

Эффекты менопаузальной гормональной терапии: окно возможностей для сердечно-сосудистой системы

О.В. Якушевская, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Ишемическая болезнь сердца и инсульт составляют большую часть структуры сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Их распространенность увеличивается в первую очередь вследствие снижения показателя летальности и увеличения продолжительности жизни населения. Однако ССЗ остаются основной причиной смерти как в странах с высоким/средним, так и с низким уровнем дохода (ВОЗ, 2008 г.). Бремя ишемической болезни сердца и инсульта определяется как значимым снижением качества жизни пациентов, так и экономическими затратами здравоохранения, направленными на лечение данных состояний и коррекцию их осложнений. Общий риск ССЗ примерно одинаков у мужчин и женщин, но при детальном анализе можно отметить четкую зависимость от возраста пациента. Риск ССЗ у мужчин сопоставим с риском ССЗ у женщин более молодых возрастных групп, т. е. показатели заболеваемости ССЗ у женщин отстают примерно на десять лет от показателей мужчин. ССЗ вызывают серьезную озабоченность у женщин, вступающих в менопаузу. Изменяющийся гормональный фон предрасполагает к повышению частоты сердечно-сосудистых событий из-за совокупности таких факторов риска, как висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия, нарушение регуляции уровня глюкозы, нарушения гомеостаза, сосудистая дисфункция. Однако независимая связь возрастных дегенеративных изменений в яичниках с риском ССЗ была установлена в первую очередь у женщин с преждевременной и ранней менопаузой (<40–45 лет). Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) значительно снижает большинство рисков ССЗ. Эффективность профилактики необратимых последствий дефицита эстрогенов обеспечивается при условии своевременного старта МГТ в период самых первых патологических изменений в женском организме или в позднюю фазу менопаузального перехода/раннюю фазу постменопаузы (<60 лет или в течение десяти лет после последней менструации). Концепция назначения МГТ в рамках «терапевтического окна возможностей» обеспечивает благоприятное соотношение пользы и рисков для пациенток.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, сердечно-сосудистые заболевания, менопауза, сердечно-сосудистые риски, дефицит эстрогенов

Для цитирования: Якушевская О.В. Эффекты менопаузальной гормональной терапии: окно возможностей для сердечно-сосудистой системы. *Медицинский совет.* 2023;17(5):148–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-072>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The effects of hormone replacement therapy: a window of opportunity for the cardiovascular system

Oksana V. Yakushevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Coronary artery disease and stroke make up the greater part of the pattern of cardiovascular diseases (CVD). Their prevalence is increasing primarily due to death rates decline and life expectancy increase. However, CVDs remain the leading cause of death in both high/middle and low income countries (WHO, 2008). The burden of coronary heart disease and stroke is determined both by a significant decrease in patients' quality of life and the economic expenditures of healthcare aimed at treating these conditions and managing their complications. The overall CVD risk is more or less the same in men and women, but a detailed analysis shows a clear dependence on the patient age. The CVD risk in men is comparable to the CVD risk in women of younger age groups, i.e. CVD incidence rates in women are about ten years behind such rates in men. CVDs are of major concern for women who enter menopause. The changing endocrine profile predisposes to an increase in the cardiovascular event rates due to a combination of risk factors such as visceral obesity, atherogenic dyslipidemia, impaired glucose regulation, homeostasis disorders, and vascular dysfunction. However, an independent association between age-related degenerative changes in the ovaries and CVD risk has been established primarily in women with premature and early menopause (<40–45 years). Menopause hormone therapy (MHT) significantly reduces most CVD risks. The effectiveness of the prevention of irreversible effects of oestrogen deficiency is ensured by the timely MHT start during the very first pathological changes in female health or in the late stage of the menopausal transition/early postmenopausal stage (<60 years or within ten years after the last menstrual period). The concept of prescribing MHT within the "window of therapeutic opportunity" produces a favourable benefit-risk ratio for patients.

Keywords: hormone replacement therapy, cardiovascular disease, menopause, cardiovascular risks, estrogen deficiency

For citation: Yakushevskaya O.V. The effects of hormone replacement therapy: A window of opportunity for the cardiovascular system. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(5):148–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-072>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на общее снижение смертности за последние 40 лет во всем мире, ССЗ остаются основной причиной смерти с гендерным неравенством. У женщин сердечно-сосудистые события проявляются на 10 лет позже, чем у мужчин. Скорректированные по возрасту показатели смертности от ССЗ у женщин аналогичны мужским. Поскольку ожидаемая продолжительность жизни у женщин больше, чем у мужчин, на их долю приходится большая частота смертельных исходов, чем в результате другой причины. Повышение показателей смертности от ССЗ наблюдается у женщин с 55 лет [1]. Гендерные различия в факторах риска, этиологии и исходах ССЗ хорошо известны. У женщин выявлена уникальная группа специфичных для пола факторов риска, связанных с репродуктивным здоровьем, – раннее менархе или менопауза [2]. До 10% женщин имеют раннюю менопаузу, что указывает на необходимость выделения потенциально целевой группы пациенток для проведения ранней и индивидуальной стратификации соответствующих рисков [3].

ДЕФИЦИТ ЭСТРОГЕНОВ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Широкая экспрессия рецепторов (ER) практически во всех органах и тканях определяет палитру влияния эстрогенов. Поэтому дефицит последних ошибочно рассматривать только лишь в рамках инволютивных изменений со стороны органов репродуктивной системы. Примерно с 35 лет у женщин начинается постепенное угасание функции яичников, которое со временем прогрессирует. Критически низкие уровни эстрогенов являются благоприятным фоном для формирования климактерических расстройств и заболеваний, ассоциированных с возрастом (остеопороз, атеросклероз, когнитивная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания). Длительный дефицит эстрогенов сопровождается уменьшением плотности ER и их функциональной активности. В связи с чем после длительной гипоестрогемии реэстрогенизация экзогенными эстрогенами может оказаться неэффективной. В условиях временного дефицита эстрогенов ER способны оптимально реагировать в ответ на взаимодействие с собственным лигандом [4–6].

Исследование D. Zhu et al. дополняет результаты систематического обзора, включающего 32 исследования, в которых были выявлены ключевые пробелы в доказательствах влияния ранней менопаузы на риск ССЗ. В проведенных работах не учитывались важность возраста наступления менопаузы, сочетание

традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, динамика изменения величины риска ССЗ (связанных с ранней менопаузой) по мере старения женщины [7]. D. Zhu et al. объединили индивидуальные данные пациенток о репродуктивном здоровье и хронических заболеваниях из 15 исследований, включенных в программу консорциума «Подход к репродуктивному здоровью и хроническим заболеваниям» (InterLACE). В это крупномасштабное обсервационное исследование были включены 301 438 женщин из пяти разных стран и регионов [8]. Была выявлена зависимость риска ССЗ от возраста наступления менопаузы: 45–49 лет (относительно ранняя менопауза; отношение рисков [HR] 1,12, 95% ДИ 1,07–1,18); 40–44 года (ранняя менопауза; HR 1,30, 95% ДИ 1,22–1,39); и < 40 лет (преждевременная менопауза; HR 1,55, 95% ДИ 1,38–1,73). Результаты не менялись даже после анализа ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта отдельно. Разделение пациенток по возрасту дебюта ССЗ продемонстрировало, что максимальный риск возникновения сердечно-сосудистых событий связан с наступлением менопаузы до 60 лет (ОР 1,40, 95% ДИ 1,27–1,54 – для женщин с ранней менопаузой; ОР 1,88, 95% ДИ 1,62–2,20 – для женщин с преждевременной менопаузой). После 60–69 лет указанный риск постепенно снижался, и после 70 лет значимой связи уже не наблюдалось. После стратификации по основным ключевым переменным связь между возрастом наступления менопаузы и риском ССЗ была сильнее у курящих женщин, женщин с недостаточным весом или ожирением, а также у женщин с низким уровнем образования. Полученные результаты имеют важное значение для общественного здравоохранения и клинической практики [8].

СТАДИИ СТАРЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Рабочей группой экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) была разработана терминология и система критериев, которые широко применяются как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Система оценки позволяет клиницистам, независимо от хронологического возраста пациентки, своевременно выявлять гормональные и метаболические изменения, сопровождающие угасание функции яичников.

Согласно критериям STRAW 2011 г., жизнь взрослой женщины фактически разделена на три долгосрочных периода: I – репродуктивный, II – менопаузальный переход, III – постменопауза. Эти три периода включают семь фаз, нулевой точкой отсчета которых является последняя менструация (стадия 0). Репродуктивный период

разделен на три фазы: раннюю (–5), фазу расцвета репродуктивной функции (–4) и позднюю репродуктивную фазу (–3). Период менопаузального перехода делится на две фазы: раннюю (–2) и позднюю (–1). Период постменопаузы включает раннюю (+1) и позднюю (+2) фазы. Критерии были рассчитаны для популяции практически здоровых женщин с учетом массы тела, образа жизни и состояния здоровья женщин.

В период поздней фазы менопаузального перехода (фаза 1) менструальный цикл может продолжаться от 60 дней и более. Концентрация фолликулостимулирующего гормона может достигать значений, характерных для постменопаузы, а иногда соответствует значениям репродуктивного периода в сочетании с повышением уровня эстрадиола. Поздняя фаза менопаузального перехода продолжается в среднем от 1 до 3 лет. Первые признаки дефицита эстрогенов открывают «окно терапевтических возможностей» и требуют решения вопроса о целесообразности назначения МГТ [9].

В 2020 г. было обновлено руководство Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology, ACC)/Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), посвященное профилактике ССЗ у женщин. По мнению экспертов, женщины имеют уникальные факторы риска ССЗ, такие как синдром поликистозных яичников (СПЯ), состояния, связанные с беременностью (пре-/эклампсия, HELLP-синдром, гестационный сахарный диабет, возраст первородящей > 40 лет, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты), ранняя менопауза, ожирение, верификация которых имеет решающее значение в снижении риска сердечно-сосудистых событий в будущем. Преждевременная менопауза (возраст < 40 лет) отнесена к факторам риска ССЗ в руководстве по холестерину 2018 г. В период менопаузы увеличивается риск ССЗ вследствие цепочки патофизиологических реакций на угасание яичников, среди которых можно выделить изменения в распределении жира в организме, снижение толерантности к глюкозе, аномальные уровни липидов, повышение артериального давления (АД), повышение симпатического тонуса, эндотелиальную дисфункцию сосудов. Кардиологи отмечают, что связь между ССЗ и менопаузой является сложной и двунаправленной: у женщин с высоким риском ССЗ менопауза часто наступает в более раннем возрасте [10].

В объединенных исследованиях с участием 177 131 женщины была изучена ассоциация возраста первых сердечно-сосудистых событий (ИБС и инсульт) с возрастом наступления естественной менопаузы. У женщин с дебютом сердечно-сосудистого события после 40 лет менопауза наступила в ожидаемом возрасте (около 51 года). Эти ассоциации были устойчивы к поправке на статус курения, ИМТ, уровень образования, расу/этническую принадлежность, возраст наступления менархе, паритет, артериальную гипертензию и семейный анамнез по ССЗ. Для женщин в пременопаузе первый случай ССЗ в возрасте до 35 лет был связан с удвоением риска ранней менопаузы [11].

По мнению кардиологов, назначение МГТ только лишь с целью кардиопротекции не рекомендовано. У пациенток, которые рассматриваются для коррекции вазомоторных симптомов (ВМС) с помощью МГТ, необходимо проводить оценку личного и семейного риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [12].

В многоцентровом продольном когортном исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) участвовало 3 302 женщины в возрасте 42–52 лет, которые имели интактную матку и по крайней мере один яичник. За период первого года наблюдения в исследовании зафиксировано резкое повышение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина (Апо) В. При последующем анализе был выявлен высокий риск образования атеросклеротических бляшек в более позднем возрасте. Анализ данных пациенток в SWAN по стадиям репродуктивного старения продемонстрировал, что вероятность развития метаболического синдрома была самой высокой в период перименопаузы независимо от возраста. Кроме того, обнаружена связь между композиционным составом тела, распределением жира и массой тела. Изменения в композиционном составе тела начинаются примерно за 9 лет до и продолжаются в течение 9 лет после последней менструации. Примерно за 2 года до менопаузы увеличивается скорость набора жировой массы, а мышечная масса наоборот снижается с последующим развитием саркопении. В работе у пациенток прибавка жировой и потеря мышечной массы продолжались в течение 2 лет после менопаузы. Общий вес увеличивался линейно в фазу менопаузального перехода с постепенной стабилизацией в период поздней постменопаузы.

В дополнительном исследовании SWAN Heart женщины в постменопаузе имели большие объемы кардиального жира внутри и снаружи перикардиального мешка. Причем наличие паракардиального жира было связано с высоким риском кальцификации коронарных артерий и риском различных сердечно-сосудистых событий. Вазомоторные симптомы (приливы, приступы озноба, ночная потливость) можно отнести к факторам риска ССЗ независимо от возраста или уровня половых гормонов. Сообщения о ВМС в период менопаузального перехода были связаны с более высоким уровнем ХС-ЛПНП, Апо В, триглицеридов (ТГ), резистентностью к инсулину, а также с сосудистой дисфункцией и развитием артериальной гипертензии. У пациенток с приливами отмечалась меньшая способность сосудистой стенки к дилатации и высокая скорость пульсовой волны за счет кальцификации аорты независимо от факторов риска ССЗ и уровня эстрадиола (Е2) в сыворотке крови. Более того, частота ВМС была прямо пропорциональна толщине интимомедиа сонных артерий (ТИМ). Женщины с ранним началом ВМС имели большую ТИМ в постменопаузе независимо от других факторов риска ССЗ. Увеличение ТИМ сонных артерий, изменение маркеров атеросклероза и ремоделирования сонных артерий ускорялось на стадии поздней перименопаузы независимо от хронологического возраста.

Структурированный дизайн SWAN и обширность информации, собранная примерно за два десятилетия наблюдения, позволили проанализировать влияние менопаузального перехода на процессы старения в нескольких физиологических системах и областях здоровья. Сообщенные результаты SWAN, наряду с результатами других исследований, подтверждают, что перименопаузальный переход – «окно возможностей» поддержания здоровья или протекции возраст-ассоциированной патологии, связанной с дегенеративными изменениями в яичниках [13].

В когортном исследовании (UK Biobank) при участии 144 260 пациенток в возрасте 40–69 лет изучалось влияние возраста наступления менопаузы на формирование сердечно-сосудистых рисков. Участниц разделили на 3 группы: естественная преждевременная менопауза (менопауза до 40 лет без овариэктомии), хирургическая преждевременная менопауза (двусторонняя овариэктомия до 40 лет). Группу сравнения составили пациентки со своевременной менопаузой. Естественная и хирургическая преждевременная менопауза (до 40 лет) были статистически значимо связаны с повышенным риском ССЗ [14].

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ ЗДОРОВЬЕ

МГТ, назначенная в период «окна терапевтических возможностей», обеспечивает оптимальный уровень функциональной плотности и чувствительности ER, а также эффективную протекцию возраст-ассоциированной патологии [6]. Ранее существовало множество дискуссий относительно «временной гипотезы» назначения МГТ. В комбинированном анализе 2 исследований WHI (Women's Health Initiative) и HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replace Study) женщины, начавшие МГТ в позднюю фазу менопаузального перехода, имели более низкий риск развития субклинического атеросклероза и ССЗ [15].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) постменопаузальные женщины без клинических признаков ССЗ были отнесены в группу МГТ или в группу плацебо в зависимости от времени, прошедшего после наступления менопаузы. В работе было продемонстрировано, что при условии старта МГТ в перименопаузальном периоде среди пациенток снижается частота ИБС и показатель общей смертности. Полученные результаты согласуются с данными обсервационных исследований, в которых большинство женщин начинали МГТ в течение 6 лет после менопаузы. В работе была отмечена значительная положительная связь ХС-ЛПНП и отрицательная связь ХС-ЛПВП и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПП) с исходным уровнем ТИМ в группе ранней постменопаузы. Снижение уровня ХС-ЛПНП и повышение уровня ХС-ЛПВП лежало в основе замедления прогрессирования атеросклероза на 30%. Статистически значимая обратная связь общего уровня Е2 в сыворотке крови (в относительно ограниченном

диапазоне постменопаузальных уровней) с ТИМ в группе ранней постменопаузы подтверждает прогноз о том, что повышение уровня Е2 может замедлить прогрессирование атеросклероза. В группе поздней постменопаузы уровни общего Е2 в сыворотке не были связаны с ТИМ. По мнению авторов, МГТ может быть эффективным средством первичной профилактики ССЗ (на ранних стадиях прогрессирования атеросклероза). В качестве вторичной профилактики, МГТ использовать нецелесообразно [16].

В исследовании REPLENISH проводился анализ связи доз экзогенного Е2 и уровней эндогенного Е2 в сыворотке крови с метаболическими показателями (ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ и глюкозы по результатам шести визитов в течение 12 мес.) женщин в фазе ранней (< 6 лет) и поздней (≥ 10 лет) постменопаузы. Протестированы четыре дозы комбинации Е2 с гестагенами, которые сравнивали с группой плацебо. Анализ включал 1 216 женщин в ранней и 297 – в поздней постменопаузе. У пациенток, получающих высокие дозы экзогенного Е2, отмечались более низкие уровни ОХС ($p = 0,02$) и ХС-ЛПНП ($p = 0,002$) и более высокие уровни ХС-ЛПВП ($p = 0,002$) в раннюю, но не в позднюю постменопаузу. С увеличением времени продолжительности постменопаузы наблюдалось ослабление обратной связи дозы Е2 с ОХС и ХС-ЛПНП и положительной связи с ХС-ЛПВП ($p < 0,05$). Более высокие уровни эндогенного Е2 в сыворотке были значительно связаны с более низкими уровнями ОХС ($p = 0,004$), ХС-ЛПНП ($p = 0,0001$), глюкозой крови натощак ($p = 0,003$) и более высокими уровнями ТГ ($p = 0,002$) в ранней постменопаузе. По мнению авторов исследования, доза Е2 дифференцировано влияет на метаболические показатели у женщин в ранней и поздней постменопаузе. Поскольку изученные метаболические параметры являются факторами риска ССЗ, результаты исследования подтверждают гипотезу о сроках назначения МГТ и ее преимуществах для сердечно-сосудистой системы [17].

Важность своевременного старта МГТ была также подтверждена в исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Определена взаимосвязь ранней менопаузы 2 509 пациенток с риском сердечно-сосудистых событий и показателями смертности от ИБС. Своевременный старт МГТ в период ранней постменопаузы сопровождается благоприятным влиянием последней на суррогатные маркеры ССЗ (показатели липидного спектра крови, глюкозы) и показатели смертности от ССЗ (ОШ 0,61 95%ДИ 0,39–0,95) [18].

В систематическом обзоре 2015 г. 19 испытаний с участием 40 410 женщин в постменопаузе были представлены результатами анализа сердечно-сосудистых рисков в подгруппах пациенток в зависимости от менопаузального статуса. В группе пациенток, начавших МГТ в течение 10 лет после последней менструации, отмечались более низкие показатели смертности (ОР 0,70, 95% ДИ 0,52–0,95) и частоты ИБС (ОР 0,52, 95% ДИ 0,29–0,96). У женщин данной группы регистрировали повышенный риск ВТЭ (ОР 1,74, 95% ДИ 1,11–2,73) по сравнению с плацебо [19].

Результаты многих когортных исследований продемонстрировали снижение заболеваемости ИБС при приеме МГТ на 40–50%. Эпидемиологическое исследование Women's Health Initiative (WHI) с участием 16 608 женщин с интактной маткой и 10 739 человек после гистерэктомии в возрасте 50–79 лет было проведено с целью определения эффективности и безопасности комбинированной МГТ. Работа была остановлена досрочно в результате выявления увеличения частоты ИБС на 29%. В группах исследования WHI также было обнаружено увеличение частоты ишемического, но не геморрагического инсульта, а риск развития тромбоэмболии легочной артерии у женщин 50–59 лет увеличивался на 6 дополнительных случаев на 10 тыс. женщин в год при комбинированной эстроген-прогестагенной терапии и на 3 дополнительных случая на 10 тыс. женщин при монотерапии эстрогенами. Эпизод ВТЭ в анамнезе в 3–4 раза увеличивал риск его повторения у больных, перенесших инсульт. Повторный анализ выявил ряд ошибок: в исследовании WHI не были учтены возраст пациенток, факторы риска, соматический анамнез, предшествующее использование МГТ и т. д. Определяющим фактором, способствующим увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений в WHI, оказался возраст участниц исследования. Большинство (80%) женщин на старте исследования были старше 60 лет и уже имели ИБС и/или атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Исходно 38% обследованных имели артериальную гипертензию, из них только у 1/3 она эффективно контролировалась [6]. Критическая переоценка результатов исследования WHI продемонстрировала значительное снижение сердечно-сосудистых событий у женщин, начавших прием МГТ в возрасте моложе 60 лет, с продолжительностью менопаузы менее 10 лет. Таким образом, абсолютный риск ВТЭ у женщин < 60 лет в целом низкий. Эксперты IMS (International menopause society, 2016) считают, что проведение популяционного скрининга на выявление тромбофилических мутаций перед применением МГТ не показано [20].

Основные принципы назначения МГТ основаны на использовании биоидентичных эстрогенов в минимально эффективных дозах, сочетание эстрогенов с гестагенами позволяет осуществлять протекцию эндометрия от гиперпластических процессов. В настоящее время разработано более 20 гестагенов, характеризующихся гетерогенным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем. «Окно терапевтических возможностей» приходится на позднюю фазу менопаузального перехода. Соответственно, к схеме выбора можно отнести двухфазные препараты для МГТ, которые назначаются в прерывистом циклическом или непрерывном циклическом режиме. Кандидатами для назначения двухфазной МГТ также являются молодые женщины с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) [6].

Более 15 лет в клинической практике используется двухфазный препарат для МГТ циклического режима, гестагенным компонентом которого является левоноргестрел (ЛНГ). Последний относится к синтетическому прогестагену, активному изомеру норгестрела. ЛНГ (0,15 мг)

даже в малых дозах обеспечивает выраженный антипролиферативный эффект на уровне эндо- и миометрия, тормозит выработку гипофизом лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Протекция гиперпластических процессов эндометрия осуществляется за счет 21-дневной схемы использования Е2 (2 мг) и комбинацией последних 12 таблеток ЛНГ 0,15 мг. Минимально эффективная доза ЛНГ при приеме внутрь не подвергается первичному метаболизму в печени и обеспечивает его 100%-ную биодоступность. ЛНГ отличается высоким аффинитетом к прогестероновым рецепторам в ткани эндометрия – в 2 раза выше, чем у норэтистерона. Высокая антимитотическая активность ЛНГ идеально подходит для пациенток, имеющих в анамнезе эндометриоз и гиперпластические процессы эндометрия. Пероральный прием комбинации Е2 с ЛНГ позволяет эффективно купировать менопаузальные расстройства с нормализацией качества жизни при отсутствии негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и ткань молочной железы [21].

В работах отечественных ученых было продемонстрировано формирование гипоандрогенного состояния у пациенток с ПНЯ. Уровень тестостерона у них был в 2 и более раза ниже по сравнению с женщинами репродуктивного возраста с сохраненной функцией яичников. Авторы считают, что пациенткам с ПНЯ предпочтение следует отдавать препаратам с гестагенным компонентом – производным 19-норстероидам со слабым андрогенным эффектом – левоноргестрелом [21].

Препарат ДляЖенс® Климо (DlyJens climo), ООО «Фармасинтез-Тюмень» (Россия) (Эстрадиола гемигидрат 2 мг + левоноргестрел 0,15 мг + 2 мг эстрадиола гемигидрат) отвечает всем основным концепциям назначения МГТ. Минимально эффективные дозы препарата обеспечивают благоприятное соотношение «польза/риск» для пациентки. Прием указанной комбинации обеспечивает надежную защиту от гиперпластических процессов эндометрия, эффективную коррекцию менопаузальных расстройств, протекцию возраст-ассоциированной патологии. Идеально подходит для пациенток с ПНЯ, а также для пациенток, имеющих эндометриоз и гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе.

Удвоение риска ССЗ у женщин в возрасте до 60 лет, особенно при преждевременной менопаузе, вызывает беспокойство и указывает на настоятельную необходимость пристального внимания клиницистов к таким пациенткам [22]. Тот факт, что риск ССЗ, связанный с ранней менопаузой, увеличивается у курильщиц, женщин с недостаточным весом или ожирением, а также у женщин с более низким социально-экономическим статусом указывает на потенциальное взаимодействие менопаузы с традиционными факторами риска ССЗ [23, 24]. В клинических рекомендациях кардиологов по первичной профилактике ССЗ отмечено, что переходный период и перименопауза являются решающими факторами для формирования сердечно-сосудистой патологии. Менопаузальный переход можно отнести к событию, которое определяет кардиометаболическое здоровье в будущем. Гендерные особенности рисков

ССЗ необходимо учитывать при разработке профилактических и терапевтических стратегий [10, 25].

МГТ позволяет поддерживать оптимальный уровень функциональной плотности и чувствительности ER, а ее своевременное начало в период «окна терапевтических возможностей» гарантирует протективный эффект в отношении возраст-ассоциированных заболеваний. С 2000 г. накоплен большой клинический опыт, убедительно подтверждающий гипотезу о важности сроков назначения МГТ. Уровень системного ответа организма пациенток на гормональную терапию зависит от стадий репродуктивного старения. В настоящее время в арсенале клиницистов имеется широкий арсенал препаратов для МГТ. Залогом успешной коррекции климактерических расстройств и протекции необратимых последствий дефицита эстрогенов является своевременный старт и индивидуальный подход к выбору того или иного препарата МГТ.

Ключевые положения рекомендаций кардиологов по профилактике ССЗ у женщин [26]

- Более ранний возраст естественной/индуцированной менопаузы считается фактором риска ССЗ.
- Вазомоторные симптомы связаны с риском ССЗ и субклинического атеросклероза. Величина риска зависит от времени появления ВМС.
- Нарушения сна связаны с повышенным риском субклинических ССЗ у женщин среднего возраста.
- Депрессия чаще возникает в перименопаузальный и постменопаузальный периоды и связана как с ВМС, так и с ССЗ.
- Увеличение массы центрального/висцерального жира в сочетании со снижением мышечной массы более выражены в период менопаузального перехода. Центральное ожирение ассоциировано с высоким риском смертности даже при нормальных значениях ИМТ.
- После менопаузы объем паракардиального жира увеличивается независимо от возраста. МГТ может тормозить данный патологический процесс.
- Повышение уровня липидов (ХС-ЛПНП и апополипротеина В), риска метаболического синдрома и ремоделирования сосудов в зрелом возрасте в большей степени зависит от менопаузального статуса. Повышение артериального давления, инсулина и глюкозы в большей степени зависит от хронологического старения.
- Старт использования МГТ до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы ассоциирован со снижением риска ССЗ.

Ключевые положения рекомендаций международных обществ по менопаузе [27]

- У здоровых женщин с менопаузальными расстройствами в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после начала менопаузы следует учитывать благоприятное влияние МГТ на ИБС и смертность от всех причин на фоне потенциально редкого повышения риска рака молочной железы, ВТЭ и инсульта (Уровень I).
- МГТ не одобрена только для проведения первичной или вторичной кардиопротекции (Уровень I).
- Эффекты МГТ на риск ИБС могут различаться в зависимости от времени старта, возраста последней менструации (Уровень I).
- Начало МГТ у женщин в постменопаузе уменьшает или не влияет на прогрессирование субклинического атеросклероза и процесс кальцификации коронарных артерий (Уровень I).
- Снижение риска ИБС наблюдается при начале МГТ в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после наступления менопаузы (Уровень II).
- Начало МГТ в возрасте > 60 лет или через 10–20 лет после менопаузы сопровождается высоким абсолютным риском ИБС, ВТЭ и инсульта (Уровень I).
- У женщин с ПНЯ своевременное начало МГТ сопровождается снижением риска остеопороза, ССЗ, когнитивных нарушений, деменции и показателя общей смертности (Уровень II).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перименопаузальный переход является важной вехой в жизни женщин, влияние которого выходит далеко за рамки нарушения репродуктивной функции. Дефицит эстрогенов, связанный с возрастной деградацией яичников, начинается задолго до последней менструации. Первые клинические признаки дефицита эстрогенов (вазомоторные симптомы, дисфорические расстройства, нарушения сна) носят, как правило, обратимый характер. Именно в период начальных проявлений климактерических расстройств (или в позднюю фазу менопаузального перехода) эффективно проводить профилактику поздних необратимых последствий дефицита эстрогенов возраст-ассоциированной патологии (ССЗ, остеопороза, атеросклероза, когнитивных нарушений).



Поступила / Received 22.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023
Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

1. Arora S., Stouffer G., Kucharska-Newton A., Qamar A., Vaduganathan M., Pandey A. et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2019;139(8):1047–1056. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137>.
2. Peters S., Woodward M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart*. 2018;104(13):1069–1075. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312289>.
3. Golezar S., Tehrani F., Khazaei S., Ebadi A., Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22(4):403–411. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738>.
4. Turner R.J., Kerber J.J. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause*. 2017;24(9):1086–1097. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000895>.
5. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Балан В.Е. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. 85 с. Режим доступа: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.

Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Artyuk N.V., Ashrafyan L.A., Balan V.E. et al. *Menopause and menopausal condition in women: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 85 p. (In Russ.) Available at: <https://geropharm.ru/>

- uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf.
6. Юренева С.В., Якушевская О.В., Комедина В.И. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;(13):36–45. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html. Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Komedina V.I. Perimenopause is a golden time for the prevention of age – related diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;(13):36–45. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html.
 7. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S., Laven J.S., Fauser B.C., Chowdhury R. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2016;1:767–776. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415>.
 8. Zhu D., Chung H.-F., Dobson A.J., Pandeya N., Giles G.G., Bruinsma F. et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553–e564. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30155-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30155-0).
 9. Woods N.F., Mitchell E.S., Coslov N., Richardson M.K. Transitioning to the Menopausal Transition: A Scoping Review of Research on the Late Reproductive Stage in Reproductive Aging. *Menopause*. 2021;28(4): 447–466. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001707>.
 10. Grundy S.M., Stone J.N., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S. et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
 11. Zhu D., Chung H.F., Pandeya N., Dobson A.J., Hardy R., Kuh D. et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(3):235–246. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00490-w>.
 12. Cho L., Davis M., Elgendy I., Epps K., Lindley K.J., Mehta P.K. et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2602–2618. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.060>.
 13. El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L., Avis N.E., Brooks M.M., Thurston R.C. et al. The menopause transition and women's health at mid-life: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2019;26(10):1213–1227. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001424>.
 14. Honigberg M.C., Zekavat S.M., Aragam K., Finneran P., Klarin D., Bhatt D.L. et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA*. 2019;322(24):2411–2421. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19191>.
 15. Manson J.E., Allison M.A., Rossouw J.E., Carr J.J., Langer R.D., Hsia J. et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2591–2602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071513>.
 16. Hodis H.N., Mack W.J., Shoupe D., Azen S.P., Stanczyk F.Z., Hwang-Levine J. et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause*. 2015;22(4):391–401. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000343>.
 17. Sriprasert I., Hodis H.N., Bernick B., Mirkin S., Mack W.J. et al. Effects of estradiol dose and serum estradiol levels on metabolic measures in early and late postmenopausal women in the REPLENISH trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(8):1052–1058. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.8238>.
 18. Bild D.E., Bluemke D.A., Burke G.L., Detrano R., Diez Roux A.V., Folsom A.R. et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871–881. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf113>.
 19. Boardman H.M.P., Hartley L., Eisinga A., Main C., Roqué i Figuls M., Bonfill Cosp X. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD002229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>.
 20. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
 21. Марченко Л.А., Табеева Г.И., Габидуллаева З.Г. Индивидуальный подход при назначении ЗГТ у больных с преждевременной недостаточностью яичников с учетом андрогенного статуса. *Эффективная фармакотерапия*. 2009;(3):4–6. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/1e4/1e4d7202e6b43b5c0be1eb85403b667a.pdf>.
 22. Marchenko L.A., Tabeeva G.I., Gabibullayeva Z.G. An individual approach to the appointment of HRT in patients with premature ovarian insufficiency, taking into account the androgenic status. *Effective Pharmacotherapy*. 2009;(3):4–6. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/1e4/1e4d7202e6b43b5c0be1eb85403b667a.pdf>.
 23. Lundberg G., Mehta L., Sanghani R., Patel H.N., Aggarwal N.R., Aggarwal N.T. et al. Heart centers for women. *Circulation*. 2018;138(11):1155–1165. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035351>.
 24. Young L., Cho L. Unique cardiovascular risk in women. *Heart*. 2019;105(21):1656–1660. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314268>.
 25. Malek A., Vladutiu C., Meyer M., Cushman M., Newman R., Lisabeth L.D. et al. The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Prev Med Rep*. 2019;15:100955. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100955>.
 26. Maffei S., Guiducci L., Cugusi L., Cadeddu C., Deidda M., Gallina S. et al. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk – new paradigms. *Int J Cardiol*. 2019;286:190–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.005>.
 27. El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., Hodis H.N., Johnson A.E., Langer R.D. et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506–e532. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>.
 28. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com