

ОСОБЕННОСТИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ (ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ)

© *Виталий Сергеевич Евстропов, Анна Борисовна Шаповалова*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Виталий Сергеевич Евстропов — студент 6 курса. E-mail: evstrop98@mail.ru

Поступила: 23.04.2021

Одобрена: 15.06.2021

Принята к печати: 23.06.2021

РЕЗЮМЕ: В статье рассмотрены основные варианты лечения заместительной гормональной терапией женщин в период пери- и постменопаузы (менопаузальная гормональная терапия — МГТ) и влияние данного лечения на сердечно-сосудистую систему. Правильный подбор терапии является чрезвычайно актуальным в связи с возрастающей частотой сердечно-сосудистых событий в данной категории больных с возрастом. По этой причине необходимо учитывать формирование этиопатогенетических механизмов до наступления менопаузы с целью наиболее эффективной профилактики сердечно-сосудистой патологии и снижения риска. Особое внимание уделено анализу современных литературных источников, данных международных исследований, свидетельствующих о новых диагностических и терапевтических возможностях на основании современных представлений о развитии функциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин. В настоящее время вопросы профилактики и лечения по-прежнему требуют поиска эффективных и безопасных подходов, что является сложной и важной задачей для врачей различных специальностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перименопауза; постменопауза; сердечно-сосудистая система; эстрогены; метаболический синдром.

FEATURES OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN PERI- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN AND ITS EFFECT ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM (ANALYSIS OF LITERARY SOURCES)

© *Vitaly S. Evstropov, Anna B. Shapovalova*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Vitaly S. Evstropov — 6th year student. E-mail: evstrop98@mail.ru

Received: 23.04.2021

Revised: 15.06.2021

Accepted: 23.06.2021

ABSTRACT: The article discusses the main options for the treatment of hormone replacement therapy for women in the period of peri- and postmenopause and the effect of this treatment on the cardiovascular system. The correct selection of therapy is extremely actual due to rising rate of cardiovascular events depending of age in this group. So, it's necessary to take into attention the formation of etiopathogenetic mechanisms earlier than menopause will come to start the most effective prevention of cardiovascular pathology and decrease risk of events. The special attention is given to analysis of the contemporary literal sources and results of international scientific trials which demonstrate the newest diagnostic and treatment possibilities according to actual views on functional cardiovascular changes in females. Now

the problems of prevention and treatment require effective and safe approaches, and that is one of the most important aims for various medical specialists.

KEY WORDS: perimenopausal period; postmenopausal period; cardiovascular system; estrogens; metabolic syndrome.

В настоящее время менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является одним из важнейших факторов поддержки женщины в перименопаузе и постменопаузе. Суть ее заключается в сокращении периода дефицита эстрогенов, связанного с возрастным угасанием функции яичников. Актуальность данной проблемы заключается в том, что в этом периоде необходима надежная профилактика сердечно-сосудистой патологии и повышение качества жизни, которое значительно снижается в связи с развитием климактерического синдрома. Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности у женщин. Вследствие этого становится актуальным поиск лекарственных препаратов для адекватного лечения пациенток этой категории. В данной статье проанализировано значительное количество научных публикаций, данные которых позволяют комплексно подойти к обсуждению вопроса и обозначить ключевые направления для более эффективного решения проблемы.

В конце 1980-х годов проведенные исследования и метаанализы показали, что заместительная терапия оказывает положительное профилактическое действие в отношении остеопороза, ишемической болезни сердца (ИБС), деменции, также было отмечено снижение смертности от всех причин. В 1992 году Американский колледж врачей рекомендовал ее для профилактики ИБС. В конце 1990-х и начале 2000-х годов несколько рандомизированных исследований у пожилых женщин показали, что риски при заместительной гормональной терапии, включая рак молочной железы, перевешивают любое положительное влияние. В тот момент такую терапию перестали назначать, в том числе женщинам с тяжелым течением климактерического синдрома. Повторный анализ данных рандомизированных исследований с использованием возрастной стратификации, а также результаты новых исследований и метаанализов показали, что у более молодых женщин (50–59 лет) или в течение 10 лет после менопаузы частота ИБС и смертность от всех причин снижались. Эти новые результаты согласуются с прежними данными наблюдений. Сообщалось также, что многие женщины, которые резко прекратили прием гормональных препаратов, имели больший риск увеличения

частоты остеопоротических переломов. У молодых женщин больше преимуществ и меньше рисков, особенно если терапия основана на эстрогеновом компоненте [20].

Крупные рандомизированные контролируемые исследования (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study — HERS); Women's Health Initiative — WHI), в которых изучались эффекты конъюгированных эстрогенов лошади у пожилых женщин с выявленным сердечно-сосудистым заболеванием (HERS) или при его обычном риске (WHI), не показали протективное действие эстрогенов. В то же время необходимо отметить, что средний возраст участниц WHI (первичное профилактическое исследование) составлял 63 года, а средний возраст HERS (вторичное профилактическое исследование) составлял 67 лет, более чем на 10 лет превышая средний возраст естественной менопаузы. Интересно, что когда результаты WHI были стратифицированы по возрасту и времени инициации гормональной терапии относительно начала менопаузы, более благоприятные результаты отмечались у женщин, переживших менопаузу совсем недавно [14].

Актуальным является вопрос о терапевтической концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин разных возрастных групп, или так называемое «окно терапевтического действия», которое находится в пределах 20–60 пг/мл. При концентрации ниже 20 пг/мл отмечено недостаточное положительное влияние эстрадиола на метаболические процессы. Концентрация выше 70–80 пг/мл представляет риск активации эндометриоза, роста миомы матки и риск развития тромбозов. С возрастом «окно терапевтического действия» сужается, и снижаются поддерживающие дозы эстрадиола. Женщинам старше 65–70 лет назначение МГТ не только нецелесообразно, но и опасно в связи с возможным увеличением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. Оптимальный период времени для МГТ как фактора защиты от нарушений, связанных с дефицитом эстрогенов, ограничивают 10-летним периодом постменопаузы [1, 2].

Еще один важнейший аспект включает подбор прогестагенного компонента, обязательный у женщин с интактной маткой или эндометриозом в анамнезе. Большинство прогестаге-

нов, обеспечивая защиту эндометрия, оказывает неблагоприятное влияние на метаболический профиль и значительно, если не полностью, снижает положительное действие эстрадиола, что связано с химическим строением прогестагенов. Именно поэтому для заместительного лечения необходимо использовать только метаболически нейтральные, «прозрачные» агонисты прогестерона, которые либо не влияют на метаболические процессы, либо оказывают содружественное с эстрогенами действие [6, 8].

Оптимизация МГТ требует оценки преимуществ и рисков, связанных с доступными методами лечения. Прогестагены являются важным компонентом МГТ для предотвращения гиперплазии эндометрия и снижения риска развития рака, связанного с использованием не встречающего сопротивления эстрогена. Прогестагены включают природный прогестерон, дидрогестерон (стереоизомер прогестерона) и ряд синтетических соединений. Структурные различия и различное сродство к другим стероидным рецепторам (андрогенам, глюкокортикоидам и минералокортикоидам) придают каждому прогестагену уникальный биологический и клинический профиль, который необходимо учитывать при выборе лечения. МГТ, включая компонент прогестагена, должна быть адаптирована к каждой женщине. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон являются наиболее безопасными, с более низким риском сердечно-сосудистых, тромбоэмболических осложнений и рака молочной железы по сравнению с другими прогестагенами. Их применение показано в первую очередь женщинам с высокой плотностью ткани молочной железы, сахарным диабетом, ожирением, курением и факторами риска венозной тромбоэмболии [18].

Прогестагены также оказывают положительное влияние на биохимические маркеры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы: ингибируют повышение концентрации хемокина, снижают уровень Е-селектина, снижают стимуляцию ингибитора активатора плазминогена-1 [19].

Необходимо также отметить, что профилактика тромботических осложнений при МГТ диктуется не столько опасностью терапии, сколько повышением гемостатического потенциала с исходом в увеличение частоты тромбоза у пациенток старшего возраста. С возрастом летальность от тромбозов у женщин увеличивается в 10 раз [12]. Помимо возраста, факторами усиления коагуляционного потенциала являются

многие сопутствующие заболевания, триглицеридемия и, особенно, гиперинсулинемия [15].

Во многих исследованиях продемонстрировано, что эстрогены, независимо от типа и способа введения, снижают содержание общего холестерина, главным образом, за счет уменьшения фракции холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Причем самое выраженное падение концентрации ХС ЛПНП наблюдается у женщин с наиболее высокими их уровнями до начала терапии [17].

В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention trial) МГТ уменьшала концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), увеличивала уровень триглицеридов и не оказывала влияния на массу тела, артериальное давление (АД) и толерантность к глюкозе у пациенток [7, 9]. На фоне монотерапии эстрогенами снижается уровень гомоцистеина, играющего важную роль в развитии атеросклероза и тромбозов [10].

Если с момента менопаузы прошло более 10 лет, начинать МГТ нецелесообразно, так как риск развития сердечно-сосудистых заболеваний превышает ожидаемую пользу от ее применения. В случае применения монотерапии эстрогенами наилучшее соотношение риск/польза наблюдается в первые 7 лет их использования [16].

Одним из вариантов альтернативной терапии климактерических нарушений является применение фитоэстрогенов. Показано, что фитоэстрогены являются естественными селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, конкурируя с эндогенными эстрогенами. Связываясь с рецепторами в организме женщины репродуктивного возраста, они оказывают антиэстрогенный эффект. В менопаузе, когда уровень эндогенных эстрогенов падает, фитоэстрогены начинают выполнять их функции [5]. В настоящее время доказано положительное действие изофлавоноидов на сосуды, костную ткань, липидный и углеводный обмен, состояние эпителия влагалища и психовегетативные симптомы, ассоциированные с эстрогендефицитом в постменопаузе. Многообразие клинических проявлений позволяет прогнозировать больший успех в использовании для терапии климактерического синдрома комплексных препаратов, содержащих помимо фитогормонов и другие растительные компоненты [3]. Однако использование фитоэстрогенов с целью коррекции менопаузальных расстройств у женщин, страдающих болезнями сердечно-сосудистой системы, все еще мало изучено.

Для женщин в постменопаузе характерны некоторые черты метаболического синдрома, а именно повышение резистентности к инсулину и изменение толерантности к глюкозе, что увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний даже у лиц, не страдающих сахарным диабетом (СД). Кроме того, СД 2-го типа сопровождается нарушениями в системе гемостаза, что проявляется усилением адгезии и агрегации тромбоцитов с увеличением содержания фибриногена, факторов V, VII и VIII в плазме, дисбалансом комплекса тромбин–антитромбин, возрастанием концентрации в плазме ингибитора активатора плазминогена-1, что способствует тромбообразованию. Позитивное влияние МГТ на углеводный обмен вносит свой вклад в общее кардиопротективное действие [11].

В 2008 году московскими исследователями было отмечено на фоне МГТ в течение 6 месяцев улучшение перфузии сердечной мышцы, возросла ферментативная активность калиевой помпы и, как следствие этого, функциональная активность кардиомиоцитов. Применение МГТ улучшает микроциркуляцию и метаболизм миокарда, тем самым влияя на клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерическим синдромом [4]. Существуют предикторы сердечно-сосудистых заболеваний, такие как С-реактивный белок, интерлейкин-6, изменения которых необходимо контролировать с целью своевременного начала профилактики и первичной терапии сердечно-сосудистых заболеваний [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вопрос о МГТ у женщин с наличием сердечно-сосудистых заболеваний является очень актуальным и требующим дальнейшего изучения, так как до сих пор нет единых подходов к решению данной проблемы. Анализ проведенных исследований показывает, что МГТ может безопасно и положительно влиять на сердечно-сосудистую систему у более молодых женщин в раннем менопаузальном периоде в качестве профилактического лечения. Однако остается риск развития тромбоэмболических и других осложнений у части пациенток, получающих МГТ. На основании вышеизложенного следует обозначить следующие принципы.

1. Необходимо тщательно подбирать концентрацию назначаемого препарата, так как неправильно подобранная терапия может привести к развитию тромбозов, при дли-

тельном применении — формированию миомы матки.

2. Прием прогестагенов улучшает метаболический профиль, снижает тяжелые проявления климактерического синдрома, а также регулирует сосудистый тонус и улучшает перфузию миокарда.

3. К каждой пациентке требуется индивидуальный подход в подборе МГТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И., Зайдиева Я.З. Фармакологические и клинические аспекты менопаузальной гормонотерапии. Информационно-образовательное пособие. Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии; 2016: 6–16.
2. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинко-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(2): 5–15.
3. Пасман Н.М. Применение «Эстровела» для терапии синдрома дефицита эстрогенов у женщин в пери- и постменопаузе. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007; 4: 70–7.
4. Попкова А.М., Кайсина О.В., Годулян А.В. и др. Современные аспекты применения заместительной гормональной терапии при коррекции нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерическим синдромом. Вестник РУДН, серия Медицина. 2008; 4: 63–6.
5. Радзинский В.Е. Лекарственные растения и биологически активные добавки в акушерстве и гинекологии. М.: РУДН; 2006.
6. Репина М.А. Заместительная гормональная терапия как метод сохранения здоровья женщины в пери- и постменопаузе. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2009: 90–4.
7. Репина М.А. Фемостон 1/5 как препарат непрерывной комбинированной низкодозированной заместительной гормональной терапии в пери- и постменопаузе. Журнал акушерства и женских болезней. 2003; 52(2): 101–6.
8. Чаава Л.И., Кахиани Е.И., Цыган В.Н. и др. Эндокринно-метаболические последствия оперативных вмешательств при миоме матки: патогенетическая характеристика. Педиатр. 2019; 10(2): 75–82. DOI: 10.17816/PED10275-82.
9. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. BMJ. 2004; 4(3): 457–67.
10. Fournier A. et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int. J. Cancer. 2005; 114(3): 448–54.

11. Crook D., Godsland I.F., Hull J. et al. HRT with dydrogesterone and oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow up. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 298–304.
12. Daly E., Vessey V.P., Hawkins M.M. et al. Risk of venous thromboembolism in users of postmenopausal estrogens. *Lancet.* 1996; 348: 977–80.
13. Leslie Cho, Melinda Davis, Islam Elgendy. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22J+Am+Coll+Cardiol%22%5BTitle+Abbreviation%5Dhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439010/>. 2020; 75(20): 2602–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
14. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013; 310(13): 1353–68. DOI: 10.1001/jama.2013.278040.
15. Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M. et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis. *JAMA.* 2000; 283: 221–8.
16. Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* (New York). 2012; 19(3): 257–71.
17. Shilpa N Bhupathiraju, Francine Grodstein, Bernard A Rosner. Hormone Therapy Use and Risk of Chronic Disease in the Nurses' Health Study: A Comparative Analysis With the Women's Health Initiative. *American Journal of Epidemiology.* 2017; 186(6): 696–708.
18. Stevenson J.C., Rozenberg S., Maffei S., Egarter C., Stute P., Römer Th. Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference. *Drugs Context.* 2020 Dec 2;9:2020-10-1.
19. Thiago Gagliano-Jucá & Shehzad Basaria. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nature Reviews Cardiology.* 2019; 16: 555–74.
20. Vautrin E., Marlière S., Bouvaist H., Guerbaai R., Barone-Rochette Ann G. Coronary disease in women: The role of sexual hormones. *Ann Cardiol Angeiol.* 2016; 65(6): 404–410.
1. Krasnopol'skiy V.I., Zaydiyeva Ya.Z. Farmakologicheskiye i kliniche-skiye aspekty menopauzal'noy gormonoterapii. Informatsionno-obrazovatel'noye posobiye. [Pharmacological and clinical aspects of menopausal hormone therapy]. *Moskovskiy oblastnoy nauchno-issledovatel'skiy institut akusherstva i ginekologii*; 2016: 6–16. (in Russian)
2. Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S. i dr. Obespechennost' mikronutrientami i zhenskoe zdorov'e: intellektual'nyj analiz kliniko-epidemiologicheskikh daniy [Micronutrient availability and women's health: intelligent analysis of clinical and epidemiological data]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2014; 13(2): 5–15. (in Russian)
3. Pasman N.M. Primeneniye «Estrovela» dlya terapii sindroma defitsita estrogenov u zhenshchin v peri- i postmenopauze. [The use of “Estrovel” for the treatment of estrogen deficiency syndrome in women in peri- and postmenopausal women]. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii.* 2007; 4: 70–7. (in Russian)
4. Popkova A.M., Kaysina O.V., Godulyan A.V. i dr. Sovremennyye aspekty primeneniya zamestitel'noy gormonal'noy terapii pri korrektsii narusheniy so storony serdechno-sosudistoy sistemy u zhenshchin s klimaktericheskim sindromom. [Modern aspects of the use of hormone replacement therapy in the correction of disorders of the cardiovascular system in women with climacteric syndrome]. *Vestnik RUDN, seriya Meditsina.* 2008; 4: 63–6. (in Russian)
5. Radzinskiy V.Ye. Lekarstvennyye rasteniya i biologicheski aktivnyye dobavki v akusherstve i ginekologii. [Medicinal plants and biologically active additives in obstetrics and gynecology]. Moskva: RUDN Publ.; 2006. (in Russian)
6. Repina M.A. Zamestitel'naya gormonal'naya terapiya kak metod sokhra-neniya zdorov'ya zhenshchiny v peri- i postmenopauze. [Hormone replacement therapy as a method of maintaining the health of women in peri- and postmenopausal women]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii posleddiplomnogo obrazovaniya.* 2009: 90–4. (in Russian)
7. Repina M.A. Femoston 1/5 kak preparat nepreryvnoy kombinirovannoy nizkodozirovannoy zamestitel'noy gormonal'noy terapii v peri- i postmenopauze. [Femoston 1/5 as a drug of continuous combined low-dose hormone replacement therapy in peri- and postmenopausal women]. *Zhurnal Akusherstva Zhenskikh Boleznay.* 2003; 52(2): 101–6. (in Russian)
8. Chaava L.I., Kahiani E.I., Cygan V.N., i dr. Endokrinno-metabolicheskie posledstviya operativnykh vmeshatel'stv pri miome matki: patogeneticheskaya harakteristika [Endocrine and metabolic consequences of surgical interventions in uterine fibroids: pathogenetic characteristics]. *Pediatr.* 2019; 10(2): 75–82. DOI: 10.17816/PED10275-82 (in Russian)
9. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ.* 2004; 4(3): 457–67.
10. Fournier A. et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int. J. Cancer.* 2005; 114(3): 448–54.
11. Crook D., Godsland I.F., Hull J. et al. HRT with dydrogesterone and oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow up. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 298–304.

REFERENCES

12. Daly E., Vessey V.P., Hawkins M.M. et al. Risk of venous thromboembolism in users of postmenopausal estrogens. *Lancet*. 1996; 348: 977–80.
13. Leslie Cho, Melinda Davis, Islam Elgendy. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/?term=%22J+Am+Coll+Cardiol%22%5BTitle+Abbreviation%5Dhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439010/>. 2020; 75(20): 2602–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
14. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310(13): 1353–68. DOI: 10.1001/jama.2013.278040.
15. Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M. et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis. *JAMA*. 2000; 283: 221–8.
16. Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* (New York). 2012; 19(3): 257–71.
17. Shilpa N Bhupathiraju, Francine Grodstein, Bernard A Rosner. Hormone Therapy Use and Risk of Chronic Disease in the Nurses' Health Study: A Comparative Analysis With the Women's Health Initiative. *American Journal of Epidemiology*. 2017; 186(6): 696–708.
18. Stevenson J.C., Rozenberg S., Maffei S., Egarter C., Stute P., Römer Th. Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference. *Drugs Context*. 2020 Dec 2;9:2020-10-1.
19. Thiago Gagliano-Jucá & Shehzad Basaria. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nature Reviews Cardiology*. 2019; 16: 555–74.
20. Vautrin E., Marlière S., Bouvaist H., Guerbaai R., Barone-Rochette Ann G. Coronary disease in women: The role of sexual hormones. *Ann Cardiol Angeiol*. 2016; 65(6): 404–410.