

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, В. Ю. Хрипаева, А. С. Саласюк, В. О. Смирнова

Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Метаболический синдром (МС) – собирательное понятие, которое объединяет группу заболеваний или патологических состояний, имеющих в основе своего развития общую причину [9].

Особый интерес к МС возник у ученых и различных специалистов после того, как G. Reaven (1988) ввел в клиническую практику понятие «синдром Х», объединяющий нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию и дислипидемию. МС – очень частое клиническое проявление, в среднем он встречается у каждого пятого среди взрослого населения развитых стран [16, 19]. МС чаще встречается у мужчин, у женщин его частота возрастает в постменопаузальном периоде [28, 44, 49].

Как результат улучшения уровня жизни и роста ее продолжительности, большинство женщин более трети своей жизни будут проводить, находясь в постменопаузе. Уже сейчас приблизительно 95 % всех женщин в индустриально развитых странах доживают до этого периода [1, 46].

У женщин в постменопаузе выявляются изменения метаболических параметров, такие как увеличение массы веса, нарушение липидного, углеводного обмена, а также эндотелиальная дисфункция, в развитии которых определенную роль может играть дефицит половых гормонов при наступлении климактерия.

Климактерический период – это переходный период в жизни женщины от репродуктивной фазы с регуляторными овуляторными циклами и соответствующими циклическими изменениями в репродуктивной системе к состоянию после прекращения менструаций и включающий в себя следующие фазы (по рекомендациям Международного экспертного совета STRAW, 2001).

Перименопауза начинается с появления нерегулярного менструального цикла в возрасте старше 40 лет и заканчивается через год после наступления менопаузы.

Менопауза определяется как последняя спонтанная менструация. Естественная менопауза устанавливается ретроспективно, после того как прошло 12 месяцев с момента предположительной последней менструации у женщины в климактерическом периоде.

Менопауза характеризуется снижением уровня женских половых гормонов – эстрогенов и прогестерона, которые играют большую роль в регуляции сосудистого тонуса и АД [21]. Эстрогены воздействуют на имеющиеся в сосудистой стенке специфические рецепторы половых гормонов и оказывают антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудов, подавляя секрецию коллагена этими клетками [2]. Эстрогенам также присущи эндотелий-зависимый [14] и эндотелий-независимый [2] сосудорасширяющие эффекты, улучшение функции эндотелия и подавление тока кальция через кальциевые каналы [1, 8]. К прямому сосудорасширяющему действию эстрогенов относят: блокаду кальциевых каналов; увеличение синтеза NO, P_gI₂; снижение активность АТ1 рецепторов; усиление Na-уреза; подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда; улучшение липидного профиля крови (снижение ОХС, ХС ЛПНП, повышение ХС ЛПВП); влияние на обмен глюкозы и инсулина (увеличение секреции инсулина, повышение чувствительности к инсулину).

Прогестерон принимает участие в регуляции тонуса артериол, действуя подобно антагонистам кальция. Наряду с этим он снижает реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия на уровне почечных канальцев, т. е. по существу обладает антиминералокортикоидным эффектом [1, 3]. Прогестерон влияет на снижение прогрессирования эндотелиальной дисфункции; блокаду медленных кальциевых каналов; уменьшение реабсорбции ионов натрия в почках; снижение уровня ТГ и ХС ЛПОНП; снижение антитромбина III и концентрации

фактора VIII; на углеводный обмен: глюкозу, инсулин, HbA1c; С-реактивный белок, ГСПС, андрогены и их предшественники; воздействие на суррогатные маркеры функции щитовидной железы и надпочечников.

Прогестерон является мощным антагонистом минералокортикоидных рецепторов (МК) жировой ткани, который препятствует переходу к андронному типу ожирения и накоплению висцерального жира. В постменопаузе продукция прогестерона резко снижается, что способствует активации МК.

Постменопауза – это период, длящийся от времени последней менструации до почти полного прекращения функции яичников. Различают раннюю – (3–5 лет) и позднюю постменопаузу. При возрастном «выключении» функции яичников у 60–80 % женщин в пери- или в постменопаузе могут иметь место различные клинические проявления эстроген-дефицитного состояния или так называемые климактерические расстройства.

К ним относят **вазомоторные симптомы** – приливы и ночную потливость, приступы ощутимого сердцебиения в покое, быструю утомляемость, бессонницу, головную боль, раздражительность.

Урогенитальные нарушения соответствуют средне временным симптомам проявления атрофии соединительной ткани, кожи и слизистых: зуд, жжение, сухость и гиперемия слизистой оболочки, диспареуния, никтурия, а также поллакиурия и недержание мочи.

Поздними симптомами климактерических расстройств являются сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, деменция.

Большинство исследований, в которых изучалось увеличение массы тела и изменение его состава в переходный период во взаимосвязи с гормональными сдвигами, демонстрируют увеличение количества центрального (абдоминального) и/или висцерального жира, что сопровождается ослаблением процессов окисления в жировой ткани, снижением расхода энергии и предрасположенностью к развитию метаболического синдрома (МС).

Повышение АД у женщин в постменопаузе рассматривается, как составляющее менопаузального метаболического синдрома.

Он характеризуется сочетанием нескольких факторов, объединенных инсулинорезистентностью [29], гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, инсулиннезависимым сахарным диабетом [47], повышением уровня триглицеридов, снижением концентрации ЛПВП [42], абдоминальным ожирением [31], увеличением концентрации мочевой кислоты, возрастанием активности фибриногена и фактора VII [41], а также рядом других метаболических сдвигов [40, 46].

Эпидемиологические и клинические исследования выявляют различия в развитии атеросклеротического поражения сосудов у человека в зависимости от пола [3, 7, 8]. Наряду с общими факторами риска, такими как наследственный анамнез, питание, ожирение, курение, неблагоприятный липидный профиль, низкая физическая активность, диабет и артериальная гипертензия (АГ), у женщин имеется уникальный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – развитие дефицита эстрогенов в постменопаузе [3, 8, 23].

Абдоминальный жир легко подвергается действию липолитических факторов, при этом в кровоток выбрасывается значительное количество неэстерифицированных (свободных) жирных кислот, которые утилизируются в печени путем превращения в глюкозу или через синтез триглицеридов. Повышенный синтез триглицеридов в печени приводит к повышению синтеза основного белка ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП аполипопротеина В и увеличению секреции в кровоток ХС.

Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертензией: атерогенные нарушения в системах транспорта липидов и обмена углеводов.

По данным исследования NHANES, относительный риск гиперхолестеринемии у лиц в возрасте 20–74 лет с ИМТ достоверно выше, чем у лиц того же возраста с нормальной массой тела [13]. Прибавка массы тела и перераспределение жировой массы от гиноидного (женского) к андронному (мужскому) типу, характеризующемуся увеличением окружности талии и отношения окружности талии к окружности бедер [23, 35], отмечается более чем у 50 % женщин после наступления менопаузы (см. табл.).

**Кардиоваскулярные риски, ассоциированные с ИР
(Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В., Маркина Н. В., Гарбузова М. А.
Уникальные эффекты метформина в лечении МС / РМЖ, 2009)**

Показатель	Комментарии
Дислипидемия	↑ триглицеридов
	↓ ХС ЛПВП
	↓ количество мелких плотных частиц ЛПНП
	Постпрандиальная гиперлипидемия
Гемодинамические нарушения	↑ активности симпатической нервной системы
	↑ почечной задержки натрия
	↑ АД
	Гипертрофия миокарда левого желудочка
Нарушения гемостаза	↑ ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1)
	↑ фибриногена
	↓ фактора VII
Эндотелиальная дисфункция	↑ внутриклеточной молекулы адгезии 1
	↑ сосудисто-клеточной молекулы адгезии 1
	↑ Е-селектина
	↑ асимметричного диметиларгинина
	↑ эндотелийзависимой вазодилатации
	Снижение способности синтезировать антиагреганты
	Снижение биологической активности оксида азота
Кровоток	↓ капиллярного кровотока в мышцах, жировой ткани
	Нарушение проницаемости сосудов
Тромбоцитарная дисфункция	Снижение чувствительности к ингибирующему действию инсулина
	↑ повышение агрегационной активности тромбоцитов
	Активация обмена арахидоновой кислоты (увеличение синтеза тромбоксана А ₂)
	Снижение рецепторного связывания простаглицина (PGI ₂)
Хроническое воспаление низкой степени	↑ С-реактивного белка

Примечание: ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение.

В постменопаузе, в независимости от возраста, происходит снижение образования инсулина в поджелудочной железе, что компенсируется замедлением его метаболизма. Постепенно снижается чувствительность тканей к инсулину, т. е. возникает ИР, способствующая появлению компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), увеличению уровня глюкозы в плазме натощак, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) и в конечном счете развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа, особенно при наличии дополнительных факторов риска, например абдоминального ожирения. ИР играет ведущую роль в патогенезе ИБС у женщин, при наличии диабета риск заболевания в 4 раза выше

по сравнению с теми, у кого он отсутствует. ИР и связанная с нею компенсаторная ГИ лежат в основе всех метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у женщин с метаболическим синдромом, к которым относится снижение уровня ХС-ЛПВП и ХС-ЛПВП₂; повышение содержания ТГ и мелких плотных частиц ХС-ЛПНП; возрастание уровня фибриногена, для которого характерно увеличение вязкости крови, гиперкоагуляция, увеличение агрегации тромбоцитов и повреждение эритроцитов [3, 23]. Показано, что уровень фибриногена значительно ниже у женщин, принимающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ) в постменопаузе [33, 34].

Имеются данные, что уровень циркулирующего фибриногена может отражать степень атеросклеротического поражения сосудов, так как высокая концентрация фибриногена обнаруживается при развитии повреждений сосудистой стенки, отмечена взаимосвязь между аккумуляцией фибрина и фиксацией ХС ЛПНП в атеросклеротической бляшке [42]; снижение эластичности сосудистой стенки и артериального кровотока; повышение уровня АД и развитие центрального ожирения. Своевременно назначенная ЗГТ служит профилактикой развития нарушений углеводного обмена. Специальных РКИ по изучению влияния ЗГТ на частоту СД не проводилось, однако результаты двух крупнейших исследований, в которых оценивались ее эффекты на сердечно-сосудистый риск: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) и Women's Health Initiative (WHI) показали, что терапия эстрогенами как в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом (МПА), так и в виде монотерапии способствовала снижению частоты новых случаев СД 2-го типа, по-видимому, связанное с их способностью повышать чувствительность тканей к инсулину.

При инсулинорезистентности снижается активность фибринолитической системы. Это создает предрасположенность к тромбозам и способствует ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек. Гипергликемия, гиперинсулинизм, АГ, нарушение фибринолиза создают условия для раннего развития атеросклероза.

Основной целью лечения пациента с метаболическим синдромом является снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Метаболический синдром является обратимым состоянием – то есть при соответствующей терапии можно добиться исчезновения либо, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. Пациентам с метаболическим синдромом требуется комплексное лечебное воздействие, целью которого является уменьшение выраженности инсулинорезистентности как основы патогенеза синдрома, а также коррекция отдельных компонентов при наличии показаний [47]. Основные терапевтические цели направлены на коррекцию массы тела,

воздействие на инсулинорезистентность, нормализацию уровня артериального давления (АД), восстановление углеводного и жирового обмена [5, 6].

Мероприятия, проводимые в отношении коррекции метаболических нарушений, делятся на медикаментозные и немедикаментозные.

К **немедикаментозным методам** коррекции относятся: обучение больных, рациональное гипо- и эукалорийное питание, повышение физической активности, изменение образа жизни.

Медикаментозные методы лечения у данной категории больных должны быть направлены как на коррекцию существующих нарушений (бигуаниды, статины, гипотензивные препараты, ацетилсалициловая кислота), так и на патогенетическое лечение.

Согласно существующим рекомендациям по ведению больных с метаболическим синдромом препаратами выбора у данной категории пациентов для снижения инсулинорезистентности является метформин – препарат группы бигуанидов, обладающий рядом благоприятных кардиоваскулярных эффектов, которые свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Дополнительные кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови и др. [17, 18].

Вазопротективные эффекты метформина заключаются в нормализации цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза [26]. Окислительный стресс, который вызван комплексным ослаблением антиоксидантной системы и повышенным синтезом свободных радикалов у больных МС, является одной из важных причин поддержания ИР. Известно, что метформин обладает антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков [8, 35].

Для коррекции артериальной гипертензии используют следующие антигипертензивные

препараты – выявленные в ходе программы МИНОТАВР эффекты диуретических препаратов (индапамида – ретард) не только снижают АД, но и позитивно влияют на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена. Известно, что стенки крупных артерий становятся толще и жестче при гипертензии. Вместе с гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов увеличивается экстрацеллюлярный матрикс, включающий преимущественно эластин и коллаген. Ингибиторы АПФ являются более эффективными, чем другие лекарства в регрессии или предупреждении подобных изменений артерий независимо от их антигипертензивной активности [41]. Кроме того, женщины, страдающие климактерическим синдромом, на фоне приема ингибиторов АПФ отмечали снижение потливости, приливов жара, нарушений сна, головокружений [35]. В исследованиях ABCD, UKPDS, CAPPP, FASET было показано, что ингибиторы АПФ обладают выраженными гипотензивным, нефро- и кардиопротективным эффектами при СД 2-го типа.

Для коррекции дислипидемии, согласно рекомендациям NCEP-АТРИИ, статины представляют терапию первой линии среди других профилактических мероприятий по снижению уровня неблагоприятных фракций липидов. Наибольшей эффективностью обладает аторвастатин, который в большей степени снижает повышенный уровень ЛПНП.

С целью коррекции патологических изменений со стороны систем гемостаза и фибринолиза используют препараты ацетилсалициловой кислоты, которая обладает не только антиагрегантным действием, но и снижает повышенный уровень СРБ, восстанавливает нормальную вазодилатацию и предотвращает воспалительные реакции и внутрисосудистую пролиферацию.

Однако не менее важным моментом терапии у данной категории пациенток является воздействие на патогенетические механизмы развития данных нарушений. Поскольку хорошо известно, что пусковым моментом развития метаболических нарушений является именно дефицит половых гормонов, основным патогенетическим методом терапии у женщин в постменопаузе является заместительная гормональная терапия (ЗГТ).

Вовремя и правильно назначенная, она не только замедляет прогрессирование МС, но и в значительной мере позволяет предотвратить развитие поздних его осложнений и снизить СС риск.

Согласно актуальным рекомендациям по применению ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе **показаниями для назначения ЗГТ являются:**

- ранняя и преждевременная менопауза (возраст менее 40 лет);
- длительные периоды вторичной аменореи в репродуктивном возрасте;
- искусственная менопауза;
- ранние вазомоторные симптомы климактерического синдрома в пременопаузе;
- урогенитальные расстройства;
- наличие факторов риска развития остеопороза и ССЗ.

Абсолютные противопоказания: беременность, кровотечение из половых путей неясного генеза, острый гепатит, острый тромбоз глубоких вен, острое тромбоэмболическое заболевание, нелеченные опухоли половых органов и молочных желез, менингиома.

Относительные противопоказания: миома матки, эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз и эмболия в анамнезе, семейная гипертриглицеридемия, желчно-каменная болезнь, эпилепсия, повышенный риск развития рака молочной железы, гормоннезависимый рак молочной железы в анамнезе, рак яичников, рак шейки матки в анамнезе.

Оптимальное время начала ЗГТ – пременопауза и ранняя постменопауза, когда частота и выраженность жалоб максимальна и не упущено время для профилактических эффектов ЗГТ.

Выбор препарата для проведения ЗГТ у женщин с МС должен проводиться на основании его воздействия не только непосредственно на гормональную систему, но и на метаболические параметры. Целевым периодом назначения данных препаратов является время от начала менопаузы до 5 лет с ее начала. В дальнейшем длительное назначение ЗГТ увеличивает ее потенциальные риски. Длительное (> 5 лет) использование минимально низких эффективных доз препаратов для ЗГТ с лечебной целью, при условии, что женщина хорошо информирована

о потенциальных рисках терапии и находится под тщательным наблюдением, приемлемо в следующих случаях:

– у женщин, полагающих, что преимущества ЗГТ, связанные с купированием менопаузальных проявлений и повышением качества жизни, перевешивают ее риски, особенно после неудачной попытки прекратить терапию;

– при выявлении высокого риска остеопоротических переломов, а также наличии умеренных или тяжелых менопаузальных проявлений;

– для профилактики дальнейшей потери костной массы у женщин с низкими ее показателями, когда альтернативные методы терапии по какой-либо причине не приемлемы или вызывают побочные эффекты;

– при наличии урогенитальных расстройств.

Рассогласование результатов, полученных в ходе наблюдательных испытаний и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), позволило выдвинуть так называемую «временную гипотезу», согласно которой польза и риски ЗГТ зависят от возраста женщины, в котором она была начата и/или длительности постменопаузы.

Правомочность этой гипотезы была подтверждена в ходе крупномасштабных РКИ последних лет, в которых изучалось профилактическое воздействие ЗГТ в отношении ИБС и общей смертности. Результаты мета-анализа данных 23 РКИ (39049 участниц, 191340 пациенток/лет наблюдения) не выявили никакого эффекта ЗГТ на ИБС [отношение шансов (ОШ) = 0,99; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,11] при рассмотрении данных всех женщин вне зависимости от возраста [10].

Однако у пациенток в возрасте < 60 лет или с длительностью постменопаузы не более 10 лет отмечено статистически значимое снижение (на 32 %) событий, связанных с ИБС (ОШ = 0,68 (95 % ДИ 0,48–0,96), которое было сходным с таковым в наблюдательных исследованиях. Анализ данных женщин в возрасте > 60 лет и продолжительностью постменопаузы > 10 лет на момент рандомизации выявил отсутствие какого-либо эффекта ЗГТ на этот показатель (ОШ = 1,03; 95 % ДИ 0,91–1,16), т. е. получены результаты,

сходные с таковыми при анализе данных всей изучаемой популяции женщин. По-видимому, неблагоприятные эффекты комбинации эстрогенов/прогестагенов, применявшихся в РКИ, в большей мере связаны не с гормональной терапией как таковой, а определялись характеристиками популяции женщин, которая не подходила для назначения этой терапии, вследствие возраста или наличия уже имеющихся латентных признаков ССЗ. Так, многие женщины, включенные в WHI, имели артериальную гипертензию и неконтролируемый уровень артериального давления, получали статины или страдали ожирением.

В свете полученных с момента опубликования предварительных данных WHI [39] и глубокого ре-анализа этих результатов в последующем [4, 27, 37] ведущие эксперты Международного общества по менопаузе сходятся во мнении, что эффективность и безопасность ЗГТ определяется следующими факторами:

1) своевременное назначение терапии согласно «временной гипотезе» у относительно молодых женщин, у которых еще не произошли необратимые изменения в сердечно-сосудистой системе и имеется достаточное количество рецепторов к половым гормонам;

2) отбор пациенток, которым терапия показана и при этом нет противопоказаний для ее назначения;

3) индивидуализация терапии (выбор низкой дозы, пути введения и «правильного» прогестагена) [42].

В менопаузальной гормонотерапии используется только аналоги натуральных эстрогенов:

– конъюгированные конские;

– 17 β -эстрадиол в форме валерата или микронизированный;

– эстриол.

Конъюгированные эстрогены и 17 β -эстрадиол в виде монотерапии используются только у женщин с удаленной маткой; у женщин с интактной маткой применяются комбинированные эстроген-прогестагенные препараты.

Эстрадиол, нанесенный на поверхность кожи в виде пластыря или геля, в течение нескольких часов проникает в эпидермис,

дерму и сосудистую сеть путем диффузии. Выбор места аппликации не влияет на биодоступность. Чрескожное введение по эффективности не уступает оральному приему и позволяет избежать первичного пассажа через печень. Главное преимущество введения является возможность его использования у женщин с гипертриглицеридемией и повышенным риском тромботических осложнений. При использовании пластыря могут наблюдаться зуд, везикулярная сыпь, резидуальная пигментация.

Эстриол – натуральный эстроген, обладающий избирательной активностью в отношении урогенитального тракта; назначается орально или вагинально.

В комбинированных эстроген-прогестагенных препаратах используются *прогестины* – производные прогестерона, нортестостерона и спиролактона.

Нежелательные действия эстрогенов на слизистую оболочку матки предотвращается добавлением прогестагенов. Среди прогестагенов в составе препаратов для ЗГТ наиболее сильным гестагенным действием обладает *левоноргестрел*, который применяют у женщин в пременопаузе с простой гиперплазией эндометрия (после хирургического кюретажа), аденомиозом и миомой матки.

У прогестинадиеногеста замечено особое антипролиферативное действие на эндометриоподобную ткань, что позволяет использовать его в практике лечения эндометриоза.

Синтетическим прогестагенам присущи различные эффекты, которые обусловлены взаимодействием с рецепторами других стероидных гормонов.

Андрогенный и глюкокортикоидный эффекты прогестинов неблагоприятны с точки зрения обмена липидов и углеводов.

Андрогенным эффектом обладают все производные норэтистерона, медроксипрогестерона ацетата (МПА). Глюкокортикоидный эффект свойственен МПА, ципротерона ацетату (ЦПА) и хлормадиону. Некоторые из прогестинов, входящих в состав препаратов для ЗГТ (диеногест, дроспиренон), обладают антиандрогенной активностью.

Дидрогестерон не препятствует благоприятному влиянию эстрадиола на липидный профиль крови, не нарушает обмен углеводов, что позволяет его использовать у пациенток

с нарушениями обмена и избыточным весом.

Принимая во внимание ключевую роль, которую играет активация РААС в развитии большинства негативных метаболических, сосудистых эффектов и повреждении органов-мишеней (перераспределение жира и формирование висцерального ожирения, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция и фиброз сосудистой стенки, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипертрофии левого желудочка и др.) при выборе препарата для ЗГТ предпочтение следует отдать прогестину с антиминералокортикоидными свойствами. Преимущества антиминералокортикоидного действия обуславливают наличием в постменопаузе относительного избытка альдостероновых влияний ввиду отсутствия ингибирующего эффекта эндогенного прогестерона, синтез которого значительно снижается еще в перименопаузе. По сравнению с другими эстроген-прогестагенными препаратами для ЗГТ комбинация 1 мг 17 β -эстрадиола/2 мг дроспиренона продемонстрировала многие преимущества: снижение уровня провоспалительных факторов, способствующих адгезии клеток, и ингибитора активатора плазминогена-1; снижение толщины интимы-медии сонной артерии; снижение скорости пульсовой волны; снижение индекса массы левого желудочка и улучшение параметров его диастолической функции; улучшение перфузионного резерва миокарда; профилактика перераспределения жировой ткани и формирования абдоминального ожирения, тенденция к снижению уровня триглицеридов и др. [20, 30, 32, 38, 43, 48].

Согласно современным данным, терапия 1 мг 17 β -эстрадиола/2 мг дроспиренон у женщин в постменопаузе с МС приводит к улучшению качества жизни, уменьшению вазомоторных симптомов и влияют на снижение СС рисков [12, 21].

В течение жизни женщины, с наступлением пременопаузы, отмечается снижение продукции эстрогенов и прогестинов, при этом соотношение этих гормонов вариабельно, что обосновывает целесообразность выбора препаратов с различным профилем, зависящим от качественного и количественного состава препарата. Добавление прогестинов

необходимо для «защиты» эндометрия от пролиферативного воздействия эстрогенов, поэтому комбинированные препараты (эстрогены + прогестагены) применяются только у женщин с маткой в циклическом режиме (в перименопаузе) или в непрерывном режиме (в постменопаузе).

Важно понимать, что вид прогестагена, используемого в препарате, имеет значение для определения долгосрочного прогноза.

Перспективное, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *The Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions (PEPI) Trial*, спонсируемое Национальным институтом здоровья США, показало воздействие эстрогенов на выбранные факторы риска заболеваний сердца у здоровых женщин в постменопаузе. Обобщая результаты данного исследования, можно сделать вывод, что эстрогены в качестве монотерапии или в комбинации с прогестинами оказывают кардиопротективный эффект у женщин в постменопаузе, особенно в отношении риска ИБС. Отмечено, что ЗГТ не изменяет АД у женщин в постменопаузе с нормотонией [33]. Позитивный эффект на факторы риска переносится на уменьшение случаев заболеваемости и смертности от заболеваний ССС. В США и большинстве стран Европы значительное число женщин

в постменопаузе принимают ЗГТ [11, 42]. Однако среди российских женщин информированность о ЗГТ крайне низка, даже при наличии абсолютных показаний для ее применения [8].

Таким образом, ЗГТ остается терапией первой линии и самым эффективным методом лечения менопаузальных симптомов. Взвешенный клинический подход, правильный выбор дозы и комбинации эстрогенов/прогестинов, а, главное, назначение ЗГТ в ранней постменопаузе женщинам, которые в ней нуждаются для купирования вазомоторных симптомов, является залогом эффективности и успешности этой терапии. Согласно рекомендациям Консенсуса российских кардиологов и гинекологов, при обсуждении вопросов ведения женщин с менопаузальными симптомами следует рассматривать возможность применения ЗГТ с учетом ее возраста, индивидуальных характеристик, предыдущего медицинского анамнеза, неблагоприятной наследственности и многого другого. Использование любых лекарственных средств предполагает не только пользу, но и определенные риски, поэтому каждая женщина в ходе консультации с лечащим врачом должна иметь возможность принять информированное решение о наилучшем для нее методе терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барт Б. Я., Бороненков Г. М., Бенеvская В. Ф. // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 5. – С. 69–70.
2. Быстрова М. М., Бритов А. Н., Горбунов В. М. и др. // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73. – № 10. – С. 33–38.
3. Кулаков В. И., Сметник В. П. Руководство по климактерию. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – С. 404–495.
4. Мычка В. Б., Кузнецова И. В., Кириллова М. Ю. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 9 (4).
5. Овсянникова Т. В. // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2009. – № 2. – С. 3–5.
6. Подзолков В. И., Никитина Т. И., Подзолкова Н. М. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 3. – С. 73–79.
7. Сметник В. П., Шестакова И. Г. // Терапевтический архив. – 1999. – Т. 71. – № 10. – С. 61–65.
8. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М., Медицинское информационное агентство. – 1997. – С. 238–312.
9. Alessi M. C., Juhan-Vague I. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26 (10). – P. 2200–2207.
10. Bellamy L., Casas J. P., Hingorani A. D., et al. // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335. – P. 974.
11. Burt V. L., Whelton P., Roccella E. J., et al. // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25. – P. 305–313.
12. Cerreto F. V., Ambrosio D., Torella M. // *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology.* – 2013. – Vol. 40 (2). – P. 233–235.
13. Cohen J. D., Cziraky M. J., Jacobson T. A., et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 1081–1082.
14. Colditz G. A., Hankinson S. E., Hunter D. J., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1589–1593.

15. Collins P., Rosano G., Casey C., et al. // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2028–2034.
16. Daskalopoulou S. S., Mikhailidis D. P., Elisaf M. // *Angiology.* – 2004. – Vol. 55 (6). – P. 3145–3152.
17. Davis B. J., Xie Z., Viollet B., et al. // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55 (2). – P. 496–500.
18. De Aquiar L. G., Bahia L. R., Villela N. // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29 (5). – P. 1083–1089.
19. Ford E. S., Giles W. H., Dietz W. H. // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 356–359.
20. Ford E. S., Ajani U. A., Croft J. B., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 2388–2398.
21. Gambacciani M., Rosano G., Cappagli B., Pepe A., Vitale C., and Genazzani A. R. // *Climacteric.* – 2011. – № 14 (1). – P. 18–24.
22. Genazzani A. R., Gambacciani M. // *J. Climacteric.* – 2000. – Vol. 3. – P. 233–240.
23. Genazzani A. R., Gambacciani M. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 22. – № 3. – P. 145–150.
24. Godsland I. F., Crook D., Walton C., et al. // *Arteriosclerosis and Trombosis.* – 1992. – Vol. 12. – P. 1030–1035.
25. Heidenreich P. A., Trogdon J. G., Khayjou O. A., et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – [Epub ahead of print]. – DOI:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5. Available at: <http://circ.ahajournals.org>
26. Katakam P. V., Ujhelyi M. R., Hoenig M., et al. // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35. – P. 108–112.
27. Kereiakes D. J., Willerson J. T. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 1552–1553.
28. Ley C., Less B., Stevenson J. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – Vol. 55. – P. 950–954.
29. Manson J. E., Hsia J., Johnson K. C., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 523–534.
30. Mellahn E. N., Kuller L. H., Matthews K. A., et al. // *Ann. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 2. – P. 445–445.
31. Mosca L., Benjamin E. J., Berra K., et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – DOI:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
32. Nabulsi A. A., Folsom A. R., White A., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 1069–1075.
33. Noroozi M., Rastegari Z., Paknahad Z. // *Iran. J. Nurs. Midwifery. Res.* – 2010. – Vol. 15. – № 1. – P. 27–31.
34. Proudler A. J., Ahmed A. I. H., Crook D., et al. // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. – P. 89–90.
35. Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M., et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 18–209.
36. Ross R., Freeman J., Hudson R., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – № 11. – P. 5044–5051.
37. Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L., et al. // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 321–333.
38. Safar M. E., Levy B. I. // *Edvard Arnold pub., London.* – 1993. – P. 149–156.
39. Seeger D. H. // *Climacteric.* – 2009. – Vol. 12. – P. 80–87.
40. Staessen J., Bulpitt C. J., Fagard K., et al. // *J. Human Hypertension.* – 1989. – Vol. 3. – P. 427–433.
41. Stevenson J., Crook D., Godsland I. // *Atherosclerosis.* – 1993. – Vol. 98. – P. 83–90.
42. Stimpel M., Zanchetti A., Walter de Gruyter *Hypertension after Menopause.* – Berlin–New York, 1997.
43. Stramba-Badiale M., Fox K. M., Priori S. G., et al. // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 994–1005.
44. The IDF concensus worldwide definition of the metabolic syndrome. <http://www.idf.org>
45. The Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. // *Climacteric.* – 2009. – Vol. 12. – P. 368–377.
46. Thurston R. C., Sowers M.-F. R., Sutton-Tyrrell K. // *Menopause.* – 2009. – Vol. 15. – № 3. – P. 429–434.
47. Walton C., Godsland I. F., Proudler A., et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 23. – P. 466–473.
48. Xu J. Q., Kochanek K. D., Murphy S. L. B. T-V. Deaths: Final Data for 2007: National Vital Statistics Reports. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2010.
49. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. // *Diabetic. medicine.* – 2003. – Vol. 20 (9). – P. 693–702.