АД по сравнению с сочетанием атенолола и диуретиков и, как следствие, к значимому сокращению риска сердечно-сосудистых осложнений [22]. У больных СД даже относительно короткие периоды адекватного лечения артериальной гипертонии улучшают прогноз заболевания, но только при условии контроля уровня глюкозы. Стабилизация концентрации глюкозы плазмы



крови натощак на значениях менее 6 ммоль/л позволяет на 12% снизить частоту сосудистых осложнений СД 2 типа и на 10% – частоту смерти от них.

Риск развития ССЗ и СД 2 типа у женщин прямо зависит от степени ожирения, что определяет значимость коррекции образа жизни как фактора кардиометаболической профилактики. Снижение веса тела на 5%, уменьшение общего потребления жиров на 30% и насыщенных жиров на 10%, а также регулярные занятия физическими упражнениями в течение 30 минут в день на 58% сокращают частоту развития СД 2 типа у лиц с нарушением толерантности к глюкозе. Изменение характера питания помогает контролировать АД. Так, при сниженном потреблении соли средний уровень АД у женщин на 7,1 мм рт. ст. меньше, чем при обычном режиме использования этого продукта при исходно нормальном показателе АД, а при исходной артериальной гипертензии разница составляет 11,5 мм рт. ст. В свете современных представлений о роли РААС в развитии ССЗ особое внимание привлекают средства, способные воздействовать на различные звенья этой системы. В 1970–80-х гг. существовало мнение о том, что ингибирования АПФ достаточно для уменьшения синтеза альдостерона. Но более поздние исследования продемонстрировали способность альдостерона «ускользать» от действия ингибиторов АПФ даже при использовании их максимальных доз или при сочетанной терапии [23]. Механизм такого эффекта остается неясным, но потенциальные механизмы предполагают продукцию альдостерона в сердце, головном мозге и стенке кровеносных сосудов (ангиотензиннезависимые структуры), прямую стимуляцию его секреции под влиянием эндотелина, а также «ускользание» ангиотензина II в результате его образования под воздействием химаза. Невозможность в полной мере повлиять на синтез альдостерона

привлекла внимание исследователей к блокаде МР.

Изучение блокады МР у крыс со спонтанно развившейся гипертензией на фоне богатой солью диеты (модель предрасположенности к инсульту) продемонстрировало редукцию протеинурии и уменьшение повреждений почечных капилляров вне зависимости от изменений системной гемодинамики с последующим снижением частоты инсультов и почечной недостаточности. На генномодифицированных крысах с наличием двух человеческих генов – ренина и ангиотензиногена (dTGR) (модель избытка ангиотензина II с поражением сосудов и миокарда) – блокада МР снижала накопление коллагена и воспалительную реакцию в миокарде, что сопровождалось подавлением транскрипционных факторов: ядерного фактора каппа-В и активатора белка-1. Преимущества блокады альдостерона также были продемонстрированы на моделях животных с развившейся на фоне специфической диеты гиперлипидемией, у которых не наблюдалось повышения уровня альдостерона в сыворотке. Ингибирование МР приводило к снижению оксидативного образования свободных радикалов в сосудистой стенке и улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию [24].

Необходимость прямой блокады рецепторов к альдостерону (МР) представляется логическим решением проблемы «ускользания» альдостерона, но клинические данные в поддержку этой гипотезы получены относительно недавно в исследованиях RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study – Рандомизированное исследование по оценке эффективности Альдактона) и EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study – Исследование эффективности эплеренона в предотвращении сердечной недостаточности и увеличении выживаемости у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда). Ингибиторы альдосте-

К увеличению риска ССЗ у женщин приводит дефицит/дисбаланс половых гормонов вследствие менопаузы. В связи с этим ЗГТ может рассматриваться как средство первичной профилактики ССЗ при условии ее раннего назначения – в перименопаузе или ранней постменопаузе, но не позже чем в течение 10 лет после последней менструации и в возрасте до 60 лет.

рона в этих исследованиях назначались пациентам с выраженной (III–IV функциональный класс) сердечной недостаточностью или сердечной недостаточностью, развившейся после инфаркта миокарда. В ходе исследования RALES пациенты получали спиронолактон в средней дозе 26 мг, что привело к 30%-ному сокращению смертности вследствие различных причин. В исследовании EPHEUS на фоне лечения эплереноном в средней дозе 42,6 мг отмечалось снижение смертности от разных причин на 15% и от сердечно-сосудистых причин – на 17% [25].

Блокада МР оказывает благоприятное влияние на вариабельность ЧСС и снижает дисперсию интервала QT [26], предотвращает «ремоделирование электрических потенциалов», наблюдающееся после инфаркта миокарда с уменьшением содержания и потенциального воздействия кальция на миокард. Эффекты блокады МР на фиброз миокарда и регулирование почками уровня калия и магния в сыворотке/тканях помогают понять причины снижения внезапной смерти от причин, связанных с сердцем, наблюдавшегося в исследованиях RALES и EPHEUS. Блокада МР улучшает эндотелиальную функцию, увеличивает образование оксида азота, ингибирует преобразование сосудистого



Стабилизация, а иногда и снижение АД и массы тела в совокупности с хорошим эффектом в отношении вазомоторных и психовегетативных симптомов позволяет считать Анжелик® средством первого выбора среди препаратов ЗГТ у женщин с кардиометаболическим риском.

ангиотензина I в ангиотензин II и задерживает тромботический ответ на повреждение сосудистой стенки. Дополнительно блокада МР снижает экспрессию рецепторов к ангиотензину II подтипа 1 (АТ-1), увеличивает экспрессию АТ-2-рецепторов и увеличивает уровень АПФ-2, что способствует образованию ангиотензина 1-7 и 1-9, а значит, вазодилатации. Под влиянием спиронолактона наблюдается подавление экспрессии нескольких провоспалительных маркеров [27]. Принимая во внимание все вышесказанное, можно сделать заключение: блокада МР оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, предотвращая развитие атеросклероза через снижение экспрессии молекул адгезии, активации моноцитов, их адгезии и миграции в сосудистую стенку, окисления липопротеидов низкой плотности, активации и адгезии тромбоцитов, миграции гладкомышечных клеток стенки сосудов и активации металлопротеиназ. Блокада МР эффективно снижает уровень АД у пациентов с эссенциальной гипертензией [28], приводит к редукции массы левого желудочка и частоты микроальбуминурии у этих пациентов, что способствует снижению частоты внезапной сердечной смерти, наблюдавшемуся в ходе исследования EPINESUS [25]. Таким образом, блокада МР может рассматриваться как важнейшее звено стратегии кардиоваскулярной профилактики.

Гормоны как факторы кардиометаболического риска и кардиометаболической профилактики

Эпидемиологические, экспериментальные и клинические наблюдения предполагают кардиопротекторный эффект половых гормонов у женщин. Это косвенно подтверждается данными о том, что до 40 лет женщины защищены от развития ИБС и вплоть до менопаузы значительно отстают от мужчин того же возраста по частоте инфарктов миокарда и случаев внезапной смерти. Кроме того, безотносительно возраста, в постменопаузе риск ССЗ у женщин оказывается выше, чем у женщин в пременопаузе, а у больных, перенесших овариэктомию и не получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), частота ИБС равна таковой у мужчин аналогичного возраста [29].

Традиционно, говоря о протекторной роли овариальных гормонов в отношении сердечно-сосудистых рисков, мы имеем в виду эстрогены. Это не случайно. Эстрогены благоприятно действуют на сосудистую стенку, ускоряя вазодилатацию, стимулируют рост эндотелия и защищают сосуды от развития атеросклероза, улучшая липидный обмен.

Но, помимо эстрогенов, другие стероидные гормоны также способны оказать влияние на метаболизм и сердечно-сосудистую систему. В последние годы становится очевидным, что не только и не столько абсолютное снижение либо повышение их секреции, сколько нарушение баланса между различными стероидами ведет к увеличению кардиометаболического риска.

Если роль эстрогенного дефицита в нарушении функции эндотелия не подвергается сомнению, то метаболические последствия эстрогенного воздействия на организм не столь однозначны. Так, эстрогены увеличивают синтез белков свертывания крови в печени, повышая прокоагулянтный потенциал, и увеличивают синтез ангиотензиногена, приводя

к последовательной активации РААС. Справедливости ради надо заметить, что сам эстрадиол компенсирует свое потенциально негативное влияние на сосуды, подавляя активность рецепторов АТ-1 во всех органах и тканях, но эффекты повышенной продукции альдостерона эстрадиолом не регулируются.

У молодой женщины антиподом эстрадиола в отношении минералокортикоидного звена РААС является прогестерон, который связывается с МР и нивелирует тканевые последствия избыточной активации РААС и альдостероновых эффектов. При снижении уровня прогестерона возникший гормональный дисбаланс увеличивает степень выраженности минералокортикоидных влияний. Именно поэтому первые подъемы АД у женщин фиксируются задолго до наступления менопаузы, еще при сохраненном ритме менструаций, но при постепенной утрате овуляторной функции яичников. Тот же механизм потери прогестерона вовлечен в формирование висцерального ожирения у женщин.

Возникающий в связи с постепенным снижением уровня эстрогенов относительный избыток андрогенов ведет к перераспределению жировой ткани с акцентом на висцеральный жир. Это влечет за собой множественные метаболические последствия, определяющие риск развития МС. В настоящее время именно этот относительный избыток андрогенов рассматривают как главный фактор риска МС. Высокий нормальный уровень общего тестостерона связан с трехкратным повышением риска МС (ОР 3,15; 95% ДИ 1,57–6,35) и трехкратным повышением рисков ССЗ (ОР 2,95; 95% ДИ 1,2–7,3) [30]. Но одновременно с относительной гиперандрогенией свой вклад в развитие МС вносит абсолютная гипопрогестеронемия. Отсутствие антиминералокортикоидных влияний прогестерона позволяет альдостерону активизировать РААС, в том числе ее компоненты, располо-

женные в жировой ткани. Вследствие действия альдостерона на адипоциты усиливаются процессы их дифференцировки, что приводит к увеличению массы висцерального жира. Таким образом, гормональный дисбаланс в период пери- и постменопаузы ассоциирован с прибавкой в весе из-за избытка андрогенных и недостатка прогестероновых влияний, а также с повышением АД из-за эндотелиальной дисфункции, обусловленной дефицитом эстрогенов.

Нормализация гормональных взаимоотношений, лежащих в основе кардиометаболического риска, достигается с помощью назначения гормональной терапии. Целями менопаузальной гормональной терапии являются: 1) редукция вазомоторных симптомов, связанных с эстрогенным дефицитом; 2) лечение урогенитальной атрофии и сухости влагалища; 3) минимизация рисков и осложнений как эстрогенного дефицита, так и самой гормональной терапии. Несмотря на то что эстрогенная и эстроген/прогестагенная терапия может значительно улучшить качество жизни женщин, уникальный профиль рисков, свойственный каждому организму, определяет больший или меньший успех гормонального лечения.

Большое число наблюдательных исследований предполагают, что заместительная терапия эстрогенами и, с меньшим объемом доказательств, эстроген/прогестагенная заместительная терапия связаны с существенным сокращением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [31, 32, 33]. Эти наблюдения, однако, не были подтверждены крупными РКИ, продемонстрировавшими увеличение риска ССЗ на фоне ЗГТ.

Но упомянутые исследования были проведены в основном на пожилых женщинах, использующих конъюгированные эстрогены в виде монотерапии и в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом [34, 35]. Однако при проведении чисто эстроген-

ной терапии в исследовании WHI прослеживалась четкая тенденция к снижению заболеваемости ИБС, достигавшая статистической достоверности в возрастной группе 50–59 лет [1].

Связь между гормональной терапией и риском инсульта была оценена в нескольких РКИ. Исследование HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study – Сердце и заместительная эстроген/прогестинотерапия) не обнаружило разницы в частоте инсульта. В РКИ WEST (Women's Oestrogen for Stroke Trial – Исследование роли эстрогенов в развитии инсульта у женщин) была получена тенденция к увеличению риска фатального инсульта (ОР 2,9; 95% ДИ 0,9–9,0). В исследовании WHI повышение риска инсульта составило 40%. Метаанализ РКИ позволил авторам сделать заключение о том, что у женщин, использующих ЗГТ, частота ишемического инсульта повышается на 29%. Эти наблюдения относятся и к тиболону (ОР 2,9; 95% ДИ 1,14–4,23) – препарату, сочетающему эффекты эстрогена и гестагена. Повышенный риск инсульта зафиксирован в исследовании NHS (Nurses' Health Study – Исследование здоровья медицинских сестер) при текущем использовании ЗГТ, причем и у молодых женщин, начавших прием гормонов в возрасте, близком к естественной менопаузе, и у женщин с 10-летним и более длительным «стажем» отсутствия менструаций. Но частота инсульта оказалась ниже у более молодых женщин, атрибутивный риск в этой группе пациенток от 50 до 54 лет составил 2 дополнительных случая инсульта на 10 000 женщин/лет. Была обнаружена также прямая взаимосвязь между риском инсульта и дозой эстрогена.

Накопленные к настоящему времени данные РКИ, наблюдательных исследований, а также исследований, выполненных на животных и в лабораторных условиях, свидетельствуют в поддержку существования крити-

ческого «окна терапевтических возможностей» для кардиопротекторного эффекта ЗГТ, начатой в пери- и ранней постменопаузе [30, 35, 36]. В частности, проведенный S.R. Salpeter и соавт. метаанализ РКИ продемонстрировал статистически и клинически значимое сокращение частоты кардиальных событий среди женщин, у которых ЗГТ была начата в возрасте менее 60 лет, по сравнению с женщинами из контрольной группы, получавшими плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,68; 95% ДИ 0,48–0,96) [37]. По данным метаанализа 30 исследований, смертность также снижалась, если средний возраст женщин на момент начала ЗГТ был ниже 60 лет (ОШ 61; 95% ДИ 0,39–0,95) [38].

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что в относительно здоровых артериях рецепторы эстрогенов обнаруживаются в течение нескольких лет после менопаузы, следовательно, сосуды сохраняют способность «отвечать» на экзогенно вводимые эстрогены, и этот ответ будет связан с улучшением функции эндотелия и кардиопротекторным эффектом [39]. Если же ЗГТ начата спустя 10 и более лет после менопаузы, когда наличие атеросклероза становится весьма вероятным, наблюдается увеличение кардиальных событий в течение первого года терапии (ОР 1,47; 95% ДИ 1,12–1,92) [37]. Но в последующем, спустя 2 года после начала ЗГТ, частота ССЗ даже у этих женщин старшего возраста уменьшается (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,93), по сравнению с результатами, полученными в группе плацебо. Таким образом, возраст, в котором начата ЗГТ, является фактором, определяющим успех первичной профилактики ССЗ.

Существует гипотеза, хотя и не подтвержденная данными доказательной медицины, согласно которой неблагоприятные эффекты комбинированной гормональной терапии зависят от особенностей прогестагенного компонента. В настоящее время роль этого



фактора в успехе или неудаче ЗГТ как первичной сердечно-сосудистой профилактики активно исследуется.

Уникальным на сегодняшний день прогестином, обладающим выгодным для сердечно-сосудистой системы фармакологическим профилем, является дроспиренон. Дроспиренон (6-бета-,7бета-,15-бета-,16-бета-диметил-3-оксо-17-альфа-прегн-4-ене-21,17-карболон) – уникальный прогестин 4-го поколения, производное 17-альфа-спиролактона [40]. Дроспиренон, как и прогестерон, обладает высоким сродством к МР (500% и 100% для человеческого рецептора у дроспиренона и прогестерона соответственно; 100% для рецептора крыс у обоих прогестагенов). В исследованиях *in vitro* показано, что дроспиренон и прогестерон ингибируют индуцированную альдостероном минералокортикоидную активность. Это отличает дроспиренон от любого другого прогестина, в настоящее время используемого в составе препаратов для ЗГТ.

Дроспиренон обладает существенным потенциалом для уменьшения эндотелиальной дисфункции, способствующей развитию артериальной гипертензии и атеросклероза и их последствий, включая инфаркт миокарда и инсульт, для снижения прогрессирования нарушений функции почек, уменьшения частоты внезапной смерти от сердечных причин и предотвращения ремоделирования левого желудочка и развития сердечной недостаточности после инфаркта миокарда. Благодаря антиандрогенной активности он также характеризуется благоприятным влиянием на профиль липидов в сыворотке крови. Эти свойства дроспиренона/эстрадиола позволяют ему, в отличие от других доступных комбинаций прогестагенов/эстрогенов, оказывать кардиопротекторное воздействие у женщин в постменопаузе.

Прогестин дроспиренон, ингибитор альдостероновых влияний, способен предотвратить разви-

тие и последствия ССЗ у женщин в пре- и постменопаузе, как было показано в исследованиях, в которых изучалось использование препаратов с антиминералокортикоидными эффектами у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда [25]. Пероральные препараты, содержащие комбинацию «дроспиренон/эстрадиол», уже продемонстрировали значимое снижение АД у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе [41, 42, 43]. Это снижение АД было дополнительным по отношению к таковому, полученному при помощи ингибиторов АПФ или других гипотензивных средств.

Недавно проведенное исследование EURAS (European Active Surveillance study – Европейское активное наблюдательное исследование), в котором оценивали риск сердечно-сосудистых событий при использовании ЗГТ дроспиренонем по сравнению с другими прогестагенами, показало, что риск венозной тромбоэмболии на фоне ЗГТ дроспиренонем эквивалентен риску, возникающему при использовании других препаратов для ЗГТ. В то же время частота негативных событий, связанных с артериальным тромбозом (инсульт, острый инфаркт миокарда), составила 5,5 событий на 10 000 женщин-лет (95% ДИ 1,8–12,8) при использовании ЗГТ дроспиренонем и 21,2 события на 10 000 женщин-лет (95% ДИ 16,1–27,3) при использовании других пероральных низкодозированных препаратов для ЗГТ [44].

Уникальные свойства дроспиренона – совокупность антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов – хорошо дополняют действие микронизированного 17-бета-эстрадиола на эндотелий сосудов и предотвращают эстрогензависимую активацию РААС и накопление висцерального жира. Комбинация «17-бета-эстрадиол/дроспиренон» (препарат Анжелик®) является оптимальным выбором ЗГТ для всех

женщин в постменопаузе, но особенно для группы кардиометаболического риска.

Заключение

Традиционные факторы риска ССЗ имеют разную значимость у мужчин и у женщин. Для женщин контроль уровня АД и профилактика нарушения толерантности к глюкозе являются ключевыми мерами по снижению риска ССЗ. Следует иметь в виду, что к увеличению риска ССЗ у женщин приводит дефицит/дисбаланс половых гормонов вследствие менопаузы. В связи с этим ЗГТ может рассматриваться как средство первичной профилактики ССЗ при условии ее раннего назначения – в перименопаузе или ранней постменопаузе, но не позже чем в течение 10 лет после последней менструации и в возрасте до 60 лет.

Максимальная польза ЗГТ отмечается в тех случаях, когда ЗГТ предотвращает повышение уровня АД и препятствует прибавке в весе, как это наблюдается у женщин, получающих комбинацию «17-бета-эстрадиол/дроспиренон» (препарат Анжелик®). Стабилизация, а иногда и снижение АД и массы тела в совокупности с хорошим эффектом в отношении вазомоторных и психовегетативных симптомов позволяют считать Анжелик® средством первого выбора среди препаратов ЗГТ у женщин с кардиометаболическим риском.

Разумеется, не следует спешить с возвращением ЗГТ показания «первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний». Но в условиях явного недостатка средств профилактики ССЗ у женщин применение ЗГТ способно заполнить эту пустующую нишу. Однако экстраполировать положительные свойства отдельных комбинаций на все препараты ЗГТ нельзя. На сегодняшний день, на наш взгляд, только комбинация эстрадиола и дроспиренона имеет право на включение в разряд средств для профилактики ССЗ у женщин. ❁