

# Место заместительной гормональной терапии в кардиоваскулярной профилактике у женщин в менопаузе

**Изучение влияния женских половых гормонов на течение биологических процессов в женском организме позволило кардинально изменить понимание многих патологических состояний, развивающихся в перименопаузальном периоде.**

**Особое внимание в этом аспекте уделяется профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тесно связанных с дефицитом эстрогенов, возникающим в климактерии. Несмотря на осознание взаимосвязи между уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и снижением уровня эстрогенов, подходы к профилактике ССЗ у женщин в реальной клинической практике сегодня практически не изменились и не отличаются от таковых у мужчин. При этом медикаментозные профилактические мероприятия устойчиво ассоциируются исключительно с кардиальной группой препаратов.**

Рассказать о перспективных направлениях усовершенствования и индивидуализации профилактики ССЗ в популяции женщин перименопаузального периода, а также о возможностях взаимодействия кардиологов и гинекологов в решении междисциплинарных проблем мы попросили **руководителя отдела дислипидемий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Елену Ивановну Митченко и заведующую отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Татьяну Феофановну Татарчук.**

**— Насколько соответствует действительности мнение о большей распространенности кардиоваскулярной патологии в мужской популяции?**

**Татьяна Феофановна Татарчук (Т.Ф.):**



— До 50-летнего возраста риск развития атеросклероза у мужчин в 4 раза превышает таковой у женщин. Однако после 50 лет (время наступления естественной менопаузы) частота ССЗ среди женщин стремительно растет. Таким образом, ССЗ у женщин возникают в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин. Кроме того, наступление хирургической менопаузы (что в последнее время встречается все чаще в связи с ростом гинекологической заболеваемости) в возрасте до 50 лет увеличивает риск развития ССЗ более чем в 4 раза, риск инфаркта миокарда (ИМ) — в 2 раза. Риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) вследствие раннего прекращения менструаций вне зависимости от причин (естественная или хирургическая менопауза) возрастает в 7 раз.

Если анализировать влияние менопаузы на риск развития ССЗ у женщин, то риск возникновения кардиоваскулярной патологии в возрасте 40-50 лет значительно выше у пациенток с преждевременной и ранней менопаузой, а также хирургической менопаузой, чем у женщин с физиологически наступившей менопаузой в возрасте 50-51 года.

В исследовании, в котором сравнивали частоту развития ИМ у мужчин и женщин в различные возрастные периоды (35-54; 55-64; 65-74 года), было показано, что в 1995 г. данный показатель существенно уменьшился во всех возрастных подгруппах мужской популяции по сравнению с 1985 г. В то же время в когорте женщин в возрасте 55-64 лет

наблюдали лишь незначительное снижение частоты ИМ, а среди участниц исследования в возрасте 35-54 лет — ее увеличение (Clarkson, 2004), при этом риск смерти от ИМ у женщин после 50 лет был выше, чем у мужчин. Результаты данного исследования также заставляют задуматься о необходимости дифференцированного подхода к профилактике и лечению ССЗ в мужской и женской популяциях.

**Елена Ивановна Митченко (Е.И.):**



— По данным американских исследователей, в возрастной когорте до 60 лет преобладают заболеваемость и смертность от кардиоваскулярной патологии у мужчин, а после 60 лет — у женщин. Безусловно, эти данные свидетельствуют о значимости гендерных особенностей кардиологических пациентов в различные возрастные периоды. Если говорить о влиянии возраста и пола на риск развития ССЗ, в частности ИБС, то возраст 50-55 лет является своеобразным рубежом для женщин — именно после менопаузы манифестируют все признаки ИБС. Это особенно четко прослеживается при оценке степени сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE с учетом пола, возраста, уровня артериального давления, холестерина крови, курения. При этом женщины в возрасте до 50-55 лет даже при повышенном уровне артериального давления и наличии фактора курения имеют более низкий уровень риска по сравнению с мужчинами за счет благоприятного кардиопротекторного влияния естественных эстрогенов. Однако после 55 лет, когда окончательно угасает репродуктивная функция и уровень женских половых гормонов становится минимальным, факторы риска развития ССЗ оказывают более выраженное влияние на состояние организма, а величина степени кардиоваскулярного риска приближается к таковой у мужчин.

**— Как практическому врачу следует ориентироваться к перименопаузе, исходя из вышеперечисленных данных?**

**Е.И.:**

— Менопаузу следует рассматривать как фактор риска развития ССЗ, который запускает целый каскад патологических изменений в организме женщины, включая развитие артериальной гипертензии (АГ), дислипидемий, ожирения по абдоминальному типу, возникновение инсулинорезистентности, повышение уровня липидов в крови, увеличение

симптоадrenalового тонуса, нарушение эндотелиальной функции, воспалительные сосудистые реакции.

Так, в постменопаузе увеличивается уровень общего холестерина на 15%, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — на 25%; в то же время уровень антиатерогенных фракций липопротеинов — липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — снижается. Интересно, что у женщин в возрасте 60 лет пороговое значение толщины комплекса интимедии при УЗИ магистральных сосудов головы и шеи значительно ниже, чем у мужчин этой же возрастной категории: 0,8 против 0,9 мм. При этом у женщин данный маркер как предиктор ИБС имеет более высокую точность.

На основании полученных данных С. Spenser в 1997 г. впервые представил концепцию менопаузального метаболического синдрома (МС), который характеризуется дислипидемией, нарушением углеводного обмена, центральным ожирением, повышением уровня мочевой кислоты, нарушением системы свертывания, АГ и активацией симптоадrenalовой системы на фоне снижения эстрогенов у женщин в перименопаузе.

**— Расскажите более подробно о менопаузальном МС.**

**Т.Ф.:**

— Менопаузальный МС является мультидисциплинарной проблемой, которая привлекает внимание не только кардиологов и эндокринологов, но и гинекологов.

Основной критерий менопаузального МС — это ожирение. Быстрая прибавка массы тела в перименопаузе отмечается примерно у 60% женщин. В рамках исследования WHS установлено, что в первые 3 года после менопаузы масса тела женщины увеличивается в среднем на 2,3 кг, а через 8 лет — на 5,5 кг. Считается, что до 48 лет скорость метаболизма остается постоянной, тогда как у людей старшего возраста происходит ее замедление на 4-5% каждые 10 лет (Poehlman et al., 1998). В период менопаузы у женщины наблюдается нарушение баланса между поступающей с пищей энергией и ежедневным ее расходом на метаболизм в покое, термогенез и физическую активность.

**— Какова роль эстрогенов в этом процессе?**

**Т.Ф.:**

— Эстрогены контролируют массу жировой ткани в организме женщины и ее распределение, влияя на адипоциты, стимулируют метаболизм свободных жирных кислот в печени. При нормальном уровне эстрогенов в состоянии голода в организме снижается содержание инсулина и лептина и повышается уровень нейрпептида Y, который усиливает

аппетит. После приема пищи уровни инсулина и лептина повышаются, содержание нейрпептида Y снижается, наступает чувство сытости и повышается уровень эндогенных пептидных регуляторов меланокортинов, которые, помимо известного гормонального действия, обладают широким спектром экстрагормональных эффектов. Меланокортины ускоряют регенеративные процессы в нервно-мышечной системе, оказывают протекторное действие при повреждениях центральной нервной системы, обладают противовоспалительными и жаропонижающими свойствами, влияют на болевую чувствительность и сердечно-сосудистую систему, а также на функцию экзокринных желез, объем потребления пищи и массу тела. При сниженной концентрации эстрогенов повышается уровень нейрпептида Y, снижается содержание меланокортинов, нарушается сон, чувство сытости не наступает вовремя, чаще возникает ощущение голода. В итоге образуется замкнутый круг — чтобы снизить уровень нейрпептида Y, отвечающего за чувство сытости, женщина с недостаточностью эстрогенов вынуждена много есть.

**— Какие терапевтические подходы к коррекции гормонального фона у женщин в перименопаузе разработаны в настоящее время?**

**Т.Ф.:**

— Стандартным подходом к коррекции гормонального фона у таких пациенток является использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Выбор метода ЗГТ определяется многими факторами: фазой климактерии (перименопауза или постменопауза), наличием или отсутствием матки, а также задачами ЗГТ, которые могут быть краткосрочными и долгосрочными. Краткосрочные задачи направлены на ликвидацию ранних симптомов недостаточности яичников — вазомоторных и психоэмоциональных. Длительность такого лечения составляет 3-6 мес и предусматривает возможность проведения повторных курсов. Однако в аспекте профилактики кардиоваскулярных осложнений нас интересует длительная (защитная) терапия, требующая приема ЗГТ на протяжении нескольких лет.

Это, безусловно, общие подходы при назначении ЗГТ. В практической деятельности приходится учитывать значительно большее количество факторов и нюансов, в том числе личные предпочтения женщин. Выбор конкретного гормонального препарата для проведения ЗГТ является непростой задачей, требующей сотрудничества кардиолога или врача общего профиля и гинеколога. В целом важно понимать, что медикаментозную коррекцию гормонального фона следует рассматривать как один из важных аспектов индивидуализированной профилактики ССЗ у женщин в перименопаузе, однако этот метод остается сегодня в числе неиспользованных резервов. К сожалению, в реальной клинической практике наблюдается унификация подходов к проведению профилактики ССЗ в мужской и женской популяциях.

– В чем заключаются причины недостаточного внимания со стороны практических врачей к проблемам профилактики ССЗ, связанным с гендерными особенностями?

**Е.И.:**

– Проблему недостаточной индивидуализации профилактики ССЗ с учетом гендерных особенностей невозможно рассматривать в отрыве от проблемы гендерного равновесия при организации и проведении клинических исследований. В многоцентровых исследованиях, посвященных профилактике и лечению ССЗ, численно всегда преобладают пациенты мужского пола. Процентный состав женщин в них в среднем колеблется от 15 до 20%, в редких случаях достигая 30% от общего числа исследуемой популяции кардиологических больных. Таким образом, большая часть доказательных данных в кардиологии получена в исследованиях с выраженным численным превосходством мужчин.

Одной из возможных причин преобладания пациентов мужского пола в клинических исследованиях является более ранняя и острая манифестация у них сердечно-сосудистой патологии в период высокой социальной активности. Каковы бы ни были причины гендерных перекосов, в настоящее время сформирован стереотипный подход к профилактике ССЗ без учета пола пациентов.

Кардиолог, семейный врач или врач общего профиля, как правило, даже не ставят перед пациенткой перименопаузального возраста вопрос о возможном включении в комплекс мероприятий по профилактике ССЗ терапии, корригирующей гормональный фон. Таким образом, главной причиной отсутствия индивидуализированной профилактики ССЗ с учетом гендерных особенностей является инертность врачей. Не следует также забывать о гормоналFOBиях, причем не со стороны пациенток, а со стороны лечащих специалистов.

– Чем можно объяснить настороженное отношение к ЗГТ, которая является эффективным методом профилактики кардиоваскулярной патологии и менопаузального МС?

**Е.И.:**

– Это можно объяснить неоднозначными исходами некоторых крупных исследований при попытке формирования доказательной базы эффективности ЗГТ в кардиоваскулярной профилактике.

Исследование «Сердце и эстроген/прогестинзаместительная терапия» (HERS), проводившееся с целью определения роли комбинированной ЗГТ во вторичной профилактике ССЗ у женщин старших возрастных групп (средний возраст 67 лет) в постменопаузе, было приостановлено через 4,1 года после начала наблюдения из-за отсутствия благоприятного эффекта терапии. При этом в течение первого года применения ЗГТ отмечалось увеличение частоты развития ИБС, а через 3-5 лет – снижение этого показателя. В итоге был сделан вывод о том, что результаты данного исследования не могут быть перенесены на другие препараты и режимы терапии и не могут учитываться при решении вопроса о значении ЗГТ в первичной профилактике ИБС.

В 2002 г. после 2,5 лет наблюдения прекращено исследование WHI в связи с повышением риска инвазивного рака грудной железы – РГЖ (относительный риск составил 1,26). При этом относительный риск рака эндометрия составил 0,83, ИБС

без летальных исходов – 1,29, инсульта – 1,41, тромбоза вен – 2,11. Средний возраст пациенток в этом исследовании составил 62 года. Полученные данные свидетельствовали о том, что риск при использовании ЗГТ превышает пользу у женщин старших возрастных групп.

Как показали результаты ретроспективного анализа этого исследования, отсутствие ожидаемого положительно-го влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему было связано с подбором участниц, средний возраст которых составил 67 лет, а 2/3 из них ЗГТ была назначена впервые. При этом у 36% исследуемых была исходная АГ, у 12,7% – гиперхолестеринемия.

Следует отметить, что рандомизированные клинические исследования, в которых ЗГТ не продемонстрировала кардиопротекторных эффектов, были проведены у постменопаузальных женщин спустя более 10 лет от момента наступления менопаузы (средний возраст 60 лет и ожидаемая высокая частота субклинической ИБС на момент начала ЗГТ) (AACE Menopause Guidelines. Endocrin. Pract. 2011; Suppl. 6). В этом аспекте уместно напомнить о том, что при уже имеющемся клинически выраженном атеросклеротическом поражении сосудов у женщин влияние гормонов будет противоположным протекторному. В таких ситуациях не следует ожидать положительного влияния на манифестирующий атеросклероз, более того, увеличивается риск нарушения целостности атеросклеротической бляшки. Поэтому ЗГТ не рекомендуется для применения у пожилых женщин (старше 60 лет) с ИБС (Climacteric 2011; 14: 302-320).

В то же время некоторые исследования продемонстрировали, что кардиопротекция может быть обеспечена при применении ЗГТ на ранней стадии менопаузы.

Сравнительный анализ 69 412 пациенток (Schneider C. et al., 2009) показал, что комбинированная ЗГТ (эстрадиол + дидрогестерон), применяемая в течение от нескольких месяцев до нескольких лет, не только не повышает риск ССЗ по сравнению с отсутствием ЗГТ, но и снижает риск развития ИМ, инсульта и тромбоэмболии легочной артерии. Результаты недавнего уникального датского исследования, в котором были включены женщины в постменопаузе (средний возраст – 50 лет), использовавшие ЗГТ на протяжении более 10 лет, не показали достоверного увеличения риска развития РГЖ или инсульта. Более того, в исследовании наблюдался 50% снижение комбинированной жесткой конечной точки (смертность, ИМ или сердечная недостаточность) (L. Schierbeck et al., BMJ, 2012). Следовательно, гормоны действуют по-разному и обуславливают различные риски.

Что касается опасений по поводу онкологических заболеваний, то относительный риск РГЖ при ЗГТ длительностью от 5 лет и дольше составляет 1,35. Однако ЗГТ как фактор риска развития РГЖ имеет меньшее значение по сравнению с некоторыми другими факторами, такими как возраст, избыточная масса тела и др.

Таким образом, кардиопротекторные эффекты ЗГТ в проведенных исследованиях были показаны при использовании этого метода на ранней стадии менопаузы, тогда как отрицательные результаты связаны с началом приема ЗГТ не менее чем через 10 лет после наступления менопаузы и наличием ИБС на момент начала терапии.

– Какие основные подходы к назначению ЗГТ у женщин менопаузального возраста разработаны в настоящее время?

**Т.Ф.:**

– В соответствии с рекомендациями Международного общества по менопаузе ЗГТ остается золотым стандартом лечения умеренных и тяжелых симптомов менопаузы и рассматривается как один из эффективных методов снижения сердечно-сосудистого риска при применении у женщин в возрасте 50-59 лет или в пределах 10 лет после наступления менопаузы.

Женщинам с преждевременной/ранней менопаузой ЗГТ рекомендована для улучшения качества жизни и как метод первичной профилактики ССЗ и остеопороза.

Пациентки могут принимать ЗГТ до тех пор, пока они ощущают ее эффективность в уменьшении симптомов климакса.

Коррекция гормональных нарушений в перименопаузе начинается с приема гестагенных препаратов, которые при необходимости заменяют на комбинированную эстроген-прогестероновую терапию.

Что касается длительности применения ЗГТ, то пациентки с преждевременной или ранней менопаузой должны получать ЗГТ по крайней мере до среднего возраста естественной менопаузы (51 год). Кроме того, большое значение имеет выбор препарата. Так, длительность эстроген-прогестагенной терапии ограничена повышенным риском развития РМЖ, тогда как срок проведения терапии эстрогенами может быть более длительным в связи с низким риском возникновения РМЖ.

– Как в современных рекомендациях освещаются вопросы риска развития РМЖ, связанного с проведением ЗГТ?

**Т.Ф.:**

– В рекомендациях Международного общества по менопаузе (2011) указано следующее:

- применение микронизированного прогестерона или дидрогестерона в сочетании с пероральным или трансдермальным эстрадиолом в течение  $\geq 5$  лет может ассоциироваться с лучшим профилем риска РГЖ по сравнению с применением синтетических прогестагенов, однако соответствующие клинические исследования с адекватной статистической силой, посвященные данному вопросу, на сегодня отсутствуют;

- после прекращения ЗГТ риск РМЖ быстро уменьшается и через 5 лет не превышает популяционный;

- риск развития РМЖ может быть частично снижен за счет использования превентивных образовательных программ.

– Что необходимо учитывать при назначении ЗГТ в перименопаузе?

**Т.Ф.:**

– Важно учитывать, что перименопауза – это период, характеризующийся этапностью гормональных изменений. В возрасте 40-50 лет (перименопауза) снижается уровень прогестерона, на фоне чего возникает относительный избыток эстрогенов. Этот этап является периодом риска развития эстрогензависимых заболеваний (гиперплазия эндометрия, мастопатия, миома матки, эндометриоз и т.д.). Действие прогестерона заключается в том, что он конкурирует с глюкокортикоидами за их рецепторы в адипоцитах, предотвращая действие глюкокортикоидов на жировую ткань в поздней лютеиновой фазе менструального цикла.

Затем (45-53 года) снижается уровень эстрогенов, что приводит к относительной гиперандрогении. Этот период характеризуется развитием кардиоваскулярной патологии, благоприятный фон для которой создает преобладание мужских половых гормонов. В возрасте 55-65 лет развивается дефицит андрогенов – появляется астенизация, потеря либидо, депрессивные расстройства и т.п. Кроме того, на фоне дефицита эстрогенов в период постменопаузы нарушается баланс адипокинов, вырабатываемых жировой тканью: повышаются уровни лептина и резистина и снижаются – грелина и адипонектина, что приводит к возникновению инсулинорезистентности и развитию МС (Lobo R.A. et al., 2008).

Понимание данной гормональной проблемы женщинами врачами различных специальностей имеет огромное значение для жизни и здоровья их пациенток.

При выборе препарата следует учитывать, что прогестерон в отличие от эстрогенов влияет на глюкозо-инсулиновый обмен, поэтому прием некоторых препаратов прогестерона может обуславливать увеличение инсулинорезистентности, отрицательно влияя на липидный профиль и другие метаболические параметры. В связи с этим назначать монотерапию препаратами прогестерона по гинекологическим показаниям женщинам после 40 лет следует с осторожностью, поскольку риск от приема монопрогестеронов у пациенток перименопаузального и перименопаузального возраста может превалировать над пользой. При назначении комбинированной ЗГТ прогестероновый компонент должен быть метаболически нейтральным и не снижать положительное влияние эстрогена на обмен веществ.

**Е.И.:**

– С точки зрения кардиолога следует учитывать, что инициация ЗГТ у пациенток пожилого возраста или у женщин в постменопаузе продолжительностью более 10 лет может быть связана с повышением риска развития коронарных событий в первые 2 года терапии. Поэтому не рекомендуется назначать ЗГТ пациенткам старше 60 лет исключительно с целью первичной профилактики ИБС.

У женщин до 60 лет (особенно в возрасте 45-50 лет) с недавно наступившей менопаузой без доказательств наличия ССЗ назначение ЗГТ не оказывает раннего неблагоприятного влияния и может даже снизить заболеваемость и смертность от ИБС. Решение о продолжении ЗГТ в возрасте старше 60 лет, очевидно, принимать не следует.

– Какие задачи предстоит решить в сфере практического здравоохранения относительно вопросов медикаментозной профилактики кардиоваскулярных заболеваний у женщин в перименопаузе?

**Т.Ф.:**

– Проблема профилактики кардиоваскулярных заболеваний является междисциплинарной и требует согласованного и оперативного взаимодействия кардиологов и гинекологов. Для начала необходимо достичь единого понимания патофизиологических процессов, происходящих в перименопаузальном периоде. Далее это понимание должно материализоваться в конкретные действия, в результате которых в период «терапевтического окна» наряду с традиционными препаратами кардиологической группы найдут свое место препараты ЗГТ.

Подготовил Анатолий Якименко

