

34. Shimon I. // Endocrine. — 2003. — Vol. 20, N 3. — P. 265—270.
35. Smith M., Maggi M., Orlando C. // Dig. Liver Dis. — 2004. — Vol. 36. — Suppl. 1. — P. S78—S85.
36. Stokkel M., Reigman H., Verkooijen R., Smit J. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 129, N 5. — P. 287—294.
37. Thapar K., Kovacs K., Stefanescu L. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72, N 10. — P. 893—900.
38. Theodoropoulou M., Stalla G., Pagotto U. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 146. — Suppl. 1. — P. 214.
39. Tsagarakis S., Christoforaki M., Gianopoulou H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4754—4758.
40. van der Hoek J., de Herder W., Feelders R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 638—645.

41. van der Lely A., de Herder W., Krenning E., Kwekkeboom D. // Endocrine. — 2003. — Vol. 20, N 3. — P. 307—311.
42. van Thiel S., Romijn J., Biermasz N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150, N 4. — P. 489—495.
43. Vitale G., Pivonello R., Ferone D. et al. // Dig. Liver Dis. — 2004. — Vol. 36. — Suppl. 1. — P. S55—S59.
44. Wasko R., Jankowska A., Kotwicka M. et al. // Neuroendocrinol. Lett. — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 334—338.
45. Wymenga A., Eriksson B., Salmela P. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17, N 4. — P. 1111—1117.
46. Zatelli M., Piccin D., Tagliati F. et al. // Itinerary for ENDO: 84-th Annual Meeting. — 2002. — P. 2—142.
47. Zatelli M., Piccin D., Bondanelli M. et al. // Horm. Metab. Res. — 2003. — Vol. 35, N 6. — P. 349—354.

Поступила 11.06.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.357.03:618.173].015.42

Н. Ю. Жушева, Л. Я. Рожинская, Н. С. Крыжова

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ КРОВИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Липиды плазмы крови представлены в основном холестерином (ХС) и триглицеридами (ТГ). ХС имеет сложное гетероциклическое стероидное ядро и выполняет следующие физиологические функции. Во-первых, он является пластическим материалом, так как представляет собой обязательный структурный компонент любых клеточных мембран, обеспечивающий их стабильность. Во-вторых, из ХС в печени синтезируются желчные кислоты, которые необходимы для эмульгации и абсорбции жиров в тонкой кишке. В-третьих, ХС является предшественником стероидных гормонов коры надпочечников (гидрокортизона и альдостерона), а также половых гормонов (эстрогенов, андрогенов) [3, 6].

ТГ представляют собой эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. В зависимости от количества двойных связей жирные кислоты могут быть насыщенными (нет двойных связей), мононенасыщенными (1 связь) и полиненасыщенными (2 связи и более). ТГ являются важнейшим источником энергии как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда. По своей энергетической ценности жирные кислоты вдвое превосходят глюкозу и другие моносахариды. Функция ТГ (и жирных кислот) как пластического материала заключается в их способности аккумулироваться в жировых депо [3, 6].

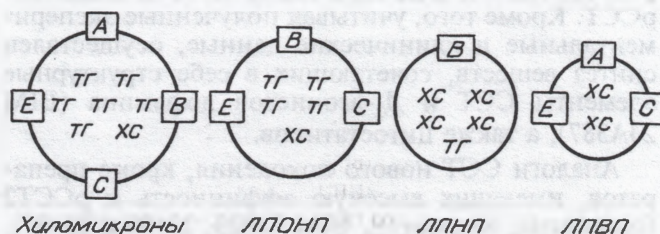
ХС и ТГ являются гидрофобными соединениями, нерастворимыми в воде и плазме крови. Они могут переноситься с током крови только в составе белково-липидных комплексов — липопroteидов (ЛП), которые представляют собой сферические частицы, имеющие электрический заряд. Наружный слой ЛП образуют белки — апопротеиды, или апо, а ядро ЛП составляют липиды — ХС и ТГ. Выделяют 4 основных класса ЛП, различающихся по размеру, удельному весу (плотности), подвижности при электрофорезе, содержанию ХС и ТГ и составу

апопротеидов: хиломикроны — ХМ, ЛП очень низкой плотности — ЛПОНП, ЛП низкой плотности — ЛПНП и ЛП высокой плотности — ЛПВП (см. рисунок) [3].

Аполипопротеиды выполняют 3 основные функции: растворяют эфиры ХС и ТГ при взаимодействии с фосфолипидами; активируют ферменты, участвуют в метаболизме ЛП; определяют место захвата и скорость деградации ХС при связывании с рецепторами на поверхности клеток. Аполипопротеиды семейства А — это основные белковые компоненты ЛПВП. Апопротеид В отличается молекулярной массой. АпоВ100 обнаруживается главным образом в ХМ, ЛПОНП и ЛПНП. Апопротеид С является основным компонентом ЛПОНП. Он активирует липопroteинлипазу [5, 6, 34].

ХМ имеют наименьшую плотность и наибольший размер. Основная их функция — перенос пищевых ТГ из кишечника, где происходит их всасывание в кровяное русло. Они не могут проникать внутрь сосудистой стенки из-за своих больших размеров и, следовательно, не принимают активного участия в атерогенезе [5, 6, 34].

ЛПОНП образуются в печени как побочный продукт при липолизе ХМ. Их функция — доставка эндогенных ТГ периферическим тканям, где под воздействием липопroteинлипазы происходит их расщепление. В результате липолиза ЛПОНП и



Классы ЛП [3].

Таблица 1
Классификация гиперлипидемий, принятая ВОЗ в 1970 г. [4]

Тип	Общий ХС	ЛПНП	ТГ	Изменение спектра ЛП
I	Повышен	Снижен или N	Повышен	Избыток ХМ
IIa	Повышен или N	Повышен	N	Избыток ЛПНП
IIb	Повышен	Повышен	Повышен	Избыток ЛПНП и ЛПОНП
III	Повышен	Снижен или N	Повышен	Избыток ХМ и ЛПНП
IV	Повышен или N	N	Повышен	Избыток ЛПОНП
V	Повышен	N	Повышен	Избыток ХМ и ЛПОНП

Примечание. N — нормальная концентрация.

превращения ЛПОНП в ЛПНП происходит образование липопротеидов переходной плотности (ЛППП) [6, 34].

Главная функция ЛПНП — доставка ХС периферическим тканям. Транспорт ХС осуществляется двумя путями: рецепторопосредованным эндоцитозом (при этом количество рецепторов непостоянно и зависит от потребностей клеток в ХС) и путем захвата макрофагами, где происходит накопление ХС и образование пенных клеток, которые играют роль в образовании атеросклеротических бляшек. Высокая концентрация ЛПНП, ЛППП и общего ХС положительно коррелирует с более ранним образованием атеросклеротических бляшек [31, 34]. В состав ЛПНП входит единственный апопротеид — апоВ100.

Среди ЛП выделяют ЛП(а). В структурном отношении они идентичны ЛПНП, но содержат дополнительный апопротеид — апо(а), связанный дисульфидным мостиком с апоВ100. Показано, что ЛП(а) является независимым фактором риска ИБС. Атерогенные окисленные формы ЛП(а) образуются значительно легче, чем окисленные формы ЛПНП. В связи со структурным сходством с плазминогеном ЛП(а) рассматриваются как конкурентные антагонисты плазминогена, ассоциирующиеся с повышенным риском возникновения тромбоза коронарных артерий [3].

Вопрос о связи между концентрациями ТГ и риском ИБС до сих пор вызывает много споров. Вероятно, ТГ сами по себе не являются атерогенными, а взаимосвязь уровня ТГ сыворотки крови и ИБС можно объяснить присутствием атерогенных, богатых ТГ ЛП. При одновременном повышении уровня ТГ и снижении ХС ЛПВП риск раннего инфаркта миокарда возрастает. Гипертриглицеридемию связывают с повышением тромбообразования и со снижением фибринолитической активности [11, 31, 34].

ЛПВП синтезируются в печени и тонкой кишке. Они транспортируют ХС из периферических тканей в печень, где подвергают его этерификации, снижают содержание липидных пероксидаз внутри комплекса ЛПНП, что подтверждает антиатерогенные свойства ЛПВП [6, 35, 37]. В табл. 1 представлена классификация гиперлипидемии по ВОЗ.

У женщин в постменопаузе наиболее часто отмечается повышение уровня общего ХС и ЛПНП, что соответствует по классификации ВОЗ II типу гиперлипидемии [4].

В результате воздействия эстрогенов на метаболизм липидов могут происходить следующие изменения:

- увеличение количества печеночных рецепторов к ЛПНП, что приводит к повышению клиренса ЛПНП, ускорению превращения ХС в желчные кислоты и в итоге — к снижению уровня ЛПНП в плазме [2];

- увеличение образования апопротеина А₁ и подавление активности печеночной липазы, превращающей ЛПВП₂ в ЛПВП₃, что снижает клиренс ЛПВП и приводит к повышению уровня ЛПВП₂ в плазме [2];

- увеличение образования ЛПОНП в печени и удаление их потенциально атерогенных остатков — ремнантов [2].

Влияние эстрогенов на ЛПНП имеет отличительную особенность — снижение уровня ЛПНП под действием эстрогенов более выражено, чем снижение уровня апоВ. В результате на каждую частицу апоВ приходится меньше ХС. Таким образом, уменьшается главным образом не количество, а размер ЛПНП. В то же время считается, что мелкие плотные ЛПНП более атерогенны, чем крупные, поскольку легче проникают в клетки и окисляются [2].

Согласно недавно опубликованным данным, влияние эстрогенов на уровень ЛПВП зависит от концентрации гормонов в плазме — высокие дозы эстрадиола (более 53 пг/мл) не приводят к увеличению уровня ЛПВП, тогда как низкий уровень эстрадиола, напротив, повышает его. Применение эстрогенов уменьшает окисляемость ЛПНП плазмы у женщин в постменопаузе. Установлено, что эстрадиол непосредственно тормозит окисление ЛПНП и уменьшает образование липидных оксидов. При этом антиоксидантное действие гормона зависит от его уровня в крови. Кроме того, эстрогены, вероятно, способствуют регенерации циркулирующих антиоксидантов (токоферола и β-каротина) и сохраняют эти антиоксиданты внутри частиц ЛПНП. Благодаря антиоксидантным свойствам эстрогены оказывают профилактическое дей-

Таблица 2
Механизмы кардиопротективного эффекта эстрогенов [2]

Воздействие на липидный обмен	Увеличение уровня ЛПВП, снижение ЛПНП, снижение окисления ХС ЛПНП
Другие метаболические эффекты	Снижение инсулинорезистентности, воздействие на ренин-ангиотензиновую систему
Воздействие на гладкую мускулатуру	Снижение пролиферации эндотелия при повреждении
Снижение вазомоторного тонуса	Увеличение количества вазодилатора -NO, снижение продукции фактора вазоконстрикции эндотелия
Воздействие на атеросклеротическую бляшку	Уменьшение толщины стенки сосудов, уменьшение атеросклеротической бляшки в размерах

ствие на эндотелийнезависимую вазодилатацию, предотвращая неблагоприятное воздействие окисленных частиц ЛПНП на продукцию эндотелием вазоактивных субстанций [2]. Возможные кардиопротективные эффекты эстрогенов суммированы в табл. 2.

Эстрогены и прогестины

В большинстве исследований заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при ИБС изучали влияние на сердечно-сосудистую систему только эстрогенов. Однако женщинам с интактной маткой с целью профилактики гиперплазирующего действия эстрогенов на эндометрий назначают комбинированные препараты, включающие в себя эстрогены и прогестагены. Прогестагены — биологические антагонисты эстрогенов, поэтому вопрос о возможном ослаблении кардиопротективных свойств эстрогенов при использовании комбинированных препаратов весьма актуален. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что прогестагены не ослабляют существенным образом влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, липидный обмен и гемостаз [4].

В популяционных исследованиях M. Falkeborn и соавт. и D. Grady и соавт. отмечают значительное снижение относительного риска первого инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смертности при длительной комбинированной ЗГТ [14, 16].

Влияние прогестагенов на липиды плазмы зависит от химического строения и дозы гормона. Так, производные 19-нортестостерона в обычных терапевтических дозах снижают уровни как ХС ЛПВП, так и ТГ, тогда как 17-гидроксипрогестины на липиды плазмы почти не влияют. Прогестагены повышают активность липазы в печени, что ускоряет катаболизм ЛПВП и приводит к снижению их уровня в плазме [35]. Уровень ХС ЛПНП при этом не изменяется. Однако в сочетании с эстрогенами прогестагены не оказывают существенного влияния на липиды плазмы либо усиливают антиатерогенное влияние первых [8, 26]. В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progesteron Intervention) эстрогены независимо от сочетания с прогестагенами снижали уровень ХС ЛПНП на 14,5–17,2 мг%. Однако повышение уровня ХС ЛПВП в группе лиц, получавших комбинированную терапию, было не столь значительным, как среди получавших только эстрогены (на 1,2–1,5 мг% против 5,6 мг%) [38]. В экспериментальном исследовании T. Clarkson и соавт. выявили, что и "чистые" эстрогены, и комбинация "эстроген + прогестаген" замедляют атеросклероз аорты, несмотря на снижение уровня ХС ЛПВП в группе комбинированной терапии. Комбинированное лечение замедляет поступление ХС ЛПНП в стенки артерий в той же степени, что и одни эстрогены [13]. С. Jiang и соавт. обнаружили, что прогестерон вызывает эндотелийнезависимую вазодилатацию коронарных артерий *in vitro* [20]. Однако в экспериментальной работе V. Miller и соавт. сочетание "эстроген + прогестерон" приводило к снижению вазодилаторной реакции коронарных артерий на ацетилхолин, что позволяет предполагать торможение прогестероном синте-

за эндотелием оксида азота — основного медиатора эндотелийзависимой вазодилатации [24]. А. Вак и соавт., изучавшие влияние ЗГТ на гемостаз у здоровых женщин в постменопаузе, не выявили различий между группами, получавшими 17-β-эстрадиол в сочетании с дезогестрелом, норгестрелом или чистые эстрогены [10].

Результаты применения ЗГТ у женщин в постменопаузе при наличии ИБС в анамнезе

В настоящее время показания к назначению гормональной терапии у пациенток с период постменопаузы, имеющих ИБС в анамнезе, являются предметом широких дискуссий. Не так давно многие исследовательские работы в общем поддерживали назначение ЗГТ при данной патологии. Например, в исследовании Lipid Research Clinics Program [17], продолжавшемся около 8 лет, было обследовано более 2000 женщин с коронарной патологией или без нее. Результаты показали, что применение ЗГТ давало кардиопротективный эффект со значимым снижением смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Другие исследователи [22, 29, 30] получили схожие результаты. Тем не менее в последующие годы эйфория от результатов ЗГТ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) пошла на спад в связи с получением противоречивых результатов проведенных новых рандомизированных контролируемых исследований.

Исследование HERS (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) было первым проспективным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием применения комбинированной ЗГТ (конъюгированный эстроген — КЭ, 0,625 мг и медроксипрогестерона ацетат — МПА, 2,5 мг) у женщин в постменопаузе, имеющих ИБС в анамнезе, или как минимум с 50% окклюзией магистральной коронарной артерии. В исследовании приняли участие 2763 женщины (средний возраст 66,7 года) с наличием ИБС, рандомизированные в 2 группы: получавшие ЗГТ ($n = 1380$) и группа плацебо ($n = 1383$). Критериями отмены терапии являлись смерть от ССЗ заболевания, не смертельный острый ИМ. Наблюдение продолжалось 4,1 года, в течение которых было зафиксировано 179 случаев отмены терапии в опытной группе и 182 — в контрольной. Была выявлена тенденция к увеличению числа осложнений в 1-й год применения терапии, а точнее, в первые 4 мес, и к снижению на 4-й и 5-й годы лечения. С другой стороны, учитывая, что большинство проявлений ССЗ возникало в 1-й год назначения ЗГТ, исследователи высказали предположение о возможном продолжении данной терапии женщинам, получавшим гормональную терапию как минимум 12 мес. Авторы сочли необходимым учесть интересный факт "раннего вреда и поздней пользы" от ЗГТ. Они предположили, что раннее повышение риска от сердечно-сосудистых осложнений могло быть связано с начальным протромботическим и проишемическим эффектом гормональной терапии [7]. В табл. 3 представлены результаты этого исследования.

Таблица 3

Анализ исходов в исследовании HERS по времени, прошедшему с момента рандомизации

Период исследования, годы	ЗГТ		Плацебо		Относительный риск	p
	абс.	‰	абс.	‰		
Первичное осложнение ИБС						
1-й	57	42,5	38	28,0	1,52 (1,01—2,29)	0,009
2-й	47	37,0	48	37,1	1,00 (0,67—1,49)	
3-й	35	28,8	41	33,1	0,87 (0,55—1,37)	
4-й и 5-й	33	23,0	49	34,4	0,67 (0,43—1,04)	
Несмертельный ИМ						
1-й	42	31,3	29	21,4	1,47 (0,91—2,36)	0,01
2-й	34	26,8	37	28,6	0,94 (0,59—1,49)	
3-й	20	16,5	29	23,4	0,70 (0,40—1,24)	
4-й и 5-й	20	13,9	34	23,9	0,58 (0,34—1,02)	
Смерть от ИБС						
1-й	17	12,5	11	8,0	1,56 (0,73—3,32)	0,34
2-й	19	14,1	13	9,7	1,48 (0,73—2,99)	
3-й	18	14,0	16	12,3	1,14 (0,58—2,24)	
4-й и 5-й	17	11,0	18	11,6	0,95 (0,49—1,84)	

Примечание. В скобках — 95% доверительный интервал; частота дана на 1000 женщин/лет; p указано для изучения тренда [7].

Наиболее интересные данные получены при анализе результатов исследования по годам (см. табл. 3). Обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й год наблюдения частота первичных осложнений ИБС (в целом, а также несмертельного ИМ) в группе ЗГТ выше, чем в группе плацебо. Во 2-й и 3-й годы наблюдения они сопоставимы, а в 4-й и 5-й, напротив, частота первичных осложнений ИБС выше в группе плацебо по сравнению с группой ЗГТ. Данные временные различия были наиболее значимыми для несмертельного ИМ и первичных исходов ИБС в целом [7].

Таким образом, при анализе результатов по годам, прошедшим с момента рандомизации, оказалось, что схема комбинации эстрогена и прогестина увеличивала риск первичных осложнений ИБС в 1-й год лечения, но снижала риск в последующие годы [7]. Эти временные тенденции нужно трактовать с осторожностью. Уровень статистической значимости делает маловероятным просто случайное изменение. Возможно, учитывая особенности обследованного в HERS контингента, применение ЗГТ привело к появлению осложнений у индивидуумов с высоким риском в начале исследования [7].

Раннее увеличение риска осложнений ИБС можно объяснить непосредственно протромботическим, проаритмическим и проишемическим действием лечения, которое постепенно нивелируется положительным действием эстрогенов на липидный обмен, что препятствует прогрессированию атеросклероза [7].

Так, по данным исследования HERS, к концу 1-го года лечения средний уровень ХС ЛПНП в группе, принимавшей ЗГТ, снизился на 14% от исходного уровня (до 3,23 ммоль/л), а в группе плацебо — на 3% (до 3,62 ммоль/л) ($p < 0,001$). В течение того же периода средний уровень ХС ЛПВП

в группе ЗГТ повысился на 8% (до 1,40 ммоль/л), а в группе плацебо снизился на 2% (до 1,27 ммоль/л) ($p < 0,0001$). Средний уровень ТГ в группе гормонального лечения возрос на 10% (до 2,04 ммоль/л), а в группе плацебо — на 2% (до 1,93 ммоль/л) ($p < 0,001$) [7]. Кроме того, в процессе исследования большее число женщин из группы, получавшей плацебо, чем из группы гормональной терапии (22 и 18% соответственно; $p = 0,004$), начали лечение препаратами, снижающими уровень липидов (преимущественно статинами) [7].

В других исследованиях воздействия эстрогенов на уровень липидов также наблюдался отсроченный на 2 года эффект в отношении снижения риска ИБС. Можно предположить, что после этого латентного периода снижение уровня ХС ЛПНП на 11% и повышение уровня ХС ЛПВП на 10%, отмеченные в группе ЗГТ, снижают риск осложнений ИБС. Таким образом можно объяснить тенденцию к снижению риска ИБС на 4–5-й год лечения эстрогенами, выявленную в исследовании HERS. Для уточнения этого факта определяющим могло бы стать более длительное исследование [7].

Факт обнаружения раннего неблагоприятного и более позднего благоприятного эффекта ЗГТ также может частично объяснить расхождения между результатами этого испытания и исследованиями эффективности ЗГТ эстрогенами у женщин с ИБС. Отсев пациентов, изначально имеющих более высокий риск ИБС, вскоре после начала заместительной эстрогенной терапии мог увеличить количество выживших лиц, подходящих для включения в наблюдательные исследования [7].

Следующим крупным исследованием явилось ERA (Estrogen replacement and Atherosclerosis). Оно было рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое и в нем приняло участие 309 женщин в постменопаузе (средний возраст 65,8 года) с ИБС, подтвержденной ангиографически, со стенозом коронарной артерии как минимум в 30%. В отличие от HERS в исследование ERA были включены также женщины, перенесшие гистерэктомию ($n = 189$) и получавшие монотерапию эстрогенами. Участницы были рандомизированы на получающие плацебо, 0,625 мг КЭ перорально или 0,625 мг КЭ + 2,5 мг МПА. Критерием эффективности было изменение в диаметре коронарной артерии, измеряемое при коронарной ангиографии. Через 3,2 года исследование закончили; было показано, что как монотерапия (эстрогензаместительная), так и комбинированная (эстроген + МПА) гормональная терапия не повлияли на регрессию коронарного атеросклероза у женщин, имеющих ИБС. Несмотря на улучшение липидного профиля, не было зафиксировано влияния на прогрессирование атеросклероза или появление новых атером в течение 3,2 года наблюдения [18].

Целью проспективного рандомизированного исследования PHASE было изучение трансдермальной ЗГТ (трансдермально 17-β-эстрадиол изолированно или в комбинации с норетиндроном циклически) у 255 женщин в постменопаузе с ИБС, подтвержденной данными ангиографии. Критерием окончания исследования считали госпитализацию пациентки с диагнозом нестабильной стено-

кардии, ИМ, внезапную смерть. В течение 4 лет наблюдения было 53 случая отмены исследований в основной группе и 37 — в контрольной (15,4 случая на 100 пациенток для группы, получавшей ЗГТ, по сравнению с 11,9 для контрольной группы; относительный риск 1,29, 95% доверительный интервал 0,84—1,95; $p = 0,24$). Преимущественно в течение первых 2 лет наблюдения отмечался более высокий, однако статистически незначимый относительный риск для основной группы по сравнению с контрольной. Авторы сделали вывод о том, что трансдермальное применение эстрогенов изолированно или в комбинации с прогестином не обладает кардиопротективными свойствами у женщин в постменопаузе [12]. Целью исследования WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial) явилось изучение влияния эстрогенов на возникновение инсультов у женщин с сосудистыми поражениями головного мозга. В исследование включили 664 женщины в постменопаузе (средний возраст 71 год) с недавно перенесенным инсультом либо транзиторной ишемической атакой. Препаратом, выбранным для данного исследования, был 17-β-эстрадиол. В течение 2,8 года наблюдения не было получено данных о снижении риска несмертельного инсульта или смерти на фоне данной терапии, не отмечено достоверного увеличения риска смертельного инсульта [36]. Как и авторы исследований HERS и ERA, авторы исследования WEST сделали выводы о том, что эстрогены не являются препаратами выбора для вторичной профилактики ССЗ.

На основании результатов исследований HERS, ERA и других проспективных клинических исследований [12, 18, 25, 33, 36] Американская кардиологическая ассоциация и Американский кардиологический колледж отказались от использования ЗГТ у женщин в постменопаузе для вторичной профилактики ССЗ. В их докладе от 1 июля 2001 г. они рекомендуют осторожность при применении эстрогенов даже в качестве первичной профилактики.

Многие исследования показывают, что монотерапия или комбинированная заместительная терапия приводят к значительному (на 35—50%) снижению риска ИБС у здоровых женщин в постменопаузе. Основываясь на данных самого крупного и авторитетного в настоящее время эпидемиологического исследования the Nurse's Health Study ($n = 70\,000$) [23], авторы сообщили убедительные данные о снижении риска от ССЗ среди здоровых женщин, получавших либо изолированно эстрогены (относительный риск 0,60), либо эстрогены в сочетании с прогестином (относительный риск 0,39), по сравнению с женщинами, не получавшими заместительной терапии половыми гормонами. Однако результаты не всех проводимых в этом направлении исследований совпадают с данными Nurse's Health Study; так, Hemminki и McPherson [21] проанализировали результаты 22 плацебо-контролируемых исследований, в которых не выявлено значимого снижения осложнений от ССЗ среди женщин, получавших ЗГТ, по сравнению с контрольной группой.

С целью прояснить сложившуюся ситуацию было проведено несколько широкомасштабных рандомизированных исследований по первичной про-

филактике ССЗ. Одним из них является WHI (Women's Health Initiative), начатое в 1991 г. с участием 16 608 здоровых женщин в постменопаузе в возрасте 50—79 лет, которые были рандомизированы для получения либо ЗГТ в форме 0,625 мг КЭ и 2,5 мг МПА (Prempro) либо плацебо [39]. Однако через 5,2 года, в мае 2002 г., одна из ветвей данного исследования (КЭ + МПА) была остановлена независимым комитетом контроля за безопасностью лекарственных препаратов в связи с получением неблагоприятных предварительных результатов: превышение предполагаемого порога возникновения инвазивного рака молочной железы (26%; относительный риск 1,26, 95% CI 1,00—1,59) и отсутствие преимуществ в отношении ССЗ. Более того, отмечалось увеличение числа осложнений от ССЗ (22%) у женщин, получавших комбинированную ЗГТ ($n = 8506$), по сравнению с плацебо ($n = 8102$). Риск возникновения инсультов был также значительно выше в группе получавших ЗГТ и составлял 41%. Однако промежуточные результаты применения одних эстрогенов не показали неблагоприятного изменения риска развития ССЗ или рака молочной железы, и это лечение было продолжено. Вместе с тем следует учитывать, что опубликованные цифры являются отнюдь не абсолютными по данным показателям.

Через 5,2 года исследования гормональную терапию получали 7968 женщин, а плацебо — 7608 женщин; если абсолютный риск выразить в процентном отношении, то вместо 8 дополнительных случаев инсульта, 7 случаев ИМ и 8 случаев рака молочной железы на 10 000 человеко-лет получим 0,8, 0,7 и 0,8 случая соответственно на 1000 человеко-лет лечения. Эти величины показывают, что если 1000 женщин получают лечение в течение 1 года, то неблагоприятный эффект появится менее чем у 1 женщины [27].

Как считают авторы исследования WHI, "повышенный риск развития рака молочной железы для каждой конкретной женщины, получавшей эстрогены и прогестины в исследовании WHI, реально был очень маленьким — меньше 0,1% в год" [32]. Это более реальная цифра, чем опубликованные данные об относительном риске развития рака молочной железы 26% [27].

Необходимо отметить, что в этом исследовании не выявлено различия смертности от всех причин, и очень важным выводом также является то, что только 2,5% женщин, получавших эстрогены и прогестины, имели указанные выше побочные эффекты [28]. Таким образом, абсолютный риск для каждой конкретной женщины, получавшей лечение, очень мал [15]. Повышенный риск развития рака молочной железы становился значимым только после 4 лет лечения. Этот рак имел инвазивный характер. В протоколе исследования отмечено, что перед началом лечения эстрогенами все женщины должны были пройти маммографию [39].

Полученные в исследовании WHI данные о риске развития инсульта согласуются с результатами исследования HERS, но при этом являются несколько более пессимистичными. В отличие от исследования HERS, которое не выявило никакого положительного или отрицательного эффекта по-

сле 6,8 года применения ЗГТ, в исследовании WHI через 5,2 года лечения обнаружена более высокая частота ССЗ среди женщин, получавших комбинированную терапию. Это важный факт, поскольку результаты исследования WHI относятся к здоровым женщинам, а исследования HERS — к женщинам с ССЗ [32].

Следует подчеркнуть, что в отчете об исследовании WHI специально указывается, что полученные результаты не обязательно распространяются на более низкие дозы гормонов или на другие пероральные и трансдермальные препараты эстрогенов и прогестинов [39].

Наряду с этим следует упомянуть об исследовательской британской группе, которая на X Всемирном конгрессе по проблемам менопаузы, прошедшем в Берлине в июне 2002 г., доложила о результатах применения 17-β-эстрадиола и норэтиндрона ацетата у женщин, недавно перенесших ИМ. Это была небольшая исследовательская работа, однако она не выявила выраженного увеличения числа повторных сердечных приступов у лиц, получавших гормональную терапию, по сравнению с плацебо; более того, риск развития сердечных приступов был незначительно снижен в основной группе. Важным представляется также то, что исследователи использовали эстроген и прогестин, отличающиеся от тех, которые были взяты для исследования WHI.

Нижеприведенные исследования заключались в ультразвуковом измерении толщины интимы-медиа артериальной стенки, наиболее раннего анатомического предиктора прогрессирования атеросклероза.

В исследовании PHOREA (The Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis) была включена 321 женщина в постменопаузе из Германии с выявленными изменениями в сторону увеличения толщины интимы-медиа сосудистой стенки, однако с отсутствием в анамнезе сердечных приступов. Женщины были рандомизированы на получающие плацебо или комбинированную 17-β-эстрадиол/гестаген-терапию. Через 48 нед наблюдения толщина интимы-медиа была незначительно выше в опытной группе, хотя уровень ЛПНП в этой группе снизился [9].

Результаты, полученные в ходе исследования EPAT (Estrogen and Prevention of Atherosclerosis Trial) [19], были более обнадеживающими в отношении эстрогенов, возможно, в силу большей продолжительности исследования по сравнению с PHOREA, а также с учетом того, что женщины были более здоровыми. В исследовании принимали участие 222 женщины в постменопаузе без наличия признаков атеросклероза. Участники получали 1 мг/сут 17-β-эстрадиола или плацебо. Если уровень ЛПНП превышал 160 мг/дл, к терапии присоединяли липидоснижающую терапию.

Через 2 года толщина интимы-медиа немного уменьшилась в опытной группе и увеличилась в контрольной. Однако для группы женщин, получавших также и липидоснижающую терапию, результаты оказались противоречивыми: в группе плацебо толщина интимы-медиа меньше увеличилась у женщин, получавших липидоснижающую

терапию; в опытной группе не было получено статистической разницы между женщинами, получавшими липидоснижающую терапию, и теми, кто не получал ее.

Анализируя вышеизложенные данные, можно сделать вывод о том, что нет убедительных данных, которые бы позволили предложить ЗГТ в качестве метода выбора для первичной профилактики ССЗ. Результаты назначения ЗГТ зависят от того, в какой форме (монотерапия или комбинированная терапия) и на какой период времени назначается ЗГТ. Тем не менее необходимы большие эпидемиологические исследования, результаты которых легли бы в основу четких клинических рекомендаций. На сегодняшний день вопрос о применении ЗГТ должен решаться сугубо индивидуально, в основном с целью устранения ранних проявлений менопаузы.

Наряду с этим ЗГТ не должна рассматриваться в качестве метода выбора для вторичной профилактики ССЗ. Решение о продолжении или прекращении ЗГТ у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые находятся на длительной ЗГТ, следует принимать с учетом риска и преимуществ данной терапии, а также с учетом пожеланий пациенток. В случае возникновения острого нарушения сердечно-сосудистой деятельности во время применения ЗГТ разумным представляется прекращение данной терапии. Возобновление ЗГТ должно быть рассмотрено с учетом преимуществ, риска, а также пожеланий пациентки.

В практике терапевта или кардиолога на любом этапе наблюдения женщин с ССЗ в пери- и постменопаузе возникает необходимость решения ряда вопросов, специфичных для этой возрастной группы больных: лечение климактерического синдрома, профилактика и лечение остеопороза. Нередко наблюдаются депрессивные реакции. В связи с этим назначение ЗГТ выглядит привлекательным комплексным решением проблем менопаузального возраста. ЗГТ с использованием современных препаратов нивелирует негативные обменные и вегетативные сдвиги, вызванные прекращением функции яичников, а также улучшает качество жизни [1].

В клинической практике при лечении женщин с ССЗ важным аспектом является сочетанное использование сердечно-сосудистых препаратов и ЗГТ. ЗГТ не снижает эффективности гипотензивных препаратов, при этом положительные метаболические изменения на ее фоне сохраняются. Еще более обнадеживающе выглядят данные по применению статинов (показанных всем больным ИБС) и препаратов ЗГТ. Так, комбинированное использование симвастатина и конъюгированных эстрогенов сопровождалось повышением уровня ХС ЛПВП, снижением уровня ХС ЛПОНП, ЛПНП и ТГ, а также липопротеина(а). В исследовании HERS повышение риска сердечно-сосудистых событий в течение 1-го года наблюдалось у больных, не получавших статины, тогда как сочетанное применение статинов и ЗГТ достоверно не изменяло этот показатель [1, 33].

Важное значение имеет выбор оптимального режима и типа ЗГТ. Так, гестагены, необходимые для профилактики гиперплазии эндометрия (в цикли-

ческом или постоянном режиме), могут ослаблять или нивелировать положительные эффекты эстрогенов. В связи с этим предпочтительно использовать максимально приближенный к естественному прогестерону дидрогестерон или микронизированный прогестерон. Появившиеся в последнее время препараты с постоянным добавлением гестагена позволяют значительно улучшить приверженность к лечению у женщин в постменопаузе. Значительный клинический интерес представляет использование трансдермальных форм эстрогенов у больных с ССЗ, уже принимающих, как правило, препараты нескольких групп. Однако данные об эффективности этой формы эстрогенов недостаточны. Ведение пациенток целесообразно осуществлять вместе с гинекологом-эндокринологом [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бритов А. Н., Быстрова М. М. // Consilium Medicum. — 2002. — Экстравыпуск. — С. 7—10.
2. Гончаренко Н. В., Старостина Т. А., Демидова Е. М. Заместительная гормональная терапия как средство профилактики коронарной болезни сердца. — М., 2000.
3. Джанашия П. Х., Назаренко В. А., Николенко С. А. Дислипотеидемии: клиника, диагностика, лечение. <http://medi.ru/doc/10252.htm>
4. Дьяконова А. А. Заместительная гормонотерапия некоторых поздних обменно-трофических нарушений у женщин в постменопаузе: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — С. 11—65.
5. Карпов Р. С., Дутко В. А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика. Лечение. — Томск, 1998.
6. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопропротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. — СПб., 1999.
7. Остроумова О. Д. // Consilium Medicum. — 2002. — Экстравыпуск. — С. 11—14.
8. Adams M. R., Kaplan J. R., Manuck S. B. et al. // Arteriosclerosis. — 1990. — Vol. 10. — P. 1051—1057.
9. Angere P., Stork S., Kothny W. et al. // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 262—268.
10. Bak A. A., Witteman J. C. M., Planellas J. et al. // Proceedings of 11-th International Symposium on Atherosclerosis. — Paris, 1997. — P. 178.
11. Birkhauser M., Haenggi W. // Menopause and the Heart. — 1998. — P. 118.
12. Clarke S., Kelleher J., Lloyd-Jones H. et al. // Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 21. — Suppl. — P. 212.
13. Clarkson T. B., Cline J. M., Williams J. K., Anthony M. S. // Osteoporos. Int. — 1997. — Vol. 2. — P. 43—54.
14. Falkeborn M., Persson I., Adami H. O. et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1992. — Vol. 99. — P. 821—828.
15. Fletcher W. S., Colditz G. A. // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 288, N 3. — P. 366—368.
16. Grady D., Rubin S. M., Petitti D. B. et al. // Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 117. — P. 1016—1037.
17. Harris S. T., Watts N. B., Genan H. K. et al. // J. A. M. A. — 1999. — Vol. 282. — P. 1344—1352.
18. Herrington D. M., Reboussin D. M., Brosnihan K. B. et al. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 522—529.
19. Hodis H. N., Mack W. J., Lobo R. A. et al. // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 135. — P. 939—953.
20. Jiang C., Sarrel P., Lindsay D. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 211, N 2. — P. 163—167.
21. Kalogirou D., Antoniou G., Karakitsos P. et al. // Int. J. Fertil. — 1996. — Vol. 41. — P. 522—527.
22. Kok A. L., Burger C. W., van de Weijer P. H. et al. // Maturitas. — 1999. — Vol. 31. — P. 143—149.
23. Kronenberg F. // Treatment of the Postmenopausal Women: Basic and Clinical Aspects / Ed. R. E. Lobo. — New York, 1981. — P. 885—907.
24. Miller V. M., Vanhoutte P. M. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261. — P. 1022—1027.
25. Mosca L. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 949. — P. 181—185.
26. Nabulsi A. A., Folsom A. R., White A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 1069—1075.
27. Neves-e-Castro M., Samsioe G., Doren M., O'Skourby S. // Maturitas. — 2002. — Vol. 42. — P. 255—258.
28. New Facts About: Estrogen/Progestin Hormone Therapy. WHO HRT Update Newsletter, July 2002. <http://nhlbi.nih.gov/whi/hrtupd/epfacts.htm>
29. Payne J. B., Reinhardt R. A., Nummikoski P. V. et al. // Osteoporos. Int. — 1999. — Vol. 10. — P. 34—40.
30. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. — Washington, 1998. — P. 690.
31. Rifai N., Russel W. G. Laboratory Measurement of Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins. — Washington, 1997. — P. 247.
32. Roussouw J. Release of the Results of the Estrogen Plus Progestin Trial of the Women's Health Initiative: Findings and Implication. Press Conference Remarks July 9, 2002. <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/hrtupd/roussouw.htm>
33. Stephen Hulley, Deborah Grady, Trudy Bush et al. // J. A. M. A. — 1998. — Vol. 280. — P. 605—613.
34. Thompson G. P. A Handbook of Hyperlipidemia. — London, 1989.
35. Tikkanen M. J., Kuusi T., Nikkila E. A. et al. // Maturitas. — 1986. — Vol. 8. — P. 7—17.
36. Viscoli C. M., Brass L. M., Keman W. N. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1243—1249.
37. Wen Y., Doyle M. C. T., Cooke T., Felly J. // Maturitas. — 2000. — Vol. 34. — P. 9—34.
38. The Writing Group for the PEPI Trial // J. A. M. A. — 1995. — Vol. 273. — P. 199—208.
39. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 288, N 3. — P. 321—333.

Поступила 29.09.03

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" В 2004 г.

Клиническая эндокринология

- Айходжаева М. А., Рахимова Г. Н., Акбаров З. С., Залаяева М. В., Ахмедова Ш. У. Значение одновременного определения содержания гликированных белков и антител к островковым клеткам у детей и подростков 3, 6—9
- Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целиковская А. Л. Влияние ксеникала на показатели качества жизни у больных с метаболическим синдромом 1, 22—26
- Антюфьев В. Ф., Кодолова Ю. В. Оценка улучшения качества жизни больных с метаболическим синдромом 3, 16—21
- Баканова Т. Д., Семичева Т. В. Лечение андрогенами конституциональной задержки роста и пубертата у мальчиков 4, 26—29
- Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Лысенко М. А. Феохромоцитома у детей 5, 34—38
- Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Мешкова И. Е., Порошина Т. Е., Новик В. И., Красильникова Л. А., Коваленко И. Г. Опыт при-

менения бигуанида сиафора при поликистозе яичников 1, 41—44

- Берштейн Л. М., Вартанян Н. Л., Васильев Д. А., Гамаюнова В. Б. Антитела к островковой ткани поджелудочной железы у больных с гормонозависимыми опухолями 3, 13—15
- Бондаренко О. Н., Галстян Г. Р., Кузнецова Т. В., Кобылянский А. Г., Анциферов М. Б. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп 1, 3—9
- Бурса Т. Р., Строков И. А., Новосадова М. В., Дрепа О. И., Аметов А. С. Критерии диагностики диабетической полинейропатии при популяционном исследовании 1, 9—13
- Бутрова С. А. Эффективность глюкофажа в профилактике сахарного диабета типа 2 (по результатам исследования DPP) 4, 7—11