Риск и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Risk and possibilities of preventing cardiovascular diseases in women in peri-and postmenopause

I. V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Сердечно-сосудистая заболеваемость остается ведущей причиной смертности в мире как у мужчин, так и у женщин. Но программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), позволившие существенно снизить частоту кардиоваскулярных осложнений среди мужчин, оказались неэффективными среди женской популяции. Отличия факторов риска ССЗ у разных полов, разная ответная реакция женского и мужского организма на однотипные лечебные воздействия побуждают, с одной стороны, к развитию гендерно ориентированной кардиологической практики и, с другой стороны, определяют необходимость включения гинекологов в разработку и осуществление мероприятий по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, менопаузальный метаболический синдром, половые стероиды, менопауза, менопаузальная гормональная терапия.

Summary

Cardiovascular morbidity remains the leading cause of death in the world, in both men and women. But the programs for the prevention of cardiovascular diseases (CVD), which significantly reduced the incidence of cardiovascular complications among men, proved to be ineffective among the female population. Differences in CVD risk factors in different sexes, different responses of the female and male organism to the same treatment effects induce, on the one hand, the development of gender-oriented cardiological practices and, on the other hand, determine the need to include gynecologists in the development and implementation of cardiovascular reduction measures vascular morbidity and mortality.

Key words: cardiovascular diseases, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, menopausal metabolic syndrome, sex steroids, menopause, menopausal hormone therapy.

Традиционный взгляд на кардиоваскулярную патологию как прерогативу мужской части населения планеты давно ушел в прошлое. В женской популяции сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) также являются главной причиной, формирующей смертность [1], причем в течение последних десятилетий наблюдается рост распространенности инфаркта миокарда среди женщин в отличие от мужской популяции, где данный показатель снижается [2]. Безусловно, механизмы развития ССЗ у разных полов имеют много общего, но нельзя игнорировать отличия, связанные с фундаментальными генетическими детерминантами старения [3], разными характеристиками метаболизма и принципиально иными типами гормонального статуса.

Особенности кардиоваскулярного риска у женщин

К классическим факторам риска ССЗ относятся: дислипидемия (отношение шансов [ОШ] 3,25; 99 % дове-

рительный интервал [ДИ] 2,81–3,76), курение (ОШ 2,87; 99 % ДИ 2,58–3,19), сахарный диабет (ОШ 2,37; 99 % ДИ 2,07–2,71), артериальная гипертензия (ОШ 1,91; 99 % ДИ 1,74–2,10), абдоминальное ожирение (ОШ 1,62; 99 % ДИ 1,45–1,80) [4]. Гендерные отличия касаются, во-первых, значимости того или иного фактора в развитии кардиоваскулярной патологии. Во-вторых, могут существенно отличаться качественные и количественные характеристики каждого из факторов. Наконец, для женщин выделен специфический и крайне важный фактор кардиоваскулярного риска — менопауза [5].

Метаболизм липидов тесно связан с развитием атеросклероза и ССЗ генетическими детерминантами [6], но также сильно зависит от эстрогенового сигнала, который проводят рецепторы типа альфа [7]. Это объясняет гендерные различия в липидном обмене и риске ССЗ при его нарушениях. Риск ишемической болезни сердца (ИБС) имеет очевидную корреляцию

с пониженными уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышенными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у обоих полов, в то время как концентрация триглицеридов прямо связана с кардиоваскулярным риском только у женщин [8]. По порядку значимости гиперлипидемия у женщин уступает первенство артериальной гипертензии (АГ) и сахарному диабету (СД).

Нарушенная толерантность к углеводам, как фактор кардиоваскулярного риска, гораздо важнее в женской, нежели мужской популяции, а сочетание АГ и СД повышает риск смертности у женщин значительно больше, чем у мужчин [9, 10]. Причины этого феномена видят в более выраженных нарушениях липидного профиля у женщин, больных СД, различиями в концентрациях провоспалительных маркеров, низкой приверженности к терапии по сравнению с мужчинами [9–13]. Уровни постпрандиальной глюкозы служат более сильным пре-

диктором ССЗ у женщин, чем у мужчин, а гликированного гемоглобина — лучшим предиктором инсульта у больных СД женщин по сравнению с мужчинами [14].

Артериальная гипертензия — мощный, но недостаточно контролируемый фактор риска ССЗ как у мужчин, так и у женщин [15]. Уровни систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) имеют сильную положительную корреляцию с исходами ССЗ. Особое значение в прогнозировании кардиоваскулярных осложнений придается уровню САД. Неблагоприятные эффекты, связанные с увеличением САД, возникают уже при самом незначительном сдвиге этого показателя на 2 мм рт. ст., при этом у существенной части пациенток в постменопаузе уровень АД с трудом поддается контролю. Распространенность АГ увеличивается с возрастом: у женщин 65–74 лет АГ встречается в три раза чаще, чем в возрасте от 45 до 54 лет. В отличие от мужчин, у женщин АГ, особенно систолическая, развивается более быстрыми темпами и зависит от пре- или постменопаузального статуса репродуктивной системы. Исследование Women's Health Initiative (WHI) показало, что АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст., ДАД ≥ 90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов) встречается в 37,8% наблюдений среди постменопаузальной популяции. Особенно тщательно надо обследовать женщин, имевших гипертензивные осложнения во время беременности, из-за высокой вероятности развития АГ в периоде менопаузального перехода и постменопаузе [16].

Независимым фактором риска ССЗ является абдоминальное ожирение [17]. В процессе менопаузального перехода у женщин отмечается тенденция к увеличению массы тела преимущественно за счет накопления висцерального жира, которое независимо ассоциировано с возрастом и с утратой эстрогенпродуцирующей функции яичников [18]. Висцеральное ожирение повышает продукцию провоспалительных цитокинов, уровни циркулирующих свободных жирных кислот, выработку свободных радикалов, вносит вклад в развитие ин-

сулинорезистентности и СД второго типа, повышая риск ССЗ в большей степени у женщин, чем у мужчин [19]. Увеличение индекса массы тела (ИМТ) коррелирует с повышением АД, особенно САД, также чаще у женщин, чем у мужчин. Прибавка в весе на 11–20 кг повышает риск ишемического инсульта среди женской популяции в 1,7–2,5 раза. В целом следует сказать, что перечисленные компоненты метаболического синдрома (МС) вносят существенный вклад в риск ССЗ [Bassuk, 2014], тогда как отсутствие МС значительно уменьшает риск негативных событий [21].

Специфически женским фактором риска ССЗ является прекращение менструальной функции [22]. Прямая взаимосвязь между возрастом наступления менопаузы и риском развития ИБС известна давно. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников относительный риск (ОР) ИБС составляет 1,61 (95% ДИ 1,22–2,12) [23]. Это свидетельствует о прямой связи функции яичников и сердечно-сосудистой системы. Кардиопротективный эффект половых гормонов у женщин косвенно подтверждается данными о том, что до 40 лет женщины защищены от развития ИБС и вплоть до менопаузы значительно отстают от мужчин того же возраста по частоте инфарктов миокарда и случаев внезапной смерти [24, 25]. Безотносительно возраста в постменопаузе риск кардиоваскулярных заболеваний у женщин оказывается выше, чем у женщин в пременопаузе, а у больных, перенесших оварэктомию и не получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ), частота ИБС равна таковой у мужчин аналогичного возраста.

Для женщин со своевременной менопаузой имеет значение наличие или отсутствие симптомов климактерического синдрома. Было установлено, что приступы ночной потливости связаны с достоверным умеренным ростом риска ССЗ [26]. Приливы жара, в свою очередь, хотя и не повышали риск ССЗ, но ассоциировались с более высокой инсулинорезистентностью и уровнями глюкозы вне зависимости от массы тела [27]. В нескольких исследованиях была продемонстри-

рована более высокая распространенность субклинического атеросклероза у женщин с вазомоторными симптомами [28–30]. Совокупность приведенных наблюдений позволяет отнести ночную потливость и приливы жара к маркерам кардиоваскулярного риска. Клинико-патофизиологическим обоснованием этой позиции считают, во-первых, эндотелиальную дисфункцию, сопровождающую приливы и ночную потливость [28], во-вторых, связь вазомоторных симптомов с повышением симпатического и снижением парасимпатического тонуса нервной системы [31] и, в-третьих, нередкое наличие эпизодов аритмии во время вазомоторных пароксизмов [31, 32].

Особенности кардиоваскулярной профилактики у женщин

Методом первичной профилактики ИБС считаются лекарственные средства группы статинов, снижающие уровень холестерина. Однако при разделении популяции по гендерному признаку положительное влияние статинов на клинически значимые исходы (инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые осложнения) сохраняется только у мужчин (ОР 0,59; 95% ДИ 0,44–0,77), исчезая у женщин (ОР 0,87; 95% ДИ 0,69–1,69 для ИБС; ОР 0,61; 95% ДИ 0,22–1,68 — для нефатального инфаркта миокарда; ОР 0,95; 95% ДИ 0,62–1,46 — для общей смертности; ОР 1,07; 95% ДИ 0,47–2,40 — для смертности от сердечно-сосудистых осложнений) [33]. Аналогично прием ацетилсалициловой кислоты исходно здоровыми женщинами в постменопаузе не продемонстрировал значимого эффекта и не обнаружил снижения частоты нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или смерти в результате этих заболеваний. Такие же результаты были получены при оценке эффективности аспирина с целью профилактики ССЗ у женщин с СД [34]. Статины и ацетилсалициловая кислота используются для вторичной кардиоваскулярной профилактики, где их эффективность доказана, но для первичной профилактики у женщин без симптомного атеросклероза они не имеют доказательной базы пре-

имуществ вмешательств. Поэтому сегодня совершенно очевидна необходимость поиска других ресурсов снижения кардиологической заболеваемости и смертности в женской популяции.

На первом месте среди профилактических мероприятий стоит коррекция образа жизни. Значимость ожирения в развитии ССЗ и СД второго типа определяет необходимость уменьшения массы тела [35]. Редукция веса на 5%, уменьшение общего потребления жиров на 30% и насыщенных жиров на 10%, а также регулярные занятия физическими упражнениями в течение 30 минут в день на 58% сокращают частоту СД второго типа у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам. В формировании здорового питания важна не только стабилизация массы тела, но и адекватная дотация микронутриентов. Некоторые из них оценивались с позиций первичной профилактики ССЗ в изолированном виде или вместе с лекарственными средствами. Результаты этих исследований противоречивы и пока не позволяют дать однозначные рекомендации.

Применение антиоксидантов (витаминов С, Е и других биологически активных веществ, ликвидирующих избыток свободных радикалов) остается популярной темой научных изысканий. Известно, что окислительный стресс приводит к множеству проблем со здоровьем [36]. Высокая активность свободных радикалов в организме связана с аномальными реакциями, в том числе избыточным гликированием протеинов, в результате которого белки теряют нормальную функцию, а при далеко зашедшем процессе не поддаются расщеплению, навсегда «захламляя» внутреннюю среду организма. Наихудший вариант развития событий приводит к связыванию аномальных протеинов с рецепторами и нарушению передачи информации в разных органах и тканях.

Один из патофизиологических механизмов окислительного стресса и независимых маркеров эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений представляет гипергомоцистеинемия. Сульфгидрильная молекула гомоцистеина является до-

нором электронов и, перенося ионы металлов меди и железа, генерирует перекисное окисление. Гомоцистеин токсичен для клетки, поэтому его избыток выводится во внеклеточное пространство, а затем в плазму крови. В ответ на гомоцистеин в сосудах возникает перекисное окисление липидов, что делает их поверхность рыхлой, подготавливая ее к осаждению холестерина, кальция и образованию атеросклеротической бляшки. Ассоциация гипергомоцистеинемии с повышенным тромбообразованием еще больше ухудшает прогноз кардиоваскулярных событий. Поскольку одной из причин гипергомоцистеинемии является дефицит витаминов группы В, в том числе фолиевой кислоты, дотация этих микронутриентов может быть полезной в снижении кардиоваскулярных рисков [37].

Среди минералов бесспорным лидером кардиоваскулярной профилактики считается магний. Выполняющий функцию кофактора более чем для 300 ферментов, этот микроэлемент прямо или косвенно участвует практически во всех анаболических и катаболических реакциях, обеспечивает процессы возбуждения в нервных клетках и цикла сокращения и расслабления гладкой и поперечнополосатой мускулатуры [38]. Недостаточность магния создает благоприятный фон для развития метаболических расстройств, АГ, болезней дезадаптации с повышением соматического и психологического напряжения, ростом тревоги и усталости.

Было показано, что прием кальция здоровыми женщинами в постменопаузе почти на 20% увеличивает у них отношение ХС ЛПВП к ХС ЛПНП. На этом основании было предположено, что высокое потребление кальция может позитивно влиять на течение ССЗ, однако результаты проведенных исследований оказались противоречивыми [39]. В ряде из них не было обнаружено влияния приема препаратов кальция на риск ССЗ у женщин, в других использование добавок кальция повышало частоту инфаркта миокарда. В качестве средства снижения уровня смертности вследствие ССЗ рассматривается дотация витамина D. Исследование Third National

Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) продемонстрировало снижение показателя смертности вследствие ССЗ на 58% у лиц с уровнями витамина D в сыворотке крови выше 40 нг/мл по сравнению с уровнями менее 10 нг/мл (ОР 0,42; 95% ДИ 0,21–0,85) [40]. Взрослые с показателями 25(ОН)D в сыворотке крови $\geq 85,7$ нмоль/л имеют среднее САД на 3 мм рт. ст., а ДАД на 1,6 мм рт. ст. ниже, чем лица того же возраста при уровнях 25(ОН)D 40 нмоль/л и менее. Относительный риск АГ составляет 2,67 для женщин при показателях 25(ОН)D в плазме менее 15 нг/мл по сравнению с уровнем более 30 нг/мл. Уровень витамина D имеет негативную корреляцию с риском диабета и нарушения толерантности к глюкозе, а его прием связан со снижением риска развития СД второго типа [41].

Наибольшее значение в сокращении частоты сердечно-сосудистых осложнений у женщин имеет жесткий контроль АД [42]. Незначительная редукция уровня АД задерживает развитие клинической гипертензии, поддержание САД на значениях, не превышающих 130 мм рт. ст., способствует уменьшению частоты ИБС у женщин на 12,5%, а контроль САД на уровне до 120 мм рт. ст. приводит к значительному снижению частоты ИБС на 45,2%. Интересно, что у мужчин поддержание уровней САД менее 130 мм рт. ст. существенно (на 28,1%) редуцирует частоту ИБС, а снижение уровней САД до 120 мм рт. ст. не выявляет дополнительных преимуществ. Уровни АД также взаимосвязаны с инсультом, снижение уровня САД всего на 2 мм рт. ст. у женщин уменьшает риск смерти от инсульта на 10%. Пациенты с АГ и СД получают дополнительную выгоду по снижению кардиоваскулярного риска даже с помощью относительно коротких периодов адекватного лечения гипертензии, но только при условии контроля уровня глюкозы [43]. Стабильная концентрация глюкозы плазмы крови натощак на значениях менее 6 ммоль/л ассоциирована со снижением частоты сосудистых осложнений СД второго типа на 12% и на 10% уменьшает частоту смерти от них. Стабилизации АД у женщин добиться не всегда

просто. Антигипертензивная терапия адекватно контролирует уровень АД примерно у 2/3 женщин со снижением эффективности у женщин более старшего возраста с исходно более высоким сердечно-сосудистым риском.

Гормональная терапия в контексте кардиометаболического риска и кардиометаболической профилактики

Менопаузальная гормональная терапия на протяжении многих лет остается наиболее эффективным методом терапии вазомоторных симптомов, часто возникающих у женщин в периоды менопаузального перехода и постменопаузы [44]. Около 20 лет назад МГТ рассматривалась также в качестве метода профилактики хронических заболеваний, связанных со старением, включая ССЗ, когнитивные расстройства и остеопороз. Вера в защитные эффекты гормонов была столь высока, что многие клиницисты назначали гормональную терапию пациентам, невзирая на возраст, длительность менопаузы и степень кардиоваскулярного риска. Эта практика продолжалась вплоть до начала 2000 годов, когда публикации результатов WHI и других менее крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что риски МГТ перевешивают пользу у некоторых категорий женщин [45]. Ответной реакцией стал повсеместный отказ от МГТ как пациентов, так и врачей [46], что негативно отразилось на женском здоровье в целом.

Результаты WHI неоднократно анализировались и пересматривались. Итоговым выводом этих реанализов стало положение о том, что польза и риски МГТ зависят от возраста, длительности постменопаузы и других характеристик исходного статуса пациента. Баланс благоприятных и негативных эффектов МГТ может стать положительным в отношении кардиопротекции при назначении терапии по показаниям (лечение приливов жара и профилактика остеопороза в группах высокого риска переломов [47]) с соблюдением ряда условий. Окончательный вердикт о влиянии МГТ на кардиоваскулярную

заболеваемость и смертность исследователи WHI сделали в 2013 году [48]. Порогом отсечки, позволяющим судить о недостатках и преимуществах долговременной МГТ, была обозначена длительность ее применения 5,6 года для комбинированной эстроген-прогестагенной терапии и 7,1 года для чисто эстрогенной терапии.

Согласно пересмотренным результатам WHI у женщин, использующих комбинированную МГТ, риск ССЗ увеличивается незначительно, и только в течение первого года терапии негативные события, связанные с сердечно-сосудистой системой, встречались на 80 % чаще по сравнению с женщинами, получавшими плацебо. Следует отметить, что достоверный прирост риска происходил главным образом за счет венозной тромбоэмболии, тогда как случаи артериального тромбоза отмечались редко. Применительно к ССЗ, обусловленным артериальным тромбозом, чисто эстрогенная терапия не повышала их риск в целом и не влияла на риск инфаркта миокарда. Оба режима МГТ (чистые эстрогены и комбинированные препараты) не повышали частоту реваскуляризации коронарных артерий. Однако, в отличие от чистых эстрогенов, комбинированная МГТ была связана с увеличением риска ишемического, но не геморрагического, инсульта на 35 %. Вместе с тем МГТ положительно влияла на факторы риска ССЗ, редуцируя частоту СД второго типа. Приведенные данные относились ко всей популяции женщин, принявших участие в исследовании WHI, без разделения на группы и подгруппы.

При анализе в отдельных группах пациентов было установлено, что эстрогенная терапия приводила к достоверному уменьшению риска ССЗ на 40 % у женщин в возрасте 50–59 лет, тогда как ее инициация в более старшем возрасте была связана с небольшим ростом риска. Эстрогенная терапия на 45 % снижала риск инфаркта миокарда (в абсолютных числах — минус 11 случаев на 10 тысяч женщин-лет), острой коронарной смерти, частоты реваскуляризации коронарных артерий (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,44–0,97), была связана со значитель-

ной ($\geq 50\%$ редукцией кальцификации коронарных артерий (по результатам компьютерной томографии) у женщин младше 60 лет. В более поздних наблюдательных исследованиях было дополнительно установлено, что скорость изменений толщины интимы медиа общих сонных артерий у женщин, начавших прием МГТ в пределах 6 лет после менопаузы, была значительно ниже, чем при начале терапии после 10 лет отсутствия менструаций [49].

Очевидное влияние возраста инициации терапии на риск ССЗ послужило основой для гипотезы, согласно которой баланс пользы и риска чисто эстрогенной и комбинированной МГТ зависит от времени ее назначения: начало приема препаратов МГТ в возрасте до 60 лет снижает кардиоваскулярную заболеваемость и смертность, после 60 лет — повышает [50, 51]. Гипотеза была проверена в систематизированном обзоре и регрессионном мета-анализе, конечными первичными точками которого служили: смертность от всех причин; смертность от кардиологических причин; события, связанные с ИБС (острая коронарная смерть и нефатальный инфаркт миокарда); инсульт и транзиторное нарушение мозгового кровообращения; тромбоэмболия [52]. Анализ, включивший 31 РКИ, продемонстрировал достоверно более низкие показатели смертности от всех причин, смертности от кардиологических причин при отсутствии существенных изменений частоты ИБС у женщин, начавших прием МГТ до 60 лет, по сравнению с инициацией терапии после 60 лет. Риск ишемического инсульта и тромбоэмболии повышался в прямой зависимости от возраста, в котором была инициирована терапия. Относительный риск инсульта вырос на 29 % для всех принимавших МГТ, но в наименьшей степени — у женщин в возрасте от 50 до 54 лет. Атрибутивный риск в этой группе составил два дополнительных случая на 10 тысяч женщин-лет.

Для комбинированной МГТ имеет значение не только возраст, но и период времени, прошедший после менопаузы [48]. Риск инфаркта миокарда снижается на 9 % среди женщин, начавших прием препаратов при менопаузе менее 10 лет, повышается на 16 %

при длительности постменопаузы 10–19 лет, и увеличивается в два раза при инициации МГТ у пациенток с длительностью постменопаузы более 20 лет [20]. Возраст и продолжительность менопаузы не влияли на степень повышения риска инсульта у пациенток, принимавших комбинированную МГТ. Для диабета было обнаружено несущественное повышение риска при начале МГТ в возрасте 70–79 лет и, напротив, достоверное снижение у женщин, получавших МГТ с 50–59 лет [52].

Данные эпидемиологических, экспериментальных, наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о протективной роли эстрогенов в отношении сердечно-сосудистых рисков [53]. Потенциал позитивного действия эстрогенов связан с непосредственным влиянием на сосудистую стенку, состоящим в улучшении функций эндотелия и защите сосудов от развития атеросклероза, и это в первую очередь относится к коронарным артериям. Риск ишемического инсульта не снижается при использовании эстрогенов, причем наличие прямой корреляции между вероятностью инсульта и дозой эстрогена обосновывает принцип назначения минимально эффективной дозы эстрогенов в составе МГТ.

Для реализации положительного действия на эндотелий сосуды должны сохранять способность отвечать на эстрогены. Экспрессия эстрогеновых рецепторов обнаруживается в сосудах в течение нескольких лет после естественной менопаузы, следовательно, время менопаузы критично для начала МГТ. Если терапия иницируется спустя 10 и более лет после менопаузы, когда наличие атеросклероза становится весьма вероятным, а сосудистый эндотелий теряет способность реагировать на эстрогены, риск кардиальных событий увеличивается, особенно в течение первого года терапии (после двух лет приема МГТ частота кардиоваскулярных эксцессов снижается по сравнению с плацебо даже у пожилых женщин). Следовательно, возраст, в котором иницирована МГТ, является определяющим фактором успеха первичной профилактики ССЗ.

Таким образом, полученные к настоящему времени результаты эпидемиологических, клинических и лабораторно-экспериментальных исследований свидетельствуют в поддержку окна терапевтических возможностей для кардиопротективного эффекта МГТ, начатой в пери- и ранней постменопаузе [20, 48, 52, 54].

Роль гестагенов в кардиоваскулярной безопасности и пользе МГТ

Отличия эффектов чисто эстрогенной и комбинированной терапии, а также разница в результатах исследований, проведенных с использованием МПА или других прогестинов, послужили поводом для размышлений о роли гестагенного компонента в успехе или неудаче МГТ для первичной кардиоваскулярной профилактики.

Прогестерон — женский половой стероид — играет незаменимую роль в нормальной репродукции человека, оказывая влияние на матку, яичники и молочную железу [55]. Эффекты прогестерона описаны и для нерепродуктивных тканей, включая сердечно-сосудистую систему, кости и головной мозг, что подчеркивает значимость гормона для всех физиологических процессов в организме [55]. Несколько эндогенных метаболитов, способных связываться с прогестероновыми рецепторами, проявляя при этом агонистические свойства, называются вместе с прогестероном, гестагенами [56]. Группа лекарственных средств, объединяемых понятием «прогестагены» или «гестагены», включает в себя аналоги прогестерона, его производные, аналоги и производные других прогестинов, а также иных стероидов [57]. Гестагены, не являющиеся аналогами эндогенного прогестерона, часто называют синтетическими прогестинами [58].

Гестагены, одобренные для применения в рамках МГТ, должны прежде всего обеспечивать безопасность эндометрия и регулярные кровотечения в случае двухфазной МГТ или поддерживать эндометрий в состоянии атрофии в случае непрерывной комбинированной терапии [59]. Однако при таком утилитарном подходе мы не учитываем тот факт, что здоровые яичники вырабатывают не только

эстрогены, и все овариальные гормоны, включая прогестерон, играют важную роль в поддержании гомеостаза [60]. В этой связи наиболее привлекательными компонентами МГТ выглядят аналоги прогестерона, что можно отнести и к кардиоваскулярной безопасности, учитывая известное обстоятельство низкого уровня кардиологической заболеваемости у молодых женщин с сохраненным менструальным циклом. Но полный аналог эндогенного прогестерона недостаточно активен для предотвращения вызванного эстрогенами рака эндометрия у женщин в постменопаузе в стандартных используемых в МГТ дозах, что связано с его чрезмерным метаболизмом [61]. Повышение дозы микронизированного прогестерона возможно, но не всегда удобно, поскольку его комбинация в составе МГТ представляет вариант назначения двух лекарственных средств (эстрадиол применяется в лекарственных формах таблетки или геля). В то же время ретропрогестерон (дидрогестерон) в составе комбинированных препаратов МГТ для перорального применения (Фемостон®) удобен в приеме и в стандартных дозах гораздо эффективнее помогает избежать избыточной пролиферации эндометрия [61].

Оценка кардиоваскулярного риска при использовании того или иного гестагена в составе комбинированной МГТ является важной задачей, решаемой в контексте влияния прогестинов на факторы риска. Одно из таких направлений связано с изучением действия гестагенов на метаболизм липидов [62]. Исследование эффектов прогестерона (300 мг в течение трех месяцев) в отношении липидного профиля у здоровых женщин в постменопаузе выявило только одно статистически значимое отклонение: снижение уровней ХС ЛПВП [63] по сравнению с женщинами, получавшими плацебо. Данное отклонение, по мнению авторов исследования, нельзя считать клинически значимым, поскольку прогестерон не применяется в постменопаузе как монотерапия. Еще одно исследование показало отсутствие влияния прогестерона на уровни липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), повышение которых опосредует рост концентрации триглицеридов.

церидов [64]. Сравнение эффектов применения монотерапии трансдермальными эстрогенами и комбинированной гормонотерапии с прогестероном (100–200 мг) в циклическом или непрерывном режиме, в режиме орального или вагинального приема показало отсутствие разницы по уровням триглицеридов, холестерина, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [64, 65].

Сочетание орального эстрадиола (1 или 2 мг) с 5 или 10 мг дидрогестерона оказывает положительное влияние на различные параметры липидного профиля крови, повышая уровни ХС ЛПВП и аполипопротеина А1, а также снижая уровни ХС ЛПНП и общего холестерина. При этом повышение уровней триглицеридов, обычно вызываемое оральными эстрогенами, может сохраняться и в комбинации с дидрогестероном. Поэтому трансдермальные эстрогены более предпочтительны в случаях гипертриглицеридемии (> 300 мг/дл), а при остальных вариантах дислипидемий применение орального эстрадиола с дидрогестероном (Фемостон®) представляет оптимальный выбор.

Интересно, что, в отличие от других прогестагенов, вызванное действием эстрогенов снижение уровня липопротеина (а) [ЛП(а)] в крови не нивелируется дидрогестероном, напротив, может наблюдаться увеличение эффекта при использовании МГТ в течение 12 месяцев. Данный результат был подтвержден в 6-месячном сравнительном двойном слепом РКИ, оценившим влияние на ЛП(а) комбинациях эстрадиол/дидрогестерон и эстрадиол/тримегестон [66]. ЛП(а) — медиатор липидного обмена и свертывания крови — отражает тромбофилическую предрасположенность и является независимым фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Снижение уровней ЛП(а) особенно значимо еще и потому, что широко используемые в кардиологической практике гиполипидемические препараты не обладают подобным эффектом.

Как уже было упомянуто, в развитии ССЗ у женщин большую роль играет нарушение толерантности к углеводам. Применение МГТ снижает риск формирования СД второ-

го типа, но тип прогестагена значим и здесь. Комбинации эстрадиол/дидрогестерон не оказывают влияния на уровень глюкозы натощак [67] в отличие от сочетания конъюгированных эстрогенов с МПА. У пациенток, принимавших конъюгированные эстрогены и МПА в двухфазном режиме, уровни глюкозы крови существенно повышались по сравнению с отсутствием подобной реакции у женщин, получавших в аналогичном режиме конъюгированные эстрогены и дидрогестерон. Использование комбинированной терапии эстрадиолом и дидрогестероном позволяло достичь индивидуальных целевых показателей гликемии у больных СД второго типа [68].

Негативное влияние эстрогенсодержащих препаратов на свертывающую систему крови хорошо известно [69]. Под действием эстрогенов снижается уровень антитромбина III, протеинов С и S, повышается резистентность к активированному протеину С, синтез факторов протромбинового комплекса, что в совокупности отражает активацию системы гемостаза и повышение тромбогенных рисков. Вопрос эффектов разных гестагенов в отношении свертывания крови остается открытым, но очевидно, что разные молекулы имеют отличия по действию на коагуляцию и фибринолиз.

Производные норгестостерона не оказывают значимого воздействия на параметры гемостаза. МПА увеличивает экспрессию протеаза-активируемого рецептора тромбина 1, приводя к повышению поверхностной прокоагулянтной активности. Норпрегнаны (номегестрола ацетат и промгестон) в составе МГТ повышают резистентность к активированному протеину С и, следовательно, увеличивают тромбогенный потенциал в отличие от микронизированного прогестерона [70]. Дидрогестерон оказывает положительное влияние на антитромбин III, ингибитор активатора плазминогена-1 и комплекс пламин-антиплазмин, что в целом может обеспечить большую безопасность применения препаратов линейки Фемостон® по сравнению с другими комбинациями, содержащими ораль-

ные эстрогены. Одним из важных параметров, позволяющих оценить риск тромботических осложнений, является уровень фибриногена. Применение норэтистерона ацетата в составе МГТ связано с ростом концентрации фибриногена в крови, напротив, при использовании 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон®2) было отмечено существенное снижение уровней белка [66]. Клинические исследования подтверждают лабораторные наблюдения. В исследовании E3N (Etude Epidémiologique de l'Education Nationale) при анализе 549 случаев впервые случившейся ВТЭ (общее число участников исследования — 80 308 женщин) [71] прогестерон, дидрогестерон, хлормадинона ацетат и производные норгестостерона не влияли на риск тромбоэмболизма. При использовании норпрегнанов риск ВТЭ составил 1,8 (1,2–2,7) и превышал таковой у пациентов, не применявших МГТ.

Для оценки риска артериального тромбоза дополнительно применяются маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции. Старение связано с диссоциированным ростом воспалительных процессов в различных тканях [3], а при метаболических заболеваниях, таких как СД, аномальная экспрессия провоспалительных цитокинов становится дополнительным фактором коморбидности [68]. Дидрогестерон в составе МГТ, в отличие от норэтистерона ацетата, нейтрализует отрицательный эффект эстрогенного компонента — рост уровня высокочувствительного С-реактивного белка, обусловленный повышением его синтеза в печени. Обнаружено также снижение повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с СД второго типа, получающих комбинации эстрадиол/дидрогестерон [68]. Примечательно, что положительное действие оказывали все препараты линейки Фемостон®, включая ультранизкодозированный режим.

Свойства эндотелия зависят прежде всего от эстрогенных влияний. Снижение уровней Е-селектина, гомотестина и других маркеров эндотелиальной дисфункции связывают с эстрогенным компонентом [72]. Улучшение

свойств сосудистого эндотелия сосудов при применении эстрогенов обусловлено также повышением образования оксида азота (NO) и простаглицина, редукцией синтеза эндотелина и блокадой кальциевых каналов [73]. Но эти профилактические эффекты эстрогенов могут нивелироваться некоторыми прогестинами, причем влияние прогестинов реализуется как непосредственно, так и опосредованно через нисходящую регуляцию эстрогеновых рецепторов. В частности, МПА подавляет эндотелий-зависимый вазодилатирующий эффект эстрогенов, репрессируя NO-синтазу, и стимулирует пролиферацию интимы сосудов. Применение МПА в составе МГТ может приводить к повышению АД, что было показано в исследовании WHI. Напротив, дидрогестерон и его высокоактивный основной метаболит дигидрогидростерон не влияют, как антагонисты, на эстрадиолзависимую экспрессию NO-синтазы и не препятствуют таким положительным эффектам, как снижение экспрессии молекул адгезии или уровней гомоцистеина. Таким образом, дидрогестерон обладает антагонистическим действием на отрицательные провоспалительные эффекты эстрогенов, при этом не ингибируя их позитивной активности. Это позволяет снизить риск, обусловленный применением эстрогенной терапии, не уменьшая ее кардиопротективный потенциал.

Свойство эстрогенов улучшать функцию эндотелия предполагает благоприятное действие МГТ на сосуды даже вне зависимости от метаболических эффектов. Действительно, эстрогены повышают артериальный кровоток и улучшают микроциркуляцию в тканях [74], но прогестины, в частности МПА и норэтистерона ацетат, противодействуют этому положительному влиянию эстрогенов. Применение эстрадиола в комбинации с дидрогестероном, напротив, улучшает кровоток, что регистрируется по значительному снижению индекса резистентности в маточной артерии, а также в центральной артерии сетчатки. Дидрогестерон не показал антагонистического действия на вызванную эстрадиолом вазодилатацию у женщин в постменопаузе с повышенным рис-

ком инфаркта миокарда, хотя антагонистический эффект дидрогестерона на кровоток в сонной артерии не исключен. Таким образом, применение комбинации эстрадиол/дидрогестерон имеет преимущества у женщин с повышенным риском инфаркта миокарда, но не ишемического инсульта, профилактика которого с помощью препаратов МГТ, к сожалению, невозможна.

С другой стороны, для первичной профилактики инсульта чрезвычайно важен строгий контроль АД [75]. Несколько комбинаций МГТ показали хороший результат по стабилизации АД у женщин с гипертензией. В том числе применение препаратов линейки Фемостон® было связано с существенным снижением САД (–5 мм рт. ст.) через 12 месяцев терапии. У женщин в постменопаузе с АГ было обнаружено значимое снижение АД при применении 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон®1) в течение года, в то время как в группе пациенток, не применявших МГТ, изменений не отмечалось. Снижение АД, полученное в данных работах, по-видимому, вызывается эстрогенным компонентом, на который не оказывает влияния нейтральный с сосудистой точки зрения дидрогестерон. Поскольку комбинации эстрадиол/дидрогестерон (Фемостон®) обладают, по крайней мере, нейтральным влиянием на АД даже у больных с АГ, первичное повышение риска инсульта при использовании данной линейки препаратов кажется маловероятным. Результаты исследования клинически значимых сердечно-сосудистых исходов у женщин, принимающих комбинацию эстрадиола с дидрогестероном, по сравнению с другими препаратами МГТ [76] за период наблюдения продолжительностью 10 лет (876 183 женщин-года) не обнаружили увеличения риска ишемического инсульта по сравнению с женщинами, не применявшими МГТ, при том что он был достоверно повышен у пациенток, использовавших МГТ, в состав которой входили норгестрел, норэтиндрона ацетат или МПА.

Эстрогены положительно влияют на основные компоненты МС [54, 77], дидрогестерон не препятствует реализации эстрогенных эф-

фектов. В связи со специфическим воздействием на воспалительные процессы — важные компоненты синдрома [77] — или ингибированием оказывающих отрицательное воздействие медиаторов, таких как эндотелин, ЛП(а) и гомоцистеин, он может еще больше усиливать положительное влияние эстрогенов. Особое значение имеют нейтралитет дидрогестерона в отношении метаболизма глюкозы, а также положительный потенциал в снижении САД.

Положительное влияние на маркеры риска ССЗ комбинации эстрадиола и дидрогестерона может использоваться в контексте первичной профилактики ССЗ, особенно если МГТ начинать в менопаузальном переходе или ранней постменопаузе, пока сохраняется положительное воздействие эстрогенов. Хотя первичная профилактика ССЗ не является показанием для МГТ, ее следует принимать во внимание при оценке соотношения риска и преимуществ терапии.

Принципы назначения МГТ женщинам в зависимости от риска ССЗ

Риск ССЗ необходимо оценивать у всех женщин, имеющих показания к проведению МГТ, с целью определения преимуществ и потенциального вреда назначения гормональных препаратов. Кроме сбора анамнестических данных, клиницист должен измерять АД, частоту сердечных сокращений, определять ИМТ и окружность талии. При наличии анамнестических или клинических факторов риска следует определять уровни холестерина и липопротеинов, глюкозы натощак. На основании полученных результатов клинико-анамнестического и (при необходимости) лабораторного обследования формируются группы риска.

К группе высокого риска ССЗ относятся женщины в возрасте старше 59 лет с длительностью менопаузы более 10 лет, пациентки с ИБС, цереброваскулярной болезнью, атеросклерозом периферических артерий, аневризмой брюшной аорты, хронической почечной недостаточностью, СД, осложненным ангиопатией. Риск нежелательных сердечно-сосудистых

событий у этой категории больных превышает пользу применения МГТ, и для купирования климактерических симптомов им надо предлагать альтернативные методы.

Факторы умеренного повышения риска ССЗ включают: курение, нерациональное питание (избыточное употребление жиров и легкоусвояемых углеводов, поваренной соли; низкое содержание в диете свежих овощей и фруктов) низкую физическую активность; ожирение; семейный анамнез ранних ССЗ у близких родственников (ранее 45 лет у мужчин и 55 лет у женщин); артериальную гипертензию; дислипидемию; бессимптомный (субклинический) атеросклероз коронарных, сонных и периферических артерий; метаболический синдром; низкую толерантность к физическим нагрузкам, замедленную реституцию после проведения пробы с физической нагрузкой. МГТ данной категории пациентов можно назначать на фоне эффективного контроля факторов риска.

При низком риске ССЗ у женщин моложе 59 лет МГТ не только безопасна, но и может задержать либо уменьшить вероятность развития кардиоваскулярной патологии. Независимо от степени риска и планирования приема гормональных препаратов всем женщинам следует рекомендовать отказ от курения, рациональное питание, умеренные физические нагрузки, контроль веса, соблюдение режима сна и бодрствования.

Традиционные факторы риска ССЗ имеют разную значимость у мужчин и женщин. Контроль уровня АД и профилактика нарушения толерантности к глюкозе являются ключевыми мерами по предотвращению кардиоваскулярного риска в женской популяции. Но эти ключевые меры крайне сложно осуществить в условиях дефицита или дисбаланса половых гормонов, приводящих к множественным метаболическим последствиям и увеличивающих в итоге риск ССЗ. Менопаузальная гормональная терапия обеспечивает дополнительный контроль АД и снижает риск сахарного диабета, следовательно, несмотря на отсутствие таких рекомендаций [78], может служить средством первичной кардиоваскулярной профилактики при условии ее ран-

него назначения женщинам, имеющим клинические маркеры эндотелиальной дисфункции — приливы жара.

Выбор оптимального препарата МГТ с позиций снижения кардиоваскулярного риска базируется на характеристиках клинического портрета женщины и учитывает фармакологические особенности компонентов лекарственного средства. Положительное влияние на факторы риска ССЗ оказывает любая доза эстрадиола — от стандартной 2 мг до ультранизкой 0,5 мг (Фемостон® мини) при условии сочетания эстрогенного компонента с прогестагеном, имеющим дополнительные положительные эффекты [68, 79–82]. Линейка препаратов Фемостон®, содержащих комбинации эстрадиола и дидрогестерона в различных режимах, имеет право на включение в разряд средств для профилактики ССЗ у женщин.

Список литературы

1. Perk J., De BG, Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635–1701.
2. Towfighi A., Zheng L., Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 1762e1766.
3. Swindell WR, Johnston A, Sun L, et al. Meta-Profiles of Gene Expression during Aging: Limited Similarities between Mouse and Human and an Unexpectedly Decreased Inflammatory Signature. *PLoS ONE*. 2012; 7(3): e33204.
4. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinielli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011; 9: 120–138.
5. Сметник В. П., Ильина Л. М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе. *Климактерий*, 2009; 1: 8–13.
6. Zhang Y, Klein K, Sugathan A, et al. Transcriptional profiling of human liver identifies sex-biased genes associated with polygenic dyslipidemia and coronary artery disease. *PLoS One*. 2011; 6: e23506.
7. Villa A, Della Torre S, Stell A, Cook J, Brown M, Maggi A. Tetradian oscillation of estrogen receptor alpha is necessary to prevent liver lipid deposition. *Proceed Nation Acad Sci USA*. 2012; 109: 11806e11811.
8. Palmasano BT, Zhu BT, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2018; 15: 45–55.
9. Anagnostis P, Majeed A, Johnston DG, Godland IF. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: R245–255.
10. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, et al. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2015; 132: 2424e2447.
11. Saltevo J, Kautiainen H, Vanhala M. Gender differences in adiponectin and low-grade inflammation among individuals with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes. *Gend Med*. 2009; 6: 463–470.
12. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, et al. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med*. 2010; 7: 571–583.
13. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014; 23: 112–119.
14. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014; 383: 1973–1980.
15. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension*. 2011; 57: 397–405.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159–2219.
17. Fried SK, Lee MJ, Karastergiou K. Shaping fat distribution: new insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23: 1345e1352.
18. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017; 23: 300–321.
19. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Adv Clin Chem*. 2015; 72: 1–75.
20. Bassuk SS, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. *Clin Chem*. 2014; 60:68–77.
21. Wild RA, Wu C, Curb JD, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause*. 2013; 20: 254–260.
22. Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women — an update. *Climacteric*. 2016; 19: 329–336.
23. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 178–186.
24. Wilmut KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation*. 2015; 132: 997e1002.
25. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 137: e1e458.
26. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause*. 2011; 18: 146–151.
27. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, et al. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 3487–3494.
28. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 509–515.

29. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011; 18: 352–358.
30. Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, et al. Effect of hot flashes on vascular function: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009; 114: 777–785.
31. Hoikkala H, Haapalahti P, Viitasalo M, et al. Association between vasomotor hot flashes and heart rate variability in recently postmenopausal women. *Menopause*. 2010; 17: 315–320.
32. Buber J, Mathew J, Moss AJ, et al. Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long-QT syndrome types 1 and 2. *Circulation*. 2011; 123: 2784–2791.
33. Pavanello C, Mombelli G. Considering gender in prescribing statins: what do physicians need to know? *Clin Lipidol*. 2015; 10: 499e512.
34. Simpson SH, Gamble JM, Mereu L, Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2011; 26: 1336–1344.
35. Garcia M, Mulvagh SL, Noel Bairey Merz C, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res*. 2016; 118(8): 1273–1293.
36. Pagano G, Talamanca AA, Castello G, Cordero MD, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 541230.
37. Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Ann Rev Med*. 2009; 60: 39–54.
38. Romani A. M. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013; 13: 49–79.
39. Heaney RP, Kopecky S, Maki KC, Hathcock J, MacKay D, Wallace TC. A Review of Calcium Supplements and Cardiovascular Disease Risk. *Adv Nutr*. 2012; 3(6): 763–771.
40. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57 (9): 1595–603.
41. Liu E, Meigs JB, Pittas AG et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr*. 2009; 139: 329–334.
42. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: Impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016; 37: 24–34.
43. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311: 507–520.
44. Manson JE, Bassuk SS. The menopause transition and postmenopausal hormone therapy. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jamison JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill; 2011.
45. Santen RJ, Allred DC, Ardin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: S1–S66.
46. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2010. *Obstet Gynecol*. 2012; 120: 595–603.
47. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19: 109–150.
48. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, 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: 1353–1368.
49. Hodis H, Mack WJ, Henderson V, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1221–1231.
50. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013; 20(3): 342–353.
51. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The window of opportunity for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012; 15(3): 217–228.
52. Nudy M, Chichilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Heart & Vasc*. 2019; 22: 123–131.
53. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials*. 2012; 7: 47–70.
54. Agarwal S, Alzahrani FA, Ahmed A. Hormone replacement therapy: would it be possible to replicate a functional ovary? *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 3160.
55. Scarpin KM, Graham JD, Mote PA, Clarke CL. Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression. *Nucl Recept Signal*. 2009; 7: e009.
56. Clark MA, Harvey RA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. *Pharmacology*. US: Lippincott Williams & Wilkins. 2011. p. 322.
57. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013; 34: 171.
58. Nath A, Sitrukware R. Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity. *Climacteric*. 2009; 12(Suppl 1): 96–101.
59. Bińkowska M, Woróń J. Progestogens in menopausal hormone therapy. *Prz Menopauzalny*. 2015; 14(2): 134–143.
60. Jameson JL, de Kretser DM, Marshall JC, De Groot LJ. *Endocrinology Adult and Pediatric: Reproductive Endocrinology*. Elsevier Health Sciences: Amsterdam, The Netherlands, 2013.
61. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Viller A, Boutron-Ruault MC, Ckavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. *Am J Epidemiol*. 2014; 180(5): 508–517.
62. Yifan J, Tian W. The effects of progesterones on blood lipids in hormone replacement therapy. *Lipids Health Dis*. 2017; 16: 219.
63. Prior JC, Elliott TG, Norman E, Stajic V, Hitchcock CL. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women. *PLoS One*. 2014; 9: e84698.
64. Smith GI, Reeds DN, Okunade AL, Patterson BW, Mitterdorfer B. Systemic delivery of estradiol, but not testosterone or progesterone, alters very low density lipoprotein-triglyceride kinetics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: E1306–10.
65. Casanova G, Spritzer PM. Effects of micronized progesterone added to non-oral estradiol on lipids and cardiovascular risk factors in early postmenopause: a clinical trial. *Lipids Health Dis*. 2012; 11: 133.
66. Hellgren M, Conard J, Norris L, Kluff C. Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimegestone or dydrogesterone. *Maturitas*. 2009; 62: 287–293.
67. Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety. *Maturitas*. 2013; 76: 10–21.
68. Паневина А. С., Сметнева Н. С., Василенко А. М., Шестакова М. В. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период постменопаузы. *Терапевтический Архив*. 2018; 10: 79–83.
69. Santen RJ, Allred DC, Ardin SP, et al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7 Suppl 1): s1–s66.
70. Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. 2010. *Menopause*; 17: 1122–1127.
71. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism. Results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 340–345.
72. Karim R, Stanczyk FZ, Hodis HN, Cushman M, Lobo RA, Hwang J, Mack WJ. Associations between Markers of Inflammation and Physiological and Pharmacological Levels of Circulating Sex Hormones in Postmenopausal Women. *Menopause*. 2010; 17(4): 785–790.
73. Sharma G, Mauvais-Jarvis F, Prossnitz ER. Roles of G protein-coupled estrogen receptor GPER in metabolic regulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 176: 31e37.
74. Quatresooz P, Pierard GE. Immunohistochemical clues at aging of the skin microvascular unit. *J Cutan Pathol*. 2009; 36(1): 39–43.
75. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25(9): 846–984.
76. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009; 26: 1–9.
77. Lovre D, Lindsey SH, Mauvais-Jarvis F. Effect of menopausal hormone therapy on components of the metabolic syndrome. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017; 11(1): 33–43.
78. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 104–113.
79. Archer DF, Schmelzer T, Schaefer M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, double blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014; 21(3): 227–235.
80. Балан В. Е., Журавель А. С., Лопатина О. В., Орлова С. А. Эволюция менопаузальной гормонотерапии: от стандартных доз к ультранизким. *Медицинский совет*. 2016; (2): 74–78.
81. Сметник А. А. Менопаузальная гормонотерапия с дидрогестероном: аспекты эффективности и безопасности ультранизких доз. *Медицинский совет*. 2017; (2): 92–99.
82. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010; 67: 227–232.

Для цитирования. Кузнецова И. В. Риск и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе // *Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология»*. — 2019. — Т. 2. — 14 (389). — С. 6–14.