

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ 1С КЛАССА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЙ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

© Виктор Владимирович Смирнов<sup>1</sup>, Марина Владимировна Авдеева<sup>1, 2</sup>,  
Анна Борисовна Шаповалова<sup>1</sup>, Надежда Николаевна Матвеева<sup>1</sup>,  
Владимир Станиславович Василенко<sup>1</sup>, Павел Александрович Мочалов<sup>1</sup>,  
Владимир Сергеевич Иванов<sup>1</sup>, Юлия Борисовна Семенова<sup>1</sup>, Наталья Валерьевна Худякова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

**Контактная информация:** Виктор Владимирович Смирнов — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vs@tdom.biz ORCID ID: 0000-0002-0253-4132

**Для цитирования:** Смирнов В.В., Авдеева М.В., Шаповалова А.Б., Матвеева Н.Н., Василенко В.С., Мочалов П.А., Иванов В.С., Семенова Ю.Б., Худякова Н.В. Эффективность и безопасность применения некоторых препаратов 1С класса при лечении нарушений сердечного ритма у женщин с климактерической дисгормональной кардиомиопатией // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 3. С. 15–25. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.11.16.002>

Поступила: 06.12.2022

Одобрена: 05.06.2023

Принята к печати: 10.07.2023

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Проблема совершенствования терапевтических подходов к медикаментозному лечению вторичных кардиомиопатий у женщин климактерического возраста на основе данных доказательной медицины является крайне актуальной задачей. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность антиаритмических препаратов этацизина и пропafenона в лечении вторичной дисгормональной кардиомиопатии у женщин климактерического возраста с нарушениями сердечного ритма. **Материалы и методы.** Обследовано 62 женщины (средний возраст  $49,7 \pm 5,8$  года) без ишемической болезни сердца по результатам коронарографии, но со вторичной дисгормональной кардиомиопатией. Эффективность антиаритмической терапии оценивалась по результатам холтеровского мониторирования на 7–10-е сутки после начала лечения антиаритмическими препаратами. В зависимости от назначенного препарата пациентки разделены на две группы. Первую группу составили 33 пациентки (средний возраст  $49,6 \pm 6,8$  года), получавшие этацизин 150 мг в сутки по поводу наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии. Вторую группу составили 29 пациенток (средний возраст  $50,4 \pm 7,16$  года), получавших пропafenон 600 мг в сутки по поводу наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии. Исходно группы были схожи по количеству нарушений ритма. **Результаты.** На фоне лечения в 1-й группе число желудочковых экстрасистол сократилось в 9,9 раза (с  $9321,7 \pm 133,7$  до  $937,2 \pm 232,4$  эпизодов в сутки;  $p < 0,01$ ), а во 2-й группе — в 5,7 раза (с  $8668,2 \pm 214,5$  до  $1514,3 \pm 175,7$  в сутки;  $p < 0,01$ ). В 1-й группе в 4,6 раза уменьшилось число парных и групповых желудочковых экстрасистол, «пробежек» неустойчивой желудочковой тахикардии (с  $97,9 \pm 24,2$  до  $21,7 \pm 7,5$  эпизодов в сутки;  $p < 0,01$ ), а во 2-й группе — в 1,4 раза (с  $111,3 \pm 25,8$  до  $78,7 \pm 11,5$  эпизодов в сутки;  $p < 0,01$ ). У пациенток 1-й группы общее число суправентрикулярных экстрасистол сократилось в 12,7 раза (с  $10685,4 \pm 383,5$  до  $837,3 \pm 78,3$  в сутки;  $p < 0,01$ ), а во 2-й группе — в 9,4 раза (с  $8972,6 \pm 314,5$  до  $954,62 \pm 154,3$  в сутки;  $p < 0,01$ ). Этацизин обладал более выраженным клиническим эффектом для купирования суправентрикулярных нарушений сердечного ритма по сравнению с желудочковыми (100 и 93,9% соответственно;  $\chi^2 = 7,25$ ;  $p = 0,0071$ ). Этацизин по сравнению с пропafenоном обладал более

выраженным клиническим эффектом для купирования суправентрикулярных (100,0 и 79,4% соответственно;  $\chi^2=23,4$ ;  $p<0,001$ ) и желудочковых нарушений сердечного ритма (93,3 и 82,8% соответственно;  $\chi^2=4,8$ ;  $p<0,05$ ). Следует отметить, что в 1-й группе женщин на фоне терапии этацизином проаритмогенного эффекта не наблюдалось, а при лечении пропafenоном в 10,3% случаев получен проаритмический эффект в виде увеличения количества желудочковых экстрасистол ( $\chi^2=10,58$ ;  $p<0,001$ ). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о более высокой эффективности и безопасности применения этацизина в сравнении с пропafenоном при лечении женщин с климактерической дисгормональной кардиомиопатией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вторичная кардиомиопатия у женщин; менопауза; климактерический синдром; эстрогены; нарушения сердечного ритма; тахикардия; менопаузальная гормональная терапия; этацин; пропafenон.

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE USE OF SOME CLASS 1C DRUGS IN THE TREATMENT OF HEART RHYTHM DISORDERS IN WOMEN WITH CLIMACTERIC DISHORMONAL CARDIOMYOPATHY

© Viktor V. Smirnov<sup>1</sup>, Marina V. Avdeeva<sup>1, 2</sup>, Anna B. Shapovalova<sup>1</sup>,  
Nadezhda N. Matveeva<sup>1</sup>, Vladimir S. Vasilenko<sup>1</sup>, Pavel A. Mochalov<sup>1</sup>,  
Vladimir S. Ivanov<sup>1</sup>, Yulia B. Semenova<sup>1</sup>, Natalia V. Khudyakova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint-Petersburg, Russian Federation, 194100

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevsky pr., 47, Saint-Petersburg, Russian Federation, 195067

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. Universitetskaya nab., 7–9, Saint-Petersburg, Russian Federation, 199034

**Contact information:** Viktor V. Smirnov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy from the courses of Endocrinology. E-mail: vs@tdom.biz ORCID ID: 0000-0002-0253-4132

**For citation:** Smirnov VV, Avdeeva MV, Shapovalova AB, Matveeva NN, Vasilenko VS, Mochalov PA, Ivanov VS, Semenova YuB, Khudyakova NV. Effectiveness and safety of the use of some class 1C drugs in the treatment of heart rhythm disorders in women with climacteric dishormonal cardiomyopathy. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(3):15–25. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.11.16.002>

Received: 06.12.2022

Revised: 05.06.2023

Accepted: 10.07.2023

**ABSTRACT. Background.** The problem of improving therapeutic approaches to drug treatment of secondary cardiomyopathies in menopausal women based on evidence-based medicine is an extremely urgent task. **Aims.** To assess the efficacy and safety of the antiarrhythmic drugs etacizine and propafenone in the treatment of secondary dysgормonal cardiomyopathy in menopausal women with cardiac arrhythmias. **Materials and methods.** 62 women (mean age  $49.7 \pm 5.8$  years) were examined without coronary artery disease according to the results of coronary angiography, but with secondary dysgормonal cardiomyopathy. The effectiveness of antiarrhythmic therapy was assessed by the results of Holter monitoring on days 7–10 after the start of treatment with antiarrhythmic drugs. Depending on the prescribed drug, the patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 33 patients (mean age  $49.6 \pm 6.8$  years) who received etacizin 150 mg per day for supraventricular and ventricular extrasystoles. The second group consisted of 29 patients (mean age  $50.4 \pm 7.16$  years) who received propafenone 600 mg per day for supraventricular and ventricular extrasystoles. Initially, the groups were similar in terms of the number of rhythm disturbances. **Results.** Against the background of treatment in the 1st group, the number of ventricular extrasystoles decreased by 9.9 times (from  $9321.7 \pm 133.7$  to  $937.2 \pm 232.4$  episodes per day;  $p<0.01$ ), and in the 2nd group — by 5.7 times (from  $8668.2 \pm 214.5$  to  $1514.3 \pm 175.7$  per day;  $p<0.01$ ). In group 1, the number of paired and group ventricular extrasystoles, «jogging» of unstable ventricular tachycardia decreased by 4.6 times (from  $97.9 \pm 24.2$  to  $21.7 \pm 7.5$  episodes per day;  $p<0.01$ ), and in the 2nd group — 1.4 times (from  $111.3 \pm 25.8$  to  $78.7 \pm 11.5$  episodes per day;  $p<0.01$ ). In patients of the 1st group, the total number of

supraventricular extrasystoles decreased by 12.7 times (from  $10685.4 \pm 383.5$  to  $837.3 \pm 78.3$  per day;  $p < 0.01$ ), and in the 2nd group — by 9.4 times (from  $8972.6 \pm 314.5$  to  $954.62 \pm 154.3$  per day;  $p < 0.01$ ). Etatsizin had a more pronounced clinical effect for the relief of supraventricular cardiac arrhythmias compared with ventricular ones (100% and 93.9%;  $\chi^2 = 7.25$ ;  $p = 0.0071$ ). Compared to propafenone, etacysine had a more pronounced clinical effect for the relief of supraventricular (100.0% and 79.4%;  $\chi^2 = 23.4$ ;  $p < 0.001$ ) and ventricular arrhythmias (93.3% and 82.8%;  $\chi^2 = 4.8$ ;  $p < 0.05$ ). It should be noted that in the 1st group of women, no proarrhythmic effect was observed during treatment with etacizine, and in the treatment with propafenone, in 10.3% of cases, a proarrhythmic effect was obtained in the form of an increase in the number of ventricular extrasystoles ( $\chi^2 = 10.58$ ;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The data obtained indicate a higher efficacy and safety of the use of etacizin in comparison with propafenone in the treatment of women with menopausal dyshormonal cardiomyopathy.

**KEY WORDS:** secondary cardiomyopathy in women; menopause; climacteric syndrome; estrogens; cardiac arrhythmias; tachycardia; menopausal hormone therapy; etatsizin; propafenone.

## ВВЕДЕНИЕ

В перименопаузальном периоде у женщин снижается протекторная роль эстрогенов и начинает повышаться риск сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с возрастанием риска атеросклероз-ассоциированных заболеваний не меньшей проблемой для женщин является развитие климактерической дисгормональной кардиомиопатии [3, 23, 30]. Известно, что у 20% женщин климактерическая дисгормональная кардиомиопатия развивается до наступления расстройств менструальной функции, у 30% — в период менопаузы и у 50% — с наступлением расстройств менструальной функции [20].

В период перименопаузы у большинства женщин (85–90%) наблюдается ряд объективных и субъективных нарушений, характерных как для дисгормональной климактерической кардиомиопатии, так и для ишемической болезни сердца [13, 20, 23, 24, 29]. В связи с этим климактерическая дисгормональная кардиомиопатия требует исключения ишемической болезни сердца [2, 5, 10, 12, 20].

Клиническая картина климактерической дисгормональной кардиомиопатии достаточно разнообразна. Наиболее типичным проявлениями являются кардиалгии [1, 2, 4, 9, 12, 16, 18], признаки вегетативной дисфункции [14, 18, 24, 27], астеноневротического синдрома [18, 27], неспецифических изменений на ЭКГ [6, 16], нарушение диастолической функции левого желудочка в сочетании с увеличением жесткости и уменьшением упругости миокарда [2, 12, 30]. Появление климактерической дисгормональной кардиомиопатии нередко сопровождается нарушениями сердечного ритма, снижением качества жизни, развитием жизнеугрожающих аритмий. Однако при условии их своевременной диагностики и эффективном лечении на-

рушения ритма у женщин с климактерической дисгормональной кардиомиопатией имеют потенциально обратимый характер. Проблема совершенствования терапевтических подходов к диагностике и лечению нарушений сердечного ритма у женщин с климактерической дисгормональной кардиомиопатией является актуальной, поскольку позволяет определить наиболее эффективные и безопасные методы лечения ее клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы [2, 10, 11, 22, 26].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность и безопасность антиаритмических препаратов этацизина и пропafenона в лечении вторичной дисгормональной кардиомиопатии у женщин климактерического возраста с нарушениями сердечного ритма.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения многопрофильного стационара Санкт-Петербурга. В исследовании приняли участие 62 женщины (средний возраст  $49,7 \pm 5,8$  года) с климактерической дисгормональной кардиомиопатией, осложненной нарушениями сердечного ритма по типу частой суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии.

**Критерии включения в исследование:** достоверное снижение уровня эстрадиола ниже 57 пг/мл, повышение уровня фолликулостимулирующего гормона выше 30 МЕ/л (квалификационный лабораторный критерий менопаузы), отсутствие заместительной гормональной терапии эстрогенами, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

**Критерии исключения из исследования:** верифицированная ишемическая болезнь сердца

(ИБС) по анамнестическим данным и результатам диагностической коронарной ангиографии, отсутствие патологии клапанного аппарата сердца по результатам эхокардиографии, первичные кардиомиопатии, нарушения функции щитовидной железы, сахарный диабет и другие эндокринопатии, отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

**Дизайн исследования.** Все пациентки были обследованы по стандарту оказания стационарной медицинской помощи при нарушениях сердечного ритма. Исходя из гипотезы о сопоставимой клинической эффективности и безопасности двух препаратов, принадлежащих IC классу антиаритмических средств, пациентки были разделены по случайному принципу на две группы сравнения. Первую группу составили 33 пациентки (средний возраст  $49,6 \pm 5,1$  года), госпитализированные в стационар с суправентрикулярной экстрасистолгией в патологическом количестве и желудочковой экстрасистолгией II–V градации по Ryan [14], получавшие терапию этацизином в дозе 150 мг в сутки. Вторую группу составили 29 пациенток (средний возраст  $50,4 \pm 7,2$  года) с суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолгией (II–V градации по Ryan), которым был назначен препарат пропафенон в дозе 600 мг в сутки. Выборка пациенток для включения в группы исследования формировалась с помощью метода простого случайного механического отбора с использованием генератора случайных чисел.

Все пациентки обследованы по стандарту оказания стационарной медицинской помощи при нарушениях сердечного ритма. Обследование включало: биохимический анализ крови с определением уровня электролитов (калия, магния, общего кальция); исследование липидного спектра крови; измерение уровня артериального давления (АД); эхокардиографию; ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях; диагностическую коронарографию для исключения гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; холтеровское мониторирование ЭКГ. Для исключения ИБС проводилась велоэргометрия. Оценка эффективности антиаритмической терапии проводилась по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру до начала антиаритмической терапии и на 7–10-е сутки от начала лечения антиаритмическими препаратами.

Клиническая характеристика обследованных групп женщин с климатической кардиомиопатией представлена в таблице 1.

Видно, что пациентки 1-й и 2-й групп не различались между собой по возрасту

( $p > 0,05$ ), времени наступления менопаузы ( $p > 0,05$ ), основным биохимическим показателям крови ( $p > 0,05$ ), показателям липидограммы ( $p > 0,05$ ), основным морфометрическим параметрам сердца ( $p > 0,05$ ). При этом среднее количество суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования ЭКГ несколько различалось в обследованных группах ( $p < 0,01$ ).

Исходно женщины 1-й и 2-й групп не отличались по частоте таких ЭКГ-изменений, как депрессия сегмента ST–T с глубоким зубцом T в отведениях  $V_1$ – $V_6$  (84,8 и 86,2% соответственно;  $\chi^2 = 0,04$ ;  $p > 0,05$ ) и атриовентрикулярная блокада I степени (6,1 и 6,9% соответственно;  $\chi^2 = 0,08$ ;  $p > 0,05$ ). Во 2-й группе чаще, чем в 1-й группе, на ЭКГ регистрировалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса (27,6 и 18,2% соответственно;  $\chi^2 = 2,8$ ;  $p < 0,05$ ).

Частота клинических проявлений, свойственных женщинам с дисгормональной кардиомиопатией, также оказалась сопоставимой в обеих группах сравнения. В частности, у женщин 1-й и 2-й групп наблюдались сопоставимые по частоте клинические проявления в виде синдрома вегетативной дисфункции (66,75 и 65,5% соответственно;  $p > 0,05$ ), астеноневротического синдрома (42,4 и 48,2% соответственно;  $p > 0,05$ ), кардиалгии (33,3 и 34,48% соответственно;  $p > 0,05$ ), стойкого повышения АД в пределах артериальной гипертензии I степени (42,4 и 41,4% соответственно;  $p > 0,05$ ) и в пределах артериальной гипертензии II степени (18,18 и 17,2% соответственно;  $p > 0,05$ ). Следует отметить, что артериальной гипертензии III степени в обеих группах не встречалось.

Полученные статистические данные обработаны в пакете прикладных программ STATISTICA 14.0. При описании количественных переменных указывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Качественные признаки представлены в процентах (%), при их сравнении использовали  $\chi^2$ . Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью t-критерия Стьюдента. Межгрупповые различия считали достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов холтеровского мониторирования ЭКГ показал, что на фоне приема этацизина в 1-й группе пациенток общее число желудочковых экстрасистол сократилось в 9,9 раза (с  $9321,7 \pm 133,7$  до  $937,2 \pm 232,4$  эпи-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп женщин до назначения антиаритмической терапии

| Показатель                                                                                                          | Группы сравнения |                | p      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|--------|
|                                                                                                                     | 1-я группа       | 2-я группа     |        |
| Возраст, годы                                                                                                       | 49,6 ± 5,1       | 50,4 ± 7,2     | > 0,05 |
| Давность наступления менопаузы, годы                                                                                | 1,54 ± 0,4       | 1,67 ± 0,4     | > 0,05 |
| Калий, ммоль/л                                                                                                      | 4,1 ± 0,3        | 3,99 ± 0,2     | > 0,05 |
| Магний, ммоль/л                                                                                                     | 0,86 ± 0,1       | 0,93 ± 0,1     | > 0,05 |
| Общий кальций, ммоль/л                                                                                              | 2,39 ± 0,3       | 2,42 ± 0,2     | > 0,05 |
| Холестерин, ммоль/л                                                                                                 | 6,53 ± 1,6       | 6,27 ± 1,4     | > 0,05 |
| Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л                                                                              | 4,28 ± 0,3       | 4,45 ± 0,4     | > 0,05 |
| Триглицериды, ммоль/л                                                                                               | 2,43 ± 0,3       | 2,11 ± 0,3     | > 0,05 |
| N желудочковых экстрасистол за сутки до лечения                                                                     | 9321,7 ± 133,7   | 8668,0 ± 214,5 | < 0,01 |
| N парных и групповых желудочковых экстрасистол, «пробежек» неустойчивой желудочковой тахикардии за сутки до лечения | 97,9 ± 24,2      | 111,3 ± 37,4   | > 0,05 |
| N суправентрикулярных экстрасистол за сутки до лечения                                                              | 10 685 ± 383,5   | 8972 ± 314,5   | < 0,01 |
| Частая предсердная экстрасистолия, %                                                                                | 60,6             | 75,8           | > 0,05 |
| Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, %                                                                        | 33,3             | 20,7           | > 0,05 |
| ↓ ST–T с глубоким зубцом T в отведениях V <sub>1</sub> –V <sub>6</sub> , %                                          | 84,8             | 86,2           | > 0,05 |
| Атриовентрикулярная блокада I степени, %                                                                            | 6,1              | 6,9            | > 0,05 |
| Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, %                                                                         | 18,2             | 27,6           | < 0,05 |
| Фракция выброса, %                                                                                                  | 69,4 ± 7,7       | 66,3 ± 6,9     | > 0,05 |
| Индекс массы миокарда, г/м <sup>2</sup>                                                                             | 89,4 ± 4,4       | 87,8 ± 4,2     | > 0,05 |
| Конечный систолический размер левого желудочка, мм                                                                  | 40,45 ± 1,9      | 41,1 ± 1,1     | > 0,05 |
| Конечный диастолический размер левого желудочка, мм                                                                 | 47,5 ± 1,7       | 48,6 ± 1,6     | > 0,05 |
| Левое предсердие                                                                                                    | 39,2 ± 1,2       | 38,4 ± 1,1     | > 0,05 |
| Вегетативная дисфункция, %                                                                                          | 66,7             | 65,5           | > 0,05 |
| Астеноневротический синдром, %                                                                                      | 42,4             | 48,2           | > 0,05 |
| Кардиалгии, %                                                                                                       | 33,3             | 34,4           | > 0,05 |
| Артериальная гипертензия I степени, %                                                                               | 42,4             | 41,4           | > 0,05 |
| Артериальная гипертензия II степени, %                                                                              | 18,8             | 17,2           | > 0,05 |

зодов в сутки;  $p < 0,01$ ), а во 2-й группе — в 5,7 раза (с 8668,2 ± 214,5 до 1514,3 ± 175,7 в сутки;  $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Помимо этого на фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде существенно уменьшения количества парных и групповых желудочковых экстрасистол, «пробежек» неустойчивой желудочковой тахикардии как в 1-й группе (с 97,9 ± 24,2 до 21,7 ± 7,5 эпизодов в сутки;  $p < 0,01$ ), так и во 2-й группе (с 111,3 ± 25,8 до 78,7 ± 11,5 эпизодов в сутки;  $p < 0,01$ ) (рис. 2).

На фоне терапии этацизином отсутствие терапевтического эффекта относительно желудочковых нарушений ритма было отмечено в 6,1% случаев ( $n = 2$ ). Вместе с тем на фоне терапии пропафеноном отсутствие терапевтического эффекта отмечено у 17,2% пациенток с желудочковыми нарушениями ритма ( $n = 5$ ),

а у 10,3% получен проаритмогенный эффект в виде увеличения их количества.

У пациенток 1-й группы общее число суправентрикулярных экстрасистол сократилось в 12,7 раза (с 10 685,4 ± 383,5 до 837,3 ± 78,3 в сутки;  $p < 0,01$ ), а во 2-й группе — в 9,4 раза (с 8972,6 ± 314,5 до 954,62 ± 154,3 в сутки;  $p < 0,01$ ) (рис. 3).

При первичном обследовании суправентрикулярные нарушения сердечного ритма в виде частой наджелудочковой экстрасистолии (более 750 эпизодов в сутки) отмечены у 60,6% женщин 1-й группы ( $n = 20$ ); пароксизмы неустойчивой наджелудочковой тахикардии — у 33,3% ( $n = 11$ ); пароксизмы фибрилляции предсердий — у 3% ( $n = 1$ ). При повторном холтеровском мониторировании эпизоды пароксизмов фибрилляции предсердий, наджелудочковой тахикардии, частой наджелудочковой экстрасистолии (более

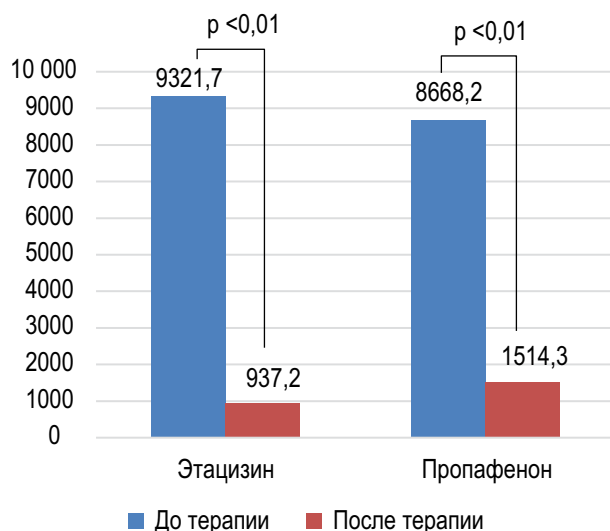


Рис. 1. Динамика снижения количества желудочковых экстрасистол по результатам холтеровского мониторингирования на фоне антиаритмической терапии

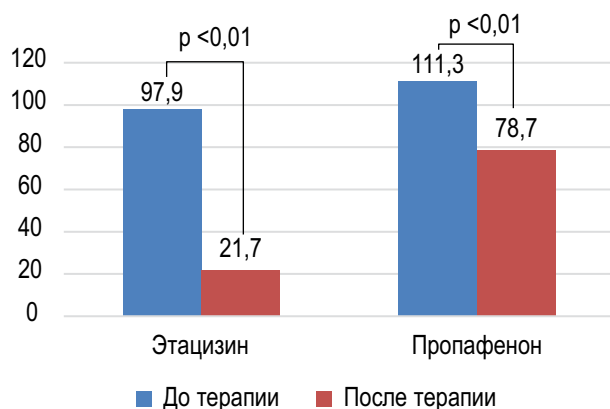


Рис. 2. Динамика снижения количества желудочковых экстрасистол IV–V градации по Ryan на фоне антиаритмической терапии

750 в сутки) не зарегистрированы, что свидетельствует о высокой степени эффективности этацизина в отношении лечения суправентрикулярных нарушений сердечного ритма (100% случаев положительного эффекта) (рис. 4).

Исходно у 75,8% пациенток 2-й группы регистрировалась частая предсердная экстрасистолия ( $n=22$ ), а у 20,7% — пароксизмы суправентрикулярной тахикардии ( $n=6$ ). После лечения пропафеноном при повторном исследовании у 13,7% ( $n=4$ ) пациенток 2-й группы сохранялась частая предсердная экстрасистолия, а у 6,9% ( $n=2$ ) — неустойчивые пароксизмы суправентрикулярной тахикардии.

Из таблицы 2 видно, что этацизин обладает более выраженным клиническим эффектом

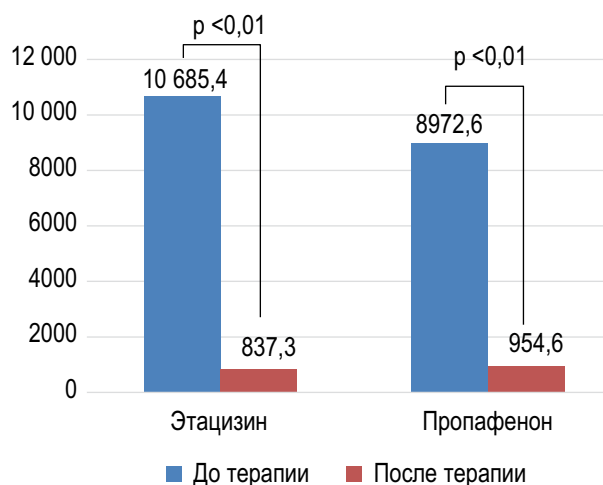


Рис. 3. Динамика снижения количества суправентрикулярных экстрасистол на фоне антиаритмической терапии

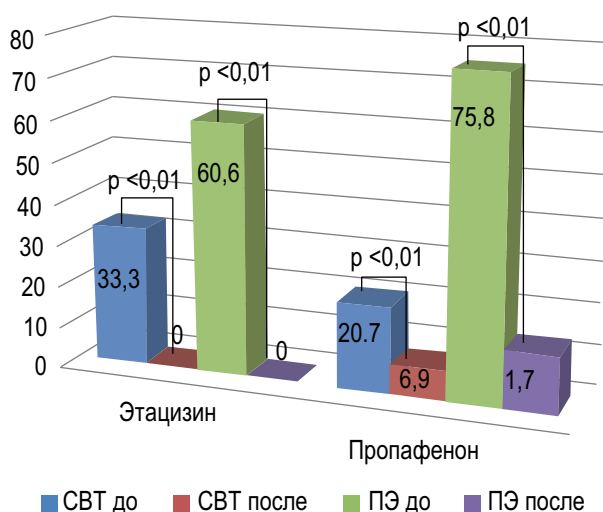


Рис. 4. Частота суправентрикулярной тахикардии (СВТ) и предсердной экстрасистолии (ПЭ) до и после антиаритмической терапии

в отношении суправентрикулярных нарушений сердечного ритма по сравнению с желудочковыми (100 и 93,9% соответственно;  $\chi^2=7,25$ ;  $p=0,0071$ ). Эффективность пропафенона относительно купирования суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма сердца оказалась сопоставимой (79,4 и 82,8% соответственно;  $\chi^2=0,29$ ;  $p=0,5924$ ). Что касается межгрупповых различий, то этацизин по сравнению с пропафеноном обладает более выраженным клиническим эффектом для купирования суправентрикулярных (100,0 и 79,4% соответственно;  $\chi^2=23,4$ ;  $p<0,001$ ) и желудочковых нарушений сердечного ритма (93,3 и 82,8% соответственно;  $\chi^2=4,8$ ;  $p<0,05$ ). Следует отметить, что в 1-й группе женщин на фоне те-

Таблица 2

Сравнение антиаритмической эффективности этацизина и пропafenона при лечении нарушений сердечного ритма у женщин с дисгормональной кардиомиопатией

| Характер нарушений ритма сердца | Группы сравнения                 |                                  |                                  |                                  | $\chi^2$ | p     |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|-------|
|                                 | 1-я группа (этагизин)            |                                  | 2-я группа (пропафенон)          |                                  |          |       |
|                                 | доля пациентов с «+» эффектом, % | доля пациентов с «-» эффектом, % | доля пациентов с «+» эффектом, % | доля пациентов с «-» эффектом, % |          |       |
| Суправентрикулярные             | 100,0                            | 0,0                              | 79,4                             | 20,6                             | 23,4     | <0,01 |
| Желудочковые                    | 93,3                             | 6,1                              | 82,8                             | 17,2                             | 4,8      | <0,05 |
| Проаритмический эффект          | 0,0                              | 100,0                            | 10,3                             | 89,7                             | 10,5     | <0,01 |

рапии этацизином проаритмогенного эффекта не наблюдалось, а при лечении пропafenоном в 10,3% случаев получен проаритмический эффект в виде увеличения количества желудочковых экстрасистол ( $\chi^2=10,58$ ;  $p<0,001$ ).

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности и безопасности этацизина для лечения суправентрикулярных и желудочковых нарушений сердечного ритма у женщин с дисгормональной кардиомиопатией. При применении пропafenона отмечен более низкий как антиаритмический эффект, так и профиль безопасности.

Изучена связь приема этацизина и пропafenона с ЭКГ-изменениями в 12 стандартных отведениях. Установлено, что до начала антиаритмической терапии в 1-й и 2-й группе с одинаковой частотой верифицировались такие ЭКГ-изменения, как депрессия сегмента ST-T с глубоким зубцом T в отведениях  $V_1-V_6$  (84,8 и 86,2% соответственно;  $\chi^2=0,04$ ;  $p>0,05$ ); атрио-вентрикулярная блокада I степени (6,1 и 6,9% соответственно;  $\chi^2=0,08$ ;  $p>0,05$ ). На фоне лечения отрицательной динамики не отмечалось. Во 2-й группе исходно чаще регистрировалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса: у 18,2% пациенток 1-й группы ( $n=6$ ) и у 27,6% пациенток 2-й группы ( $n=8$ ) ( $\chi^2=2,82$ ;  $p>0,05$ ). Прием антиаритмической терапии не отразился на проводимости сердца. Следует отметить, что полная блокада правой ножки пучка Гиса, неполная и полная блокада левой ножки пучка Гиса, атрио-вентрикулярная блокада II и III степени ни в одной группе не встречались как до, так и после назначения антиаритмической терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Климактерическая дисгормональная кардиомиопатия — это невоспалительное, некоронарогенное поражение миокарда, в основе которого лежит нарушение его метаболизма у женщин в перименопаузальном периоде вследствие

комплексных метаболических изменений, обусловленных изменением уровня половых гормонов и активности вегетативной нервной системы [4]. Основными звеньями патогенеза развития климактерической дисгормональной кардиомиопатии являются повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и электролитные нарушения, включающие изменение соотношений  $Na^+/K^+$  и  $Ca^{++}/Mg^{++}$ . Накопление ионов кальция в саркоплазме нарушает процессы расслабления миофибрилл и сопровождается увеличенным поглощением ионов кальция митохондриями, а также активацией кальцийзависимых протеаз и фосфолипаз. Эти нарушения приводят к обратимой функциональной недостаточности миокарда или к некробиотическим повреждениям его структур [8]. В основе развития климактерической дисгормональной кардиомиопатии лежат структурные изменения кардиомиоцитов, а именно увеличение размеров ядер, набухание митохондрий, разрушение внутренней мембраны кардиомиоцитов, внутриклеточный отек, расширение канальцев саркоплазматического ретикулаума [1, 2, 10, 11]. Все эти изменения способствуют развитию нарушений сердечного ритма, особенно суправентрикулярного характера [16]. В этом случае в качестве препаратов выбора многие специалисты применяют кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы. Однако в ряде случаев у пациенток с климактерической дисгормональной кардиомиопатией возникают и желудочковые нарушения сердечного ритма, для купирования которых часто приходится использовать терапию антиаритмическими препаратами 1С класса [7, 17, 19, 21]. Значительно чаще желудочковая экстрасистолия встречается при наличии органических заболеваний сердца, особенно сопровождающихся поражением миокарда желудочков, а также в условиях дефицита кислорода, симпатикотонии [6, 7, 29, 30].

Для лечения желудочковых нарушений сердечного ритма часто применяются *этацизин* и *пропafenон*. Получение быстрого клинического

эффекта на фоне терапии этацизином позволяет с успехом использовать его у женщин без органического поражения сердца для лечения желудочковой и наджелудочковой экстрасистолы, всех вариантов пароксизмальных и хронических тахикардий, в том числе мерцательной аритмии, при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта. Препарат наиболее эффективен при ночных аритмиях. При назначении этацизина для предупреждения рецидивирования мерцательной аритмии, наджелудочковых и желудочковых тахикардий его эффективность, как правило, превосходит эффективность других антиаритмических препаратов класса I [6, 25]. Пропафенон, кроме замедления проведения, слегка удлиняет рефрактерные периоды. Кроме того, препарат обладает небольшим  $\beta$ -адреноблолирующим действием и свойствами антагонистов кальция, что может иметь значение при наличии артериальной гипертензии [7].

Полученные нами в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности и безопасности применения данных препаратов у женщин с климактерической дисгормональной кардиомиопатией. Однако при применении пропафенона отмечена более низкая частота случаев положительной динамики. При этом нельзя исключить индивидуальные особенности пациенток и потребность в более высокой дозе антиаритмического препарата. Важным наблюдением явилось улучшение общего состояния пациенток, уменьшение частоты характерных жалоб, связанных с нарушениями сердечного ритма, проявлений сердечной недостаточности. В группе применения пропафенона отмечены случаи проаритмогенного эффекта, что также указывает на необходимость тщательного выбора препарата для лечения желудочковых аритмий при климактерической дисгормональной кардиомиопатии [7].

Проблема своевременной диагностики и лечения климактерической дисгормональной кардиомиопатии остается актуальной. В большей степени это связано с отсутствием профилактических мероприятий, зачастую ранним развитием перименопаузального периода, отсутствием должного динамического наблюдения. Нередко диагноз климактерической дисгормональной кардиомиопатии устанавливается при экстренной госпитализации в связи с развитием тяжелых нарушений сердечного ритма [2, 8, 17]. Своевременное назначение менопаузальной гормональной заместительной терапии во многом могло бы предотвратить развитие климактерической дисгормональной

кардиомиопатии и связанных с ней нарушений сердечного ритма. Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни включает назначение менопаузальной гормональной заместительной терапии. Ее цель — частичное восполнение дефицита половых гормонов для улучшения общего самочувствия, профилактики поздних обменных нарушений, профилактики остеопороза, снижения сердечно-сосудистого риска. Назначение менопаузальной гормональной заместительной терапии целесообразно при появлении вазомоторных симптомов с изменением настроения и нарушением сна, урогенитальной атрофии, сексуальной дисфункции, при ранней менопаузе, после овариэктомии [1, 10, 15, 18, 23]. На наш взгляд, при появлении клинически значимых нарушений сердечного ритма в дополнение к менопаузальной гормональной заместительной терапии женщинам необходимо назначать антиаритмические препараты. Это позволит улучшить клинический прогноз, а также повысить качество жизни [1, 25].

В настоящее время рекомендуется придерживаться так называемой «временной» гипотезы: начинать гормональную заместительную терапию женщинам моложе 60 лет с длительностью постменопаузы менее 10 лет [9, 10, 23, 26–28]. Следует отметить, что такие пациентки также нуждаются в развернутом кардиологическом обследовании для исключения нарушений ритма сердца и решения вопроса о назначении антиаритмической терапии. При развитии клинически значимых желудочковых и наджелудочковых нарушений сердечного ритма у женщин в перименопаузальном периоде необходима госпитализация и немедленное начало антиаритмической терапии одним из препаратов группы 1C [6, 7, 17]. С учетом полученных данных наиболее эффективным и безопасным в этих случаях представляется применение этацизина в умеренной дозе.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев С.А., Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Худякова Н.В. Медикаментозная коррекция метаболических нарушений в миокарде при стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения. Медицина: теория и практика. 2017; (1): 3–7.
2. Бондарев С.А., Смирнов В.В., Василенко В.С. Стрессорная кардиомиопатия хронического психоэмоционального перенапряжения: пути оптимизации постановки диагноза. Терапевт. 2018; (11): 34–40.
3. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; 58(2): 65–71.
4. Евстропов В.С. Влияние дефицита эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у женщин в период перименопаузы и постменопаузы (по данным литературных источников). Forcipe. 2021; 4 (S1): 829–829.
5. Зотов Д.Д., Сизов А.В., Дзеранова Н.Я. Миокардиальная цитопротекция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старшей возрастной группы. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 20–9.
6. Каинбекова И.Г. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности различных антиаритмических препаратов в лечении желудочковых нарушений ритма у пациенток в перименопаузе. Студенческая наука. Материалы юбилейных мероприятий, посвященных 110-летию со дня основания клиники 90-летию основания. СПбГПМУ; 2015: 155.
7. Левина Л.И., Иванов С.Н., Смирнов В.В. Успешное применение пропафенона для купирования пароксизма фибрилляции предсердий у больной с тиреотоксической дистрофией миокарда. Российский кардиологический журнал. 2005; 10 (4): 81–2.
8. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина; 1988: 405.
9. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М.; 2021.
10. Мкртычан В.Р. Вторичные кардиомиопатии дизовариального генеза: особенности патогенеза диагностики и лечения. Автореферат диссертации доктора медицинских наук. М.; 2008: 1–22.
11. Обрезан А.Г. Дискуссионные вопросы кардиологии: «кардиомиопатия» или «миокардиодистрофия»? Вестник Санкт-Петербургского университета. 2014; 11 (3): 192–208.
12. Паневин Т.С. Состояние антитромбогенной активности стенки сосудов у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы. Автореферат дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук. М.; 2020: 1–24.
13. Попов В.В., Прийма Н.Ф., Канавец Н.С. Функциональное состояние эндотелия у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом. Педиатр. 2013; 4(4): 61–4. DOI: 10.17816/PED4461-64.
14. Руксин В.В. Неотложная кардиология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР Медиа; 2007: 512.
15. Смелышева Л.Н., Котенко А.А., Киселева М.М. и др. Анализ корреляционных взаимоотношений нервного и гормонального контуров регуляции у женщин. Вестник Курганского государственного университета. 2014; 6: 41–3.
16. Смирнов В.В., Бондарев С.А., Шаповалова А.Б., Худякова Н.В., Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе осложнений гипертонической болезни у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузе. Терапевт. 2018; (6): 23–6.
17. Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Жабина Е.С., Овечкина М.А. Оценка эффективности различных способов лечения желудочковой аритмии. Кардиологический вестник. 2019; 14 (1): 46–53.
18. Тюшина М.В., Малаховский В.В. Лечение кардиалгий, обусловленных психо-вегетативными и соматическими нарушениями, методами рефлексотерапии. Вестник новых медицинских технологий. 2016; (2): 104–13.
19. Шаповалова А.Б., Евстропов В.С. Современное состояние вопроса о риске развития сердечно-сосудистых событий и их профилактике у женщин в ранней постменопаузе (по данным анализа литературных источников). Материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения». 2021: 309.
20. Шапошник И.И., Лебедев Е.В. Экстрасистолия: алгоритм диагностики и лечения в общеврачебной практике. Терапия. 2017; 18 (8): 26–34.
21. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Смирнов В.В. Менопаузальный метаболический синдром. Современные

- представления. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013; (2): 17–27.
22. Щеглов Д.С., Василенко В.С., Авдеева М.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Медицина: теория и практика. 2017; 2(3): 3–7.
  23. Abbas S.Z., Sangavan V., Das A. Assessment of Cardiovascular Risk in Natural and surgical Menopause. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2018; 2: 222–8.
  24. Folino A.F., Buja G., Bauce B. Heart rate variability in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy correlation with clinical and prognostic features. Pacing Clin Electrophysiol. 2002; 25(9): 1285–92.
  25. Marlatt K.L., Redman L.M., Beyl R.A. Racial differences in body composition and cardiometabolic risk during the menopause transition: a prospective, observational cohort study. Am J. Obstet Gynecol. 2020; 222 (4): 262.
  26. Miller V.M., Kling J.M., Files J.A. et al. What's in a name: are menopausal «hot flashes» a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? Menopause. 2018; 25 (6): 700–3.
  27. Mumusoglu S., Yuildiz B.O. Metabolic syndrome during menopause. Curr. Vasc. Pharmacol. 2019; 17 (6): 595–603.
  28. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. Post Reprod Health. 2018; 24 (1): 44–9.
  29. Da Silva J.S., Montagnoli T.L., de Sá M.P.L., Zapata-Sudo G. Heart failure in menopause: treatment and new approaches. Int J Mol Sci. 2022; 23 (23): 15140.
  30. Weber C., Thönen F., Zanger M., Stute P. Limitations in functioning in climacteric syndrome: a systematic literature review using the ICF. Climacteric. 2022; 25 (2): 155–62.
  4. Yevstropov V.S. Vliyaniye defitsita estrogenov na serdechno-sosudistuyu sistemu u zhenshchin v period perimenopauzy i postmenopauzy (po dannym literaturnykh istochnikov). [Effect of estrogen deficiency on the cardiovascular system in perimenopausal and postmenopausal women (according to literature sources)]. Forcipe. 2021; 4 (S1): 829–829. (in Russian).
  5. Zotov D.D., Sizov A.V., Dzeranova N.Ya. Miokardial'naya tsitoprotektsiya v lechenii serdechno-sosudistyykh zabolevaniy u patsiyentov starshey vozrastnoy gruppy. [Myocardial cytoprotection in the treatment of cardiovascular diseases in older patients]. Universitetskiy terapevtycheskiy vestnik. 2019; 1(1): 20–9. (in Russian).
  6. Kainbekova I.G. Sravnitel'naya kharakteristika effektivnosti i bezopasnosti razlichnykh antiaritmicheskikh preparatov v lechenii zheludochkovykh narusheniy ritma u patsiyentok v perimenopauze. [Comparative characteristics of the efficacy and safety of various antiarrhythmic drugs in the treatment of ventricular arrhythmias in perimenopausal patients]. Studencheskaya nauka. Materialy yubileynykh meropriyatiy, posvyashchennykh 110-letiyu so dnya osnovaniya kliniki 90-letiyu osnovaniya. SPbGPMU Publ.; 2015: 155. (in Russian).
  7. Levina L.I., Ivanov S.N., Smirnov V.V. Uspeshnoye primeneniye propafenona dlya kupirovaniya paroksizma fibrillyatsii predserdiy u bol'noy s tireotoksicheskoy distrofiyey miokarda. [Successful use of propafenone for the relief of paroxysmal atrial fibrillation in a patient with thyrotoxic myocardial dystrophy]. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2005; 10 (4): 81–2. (in Russian).
  8. Meyerson F.Z., Pshennikova M.Z. Adaptatsiya k stressnym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam. [Adaptation to stressful situations and physical activity]. Moskva: Meditsina Publ.; 1988: 405. (in Russian).
  9. Menopauza i klimaktericheskoye sostoyaniye u zhenshchiny. [Menopause and climacteric condition in a woman]. Klinicheskiye rekomendatsii. Moskva; 2021. (in Russian).
  10. Mkrtychan V.R. Vtorichnyye kardiomiopatii dizovarial'nogo geneza: osobennosti patogeneza diagnostiki i lecheniya. [Secondary cardiomyopathies of disovarian genesis: features of the pathogenesis of diagnosis and treatment]. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskiykh nauk. Moskva; 2008: 1–22. (in Russian).
  11. Obrezan A.G. Diskussionnyye voprosy kardiologii: «kardiomiopatiya» ili «miokardiodistrofiya»? [Controversial issues of cardiology: “cardiomyopathy” or “myocardial dystrophy”?] Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2014; 11 (3): 192–208. (in Russian).
  12. Panevin T.S. Sostoyaniye antitrombogennoy aktivnosti stenki sudov u bol'nykh vtorichnoy kardiomiopatiyey v period perimenopauzy. [The state of antithrombogenic activity of the vascular wall in patients with secondary cardiomyopathy during perimenopause]. Avtoreferat diss. na soiskaniye uch. stepeni kand. med. nauk. Moskva; 2020: 1–24. (in Russian).

## REFERENCES

1. Bondarev S.A., Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Khudyakova N.V. Medikamentoznaya korektsiya metabolicheskikh narusheniy v miokarde pri stressornoy kardiomiopatii vsledstviye khronicheskogo psikhoemotsional'nogo perenapryazheniya. [Drug correction of metabolic disorders in the myocardium in stress cardiomyopathy due to chronic psycho-emotional overstrain]. Meditsina: teoriya i praktika. 2017; (1): 3–7. (in Russian).
2. Bondarev S.A., Smirnov V.V., Vasilenko V.S. Stressornaya kardiomiopatiya khronicheskogo psikhoemotsional'nogo perenapryazheniya: puti optimizatsii postanovki diagnoza. [Stress cardiomyopathy of chronic psycho-emotional overstrain: ways to optimize the diagnosis]. Terapevt. 2018; (11): 34–40. (in Russian).
3. Boyarskiy K.Yu., Gaydukov S.N., Chinchaladze A.S. Faktory, opredelyayushchiye ovarial'nyy rezerv zhenshchiny. [Factors that determine a woman's ovarian reserve]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2009; 58(2): 65–71. (in Russian).

13. Popov V.V., Priyma N.F., Kanavets N.S. Funktsional'noye sostoyaniye endoteliya u zhenshchin s metabolicheskim sindromom, assotsiirovannym s autoimmunym tireoiditom. [Functional state of the endothelium in women with metabolic syndrome associated with autoimmune thyroiditis]. *Pediatr.* 2013; 4(4): 61–4. DOI: 10.17816/PED4461-64. (in Russian).
14. Ruksin V.V. Neotlozhnaya kardiologiya: rukovodstvo dlya vrachev. [Emergency cardiology: a guide for physicians]. Moskva: GEOTAR Media Publ.; 2007: 512. (in Russian).
15. Smelysheva L.N., Kotenko A.A., Kiseleva M.M. i dr. Analiz korrelyatsionnykh vzaimootnosheniy nervnogo i gormonal'nogo konturov regulatsii u zhenshchin. [Analysis of the correlation relationships between the nervous and hormonal circuits of regulation in women]. *Vestnik Kurganskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2014; 6: 41–3. (in Russian).
16. Smirnov V.V., Bondarev S.A., Shapovalova A.B., Khudyakova N.V., Rol' renin-angiotenzinoy sistemy v patogeneze oslozhneniy gipertonicheskoy bolezni u zhenshchin s metabolicheskim sindromom v perimenopauze. [The role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of complications of hypertension in women with metabolic syndrome in perimenopause]. *Terapevt.* 2018; (6): 23–6. (in Russian).
17. Treshkur T.V., Tulintseva T.E., Zhabina Ye.S., Ovechkina M.A. Otsenka effektivnosti razlichnykh sposobov lecheniya zheludochkovoy aritmii. [Evaluation of the effectiveness of various methods for the treatment of ventricular arrhythmia]. *Kardiologicheskii vestnik.* 2019; 14 (1): 46–53. (in Russian).
18. Tyushina M.V., Malakhovskiy V.V. Lecheniye kardialgiy, obuslovlennykh psiko-vegetativnymi i somaticheskimi narusheniyami, metodami refleksoterapii. [Treatment of cardialgia caused by psycho-vegetative and somatic disorders, methods of reflexology]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2016; (2): 104–13. (in Russian).
19. Shapovalova A.B., Yevstropov V.S. Sovremennoye sostoyaniye voprosa o riske razvitiya serdechno-sosudistykh sobytiy i ikh profilaktike u zhenshchin v ranney postmenopauze (po dannym analiza literaturnykh istochnikov). [The current state of the issue of the risk of developing cardiovascular events and their prevention in women in early postmenopause (according to the analysis of literature sources)]. *Materialy Vserossiyskogo terapevticheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiyem «Botkinskiye chteniya».* 2021: 309. (in Russian).
20. Shaposhnik I.I., Lebedev Ye.V. Ekstrasistoliya: algoritm diagnostiki i lecheniya v obshchevrachebnoy praktike. [Extrasystole: an algorithm for diagnosis and treatment in general medical practice]. *Terapiya.* 2017; 18 (8): 26–34. (in Russian).
21. Shishkin A.N., Khudyakova N.V., Smirnov V.V. Menopauzal'nyy metabolicheskiy sindrom. Sovremennyye predstavleniya. [Menopausal metabolic syndrome. Modern ideas]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2013; (2): 17–27. (in Russian).
22. Shecheglov D.S., Vasilenko V.S., Avdeyeva M.V. Sostoyaniye kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nykh s mul'tifokal'nyim ateroskleroticheskim porazheniyem razlichnykh sosudistykh basseynov. [State of cellular and humoral immunity in patients with multifocal atherosclerotic lesions of various vascular beds]. *Medsina: teoriya i praktika.* 2017; 2(3): 3–7. (in Russian).
23. Abbas S.Z., Sangavan V., Das A. Assessment of Cardiovascular Risk in Natural and surgical Menopause. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2018; 2: 222–8.
24. Folino A.F., Buja G., Bauce B. Heart rate variability in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy correlation with clinical and prognostic features. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25(9): 1285–92.
25. Marlatt K.L., Redman L.M., Beyl R.A. Racial differences in body composition and cardiometabolic risk during the menopause transition: a prospective, observational cohort study. *Am J. Obstet Gynecol.* 2020; 222 (4): 262.
26. Miller V.M., Kling J.M., Files J.A. et al. What's in a name: are menopausal «hot flashes» a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? *Menopause.* 2018; 25 (6): 700–3.
27. Mumusoglu S., Yuildiz B.O. Metabolic syndrome during menopause. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019; 17 (6): 595–603.
28. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health.* 2018; 24 (1): 44–9.
29. Da Silva J.S., Montagnoli T.L., de Sá M.P.L., Zapata-Sudo G. Heart failure in menopause: treatment and new approaches. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (23): 15140.
30. Weber C., Thönen F., Zanger M., Stute P. Limitations in functioning in climacteric syndrome: a systematic literature review using the ICF. *Climacteric.* 2022; 25 (2): 155–62.