

## Эффективность и безопасность заместительной гормональной терапии у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе

О.Н. Порывкина<sup>1</sup>, Т.В. Адашева<sup>1</sup>, В.С. Задионченко<sup>1</sup>, М.А. Липатова<sup>2</sup>, А.Э. Пихлак<sup>1</sup>,  
О.И. Посошкова<sup>1</sup>, И.А. Логачева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава на базе ГКБ № 11; <sup>2</sup>Департамент здравоохранения г. Москвы. Москва, Россия

## Hormone replacement therapy effectiveness and safety in postmenopausal women with metabolic syndrome

O.N. Poryvkina<sup>1</sup>, T.V. Ardasheva<sup>1</sup>, V.S. Zadionchenko<sup>1</sup>, M.A. Lipatova<sup>2</sup>, A.E. Pikhlak<sup>1</sup>, O.I. Pososhkova<sup>1</sup>, I.A. Logacheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow State Medico-Stomatological University, City Clinical Hospital No. 11; <sup>2</sup>Moscow City Healthcare Department. Moscow, Russia

**Цель.** Сравнить эффекты заместительной гормональной (ЗГТ) и антигипертензивной терапии (АГТ) на метаболический профиль, инсулинорезистентность (ИР), состояние центральной гемодинамики у пациенток с метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе.

**Материал и методы.** Обследованы 46 пациенток с МС в постменопаузе. Пациентки I группы (n=30) в течение 6 мес. получали эстрадиол 1 мг/сут. + дроспиренон 2 мг/сут. (препарат Анжелик). Пациенткам II группы (n=16) назначали различные антигипертензивные препараты. До включения в исследование и через 6 мес. лечения определяли липидный профиль, гликемию и инсулинемию, индекс ИР НОМА-IR, композиционный состав тела, индекс Купермана в модификации Вихляевой Е.М., выполняли суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию.

**Результаты.** У пациенток I группы снизился индекс массы тела (ИМТ) с 30,9 кг/м<sup>2</sup> до 30,2 кг/м<sup>2</sup> (p=0,068); во II группе наблюдали увеличение ИМТ с 30,6 кг/м<sup>2</sup> до 31,3 кг/м<sup>2</sup> (p=0,003). В I группе показатель процентного содержания висцеральной жировой ткани соответствовал 40,6 % исходно и 42,2 % через 6 мес. терапии (p=0,002); во II группе до лечения количество висцеральной жировой ткани составило 41,0 %, после лечения – 42,2 % (p=0,018). Препарат Анжелик продемонстрировал хорошую антигипертензивную эффективность. Негативное влияние ЗГТ на метаболический профиль отсутствовало.

**Заключение.** Анжелик эффективен и безопасен у пациенток с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Отсутствовало негативное влияние препарата на метаболический профиль, ИР. За счет антиминералокортикоидного эффекта происходила коррекция параметров центральной гемодинамики и снижение АД.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, постменопауза, заместительная гормональная терапия, ожирение, инсулинорезистентность.

**Aim.** To compare the effects of hormone replacement therapy (HRT) and antihypertensive therapy (AHT) on metabolic profile, insulin resistance (IR) and central hemodynamics in postmenopausal women with metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** In total, 46 postmenopausal women with MS were examined. Group I (n=30) received estradiol (1 mg/day) and drospirenone (2 mg/day) for 6 months (Angeliq medication). Group II (n=16) received various antihypertensive medications. At baseline and after 6 months of the treatment, lipid profile, glycemia and insulinemia, IR index HOMA-IR, body composition, Kuperman index (modified by E.M. Vikhlyayeva) were assessed, 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and echocardiography were performed.

**Results.** In Group I, body mass index (BMI) reduced from 30,9 kg/m<sup>2</sup> to 30,2 kg/m<sup>2</sup> (p=0,068); in Group II, it increased from 30,6 kg/m<sup>2</sup> to 31,3 kg/m<sup>2</sup> (p=0,003). Visceral fat tissue percentage was 40,6 % at base-

line and 42,2 % after 6 months in Group I, comparing to 41,0 % and 42,2 %, respectively, in Group II ( $p=0,018$ ). Angeliq medication demonstrated good antihypertensive activity. In Group I, left ventricular myocardial mass index (LVMMI) significantly reduced from 116,1 g/m<sup>2</sup> to 110,8 g/m<sup>2</sup> ( $p<0,0001$ ); in Group II, it decreased from 116,4 g/m<sup>2</sup> to 112,7 g/m<sup>2</sup> only ( $p=0,062$ ). HRT did not affect metabolic profile.

**Conclusion.** Angeliq medication was effective and safe in women with high cardiovascular risk, with no adverse effect on metabolic profile or IR. Due to its anti-mineralocorticoid action, Angeliq improved central hemodynamics parameters and reduced BP.

**Key words:** Metabolic syndrome, post-menopause, hormone replacement therapy, obesity, insulin resistance.

Среди всех пациентов с артериальной гипертензией (АГ) практически половину составляют женщины в постменопаузе. К клиническим особенностям течения данной патологии у женщин в постменопаузе относятся: суточная нестабильность повышения артериального давления (АД); увеличение частоты патологических суточных профилей (СП) АД с выраженным снижением АД в ночные и быстрым повышением в утренние часы, что ассоциировано с высоким риском нарушений мозгового и коронарного кровообращения; кризовый характер заболевания с выраженной вегетативной окраской кризов; полиморфизм жалоб; большая частота астеноневротических проявлений; увеличение частоты развития осложнений АГ. Особенности течения АГ в постменопаузе ассоциированы в первую очередь с дефицитом эстрогенов [1,2].

Врачи не уделяют должного внимания оценке факторов риска и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациенток в постменопаузе. В 2007г в г. Севилья (Испания) состоялся совместный симпозиум Международного общества по менопаузе и Европейского кардиологического общества, на котором обсуждались вопросы тактики ведения пациенток в постменопаузе и оценки риска ССЗ. Одной из наиболее обсуждаемых проблем стало использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в качестве первичной и вторичной профилактики ССЗ [3].

В настоящее время принято выделять “окно терапевтических воздействий ЗГТ” с целью получения максимального профилактического и лечебного эффекта. Это “окно” открывается в пременопаузе при дебюте климактерического синдрома (КС). Согласно клиническим и лабораторным данным, в относительно здоровых артериях рецепторы к эстрогенам обнаруживают в течение нескольких лет после менопаузы, что обеспечивает благоприятный ответ на экзогенно вводимые эстрогены. “Терапевтическое окно” закрывается в среднем через 7–10 лет с момента наступления менопаузы, когда происходит перестройка организма и резко уменьшается число гормональных рецепторов в сосудистой системе. Поэтому использование ЗГТ для профилактики ССЗ не целесообразно у пациенток старшей возрастной группы, когда уже сформи-

ровались атеросклеротические бляшки, развился остеопороз [3–5].

Рандомизированные, клинические исследования до настоящего времени не позволяют ответить на вопрос об эффективности терапии современными эстрогенами или комбинированными препаратами эстроген-прогестинами в перименопаузе для первичной профилактики ССЗ. К сожалению, выполнение крупных клинических исследований по применению ЗГТ в качестве первичной профилактики ССЗ является неосуществимой задачей. Причинами этому служат большая ожидаемая стоимость и продолжительность исследований, низкая приверженность пациенток приему этого вида препаратов, возможная модификация режимов терапии и дозировок лекарств в процессе наблюдения. Имеющиеся к настоящему времени результаты рандомизированных исследований не позволяют уверенно прогнозировать эффективность ЗГТ, начатой в перименопаузальном периоде [6,7]. Исполнительный комитет Международного общества по Менопаузе (IMS) рекомендует продолжение общепринятой практики, включающей применение комбинированных препаратов (эстрогены + прогестин), или чистых эстрогенов у женщин после гистерэктомии для купирования вазомоторных и урогенитальных нарушений, предупреждения остеопенических процессов и профилактики переломов, а также атрофических процессов соединительной ткани и эпителия. Прогнозируемая клиническая эффективность для предотвращения ССЗ и заболеваний центральной нервной системы считается вполне вероятной, но все же требует подтверждения. Открытым остается вопрос о назначении ЗГТ пациенткам с высоким сердечно-сосудистым риском. Таким образом, хотелось бы подчеркнуть, что назначение ЗГТ является прерогативой врача-гинеколога, и профилактика сосудистых катастроф не является главной целью данного вида медикаментозного воздействия [8,9].

В соответствии с современными европейскими и отечественными рекомендациями по АГ (ESH/ECH 2007, ВНОК 2008), метаболический синдром (МС) впервые выделен как особое состояние, и пациенты, страдающие АГ с МС, отнесены в группу высокого и очень высокого риска наряду с боль-

Таблица 1

Динамика показателей липидного профиля на фоне ЗГТ и АГТ

Показатели	Стандартная АГТ (n=16)			Анжелик (n=30)		
	До лечения	После лечения	Δ%	До лечения	После лечения	Δ%
ОХС, моль/л	6,3 [5,9;6,8]	6,3 [6,2;6,9] **	+3,2	6,3 [5,7;6,5]	6,25 [5,8;6,4]	-2,26
ХС ЛНП, моль/л	4,4 [3,7;4,5]	4,3 [4,0;4,6]	+2,7	3,9 [3,4;4,4]	3,9 [3,4;4,4]	+2,0
ХС ЛВП, моль/л	1,5 [1,4;1,6]	1,6 [1,4;1,6]	0	1,6 [1,5;1,6]	1,6 [1,5;1,7]	+3,1
ТГ, моль/л	1,9 [1,8;2,0]	1,8 [1,8;2,0]	0	1,8 [1,7;1,9]	1,7 [1,5;1,9]	-6,3

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме (k25; k75); для расчета различий до и после лечения использован критерий Вилкоксона; \* p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001; Δ% – изменение показателя.

ными, страдающими сахарным диабетом (СД), ССЗ или почечными заболеваниями. При подборе лекарственных препаратов при МС следует учитывать метаболические эффекты используемых вмешательств: влияние на липидный спектр, инсулинорезистентность (ИР), уровень глюкозы, висцеральное ожирение (ВО) [10,11].

Для оценки эффективности и безопасности ЗГТ у больных с МС в постменопаузе в клинике было проведено местное, открытое, сравнительное исследование. Цель данного исследования – изучение эффектов ЗГТ комбинацией препаратов эстрадиол 1 мг/сут. + дроспиренон 2 мг/сут. (Анжелик, Байер Шеринг Фарма АГ, Германия) и стандартной антигипертензивной терапии (АГТ) на метаболический профиль, ИР, состояние центральной гемодинамики у пациенток с метаболическими нарушениями и АГ с I-II степенями (ст.) повышения АД в постменопаузе.

### Материал и методы

Обследованы 46 пациенток с МС в постменопаузе. Средний возраст составил 54,0 [52,5;57,0] года. Больные путем простой фиксированной рандомизации были разделены на 2 группы. Пациентки I группы (n=30) получали в течение 6 месяцев (мес.) Анжелик (эстрадиол 1 мг/сут., дроспиренон 2 мг/сут.). Дроспиренон – новый прогестаген, используемым для ЗГТ. По фармакологическому профилю дроспиренон близок по структуре к спиронолактону, обладает антиандрогенным и антиминералокортикоидными эффектами и не имеет эстрогенной и глюкокортикоидной активности. Антигипертензивный эффект Анжелика в группе женщин в постменопаузе с АГ I-II ст. был продемонстрирован в предыдущих исследованиях, что позволило не назначать дополнительную АГТ в I группе [12,13]. Исследуемый препарат с учетом общепринятых показаний назначал врач гинеколог-эндокринолог для лечения климактерического синдрома (КС). Пациентки II группы (n=16) получали различные антигипертензивные препараты, назначенные амбулаторно: диуретик индапамид, β-адреноблокаторы бисопролол и метопролола тартрат, антагонист кальция амлодипин. У всех пациенток исходно и через 6 мес. лечения изучали липидный профиль, выполняли оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением уровня базальной гликемии и через 2 часа после нагрузки глюкозой, оценивали инсулинемию, индекс ИР НОМА-IR, проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию с общим и регионарным анализами компози-

ционного состава тела по стандартным зонам, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, определяли индекс Купермана (ИК) в модификации Е.М.Вихляевой.

**Критерии включения:** ранняя естественная постменопауза, МС (критерии IDF 2005); центральное (абдоминальное) ожирение – окружность талии > 80 см для женщин европеоидной расы, в сочетании как минимум с 2 из следующих 4 факторов: повышение концентрации триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) < 1,29 ммоль/л, повышение АД – систолического (САД) > 135 мм рт.ст. или диастолического (ДАД) > 80 мм рт.ст. или АГТ, глюкозы венозной плазмы натощак > 5,6 ммоль/л; при гликемии натощак > 5,6 ммоль/л целесообразно проведение ОГТТ.

**Критерии исключения:** АГ III ст.; симптоматические АГ; ишемическая болезнь сердца (ИБС); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; СД I и II типов; сопутствующие заболевания, требующие дополнительной терапии и затрудняющие оценку эффективности и переносимости препарата; повышенная чувствительность к эстрадиолу и дроспиренону; курение; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы, эстроген-зависимого предракового заболевания или эстроген-зависимой злокачественной опухоли; тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе; кровотечения из половых путей неясной этиологии; беременность и лактация; выраженная гипертриглицеридемия.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ SPSS 15.0. Описательная статистика представлена в виде медианы, 25 и 75 квартиля – Ме [k25; k75]. Для расчета различий на фоне лечения использован критерий Вилкоксона.

### Результаты и обсуждение

В процессе лечения клинически и статистически значимые изменения веса пациенток и индекса массы тела (ИМТ) отсутствовали. В I группе вес пациенток до лечения составлял 79,5 [73,2; 83,7] кг, а после полугодовой терапии – 79,0 [77,0; 83,0] кг (p=0,060). Во II группе (АГТ) ИМТ пациенток значительно увеличилась с 83,0 [79,0;87,0] кг до 86,0 [81,0;89,5] кг после лечения (p=0,030). ИМТ у пациенток I группы незначительно снизился с 30,9 [29,4;31,3] кг/м<sup>2</sup> до 30,2 [29,2;31,1] кг/м<sup>2</sup> (p=0,068), а у обследуемых II группы увеличился с 30,6 [28,9;31,1] кг/м<sup>2</sup> до 31,3 [30,5;33,1] кг/м<sup>2</sup> (p=0,003). Позитивное влияние

Изменение показателей углеводного обмена и индекса ИР на фоне ЗГТ и АГТ

Показатели	Стандартная АГТ (n=16)			Анжелик (n=30)		
	До лечения	После лечения	Δ%	До лечения	После лечения	Δ%
Гликемия натощак, ммоль/л	5,3 [5,0;5,9]	5,5 [5,4;5,7]	-3,3	5,4 [4,6;6,0]	5,4 [4,9;5,8]	-0,8
Гликемия через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	8,2 [5,8;8,7]	8,6 [8,0;10,3]	+18,4	7,0 [6,2;8,1]	7,4 [6,7;8,5]	+3,4
Инсулинемия натощак, мкЕд/мл	12,0 [9,4;14,0]	21,0 [12,7;22,0]*	+57,1	10,8 [8,1;13,1]	10,3 [8,9;12,6]	-3,1
Инсулинемия через 2 часа после нагрузки, мкЕд/мл	29,0 [19,6;40,7]	60,0 [46,0;67,2]**	+65,1	46,9 [31,7;68,9]	62,5 [47,9;84,4]**	+16,8
НОМА-IR	2,8 [2,5;2,9]	3,0 [2,9;3,9]	+17,5	2,5 [2,2;3,2]	2,8 [2,2;3,1]	-0,3

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме (k25; k75); для расчета различий до и после лечения использован критерий Вилкоксона; \* p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001; Δ% – изменение показателя.

Анжелика на МТ связано с антиминералокортикоидным и, как следствие, препятствующим задержке жидкости действием дроспиренона [14]. В настоящее время получены убедительные данные, что ЗГТ с включением прогестагена, обладающего антиминералокортикоидными свойствами, может представлять дополнительные возможности для предупреждения развития ожирения [15]. В исследовании, проведенном на популяции здоровых женщин, показано, что применение ЗГТ (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг) в течение 6 мес. снижало количество висцеральной жировой ткани на 0,74 [1,25;0,24] кг (p<0,05) по данным рентгеновской абсорбциометрии [16]. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании наблюдалась группа практически здоровых женщин. Однако при анализе данных настоящего исследования было отмечено, что процент висцеральной жировой ткани в области живота увеличился у пациенток обеих групп. Обращает на себя внимание, что исследуемая когорта женщин относится к группе высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) и существенно отличается от здоровых лиц. В группе пациенток с ЗГТ этот показатель соответствовал 40,6 % [39,3;42,2] до лечения и 42,2 % [40,5;43,5] через 6 мес. терапии (p=0,002). В группе стандартной АГТ до лечения количество висцеральной жировой ткани соответствовало 41,0 % [39,0;43,2], а после лечения – 42,2 % [40,7;44,1] (p=0,018). Такие изменения связывали с естественным течением постменопаузы, прогрессирующим ИР и менопаузальным МС.

Естественное течение менопаузы при отсутствии вмешательств, направленных на коррекцию ИР, неизбежно усугубляет метаболические расстройства и увеличивает количество висцеральной жировой ткани. Не исключено, что ЗГТ (эстрогены и прогестины) имеет профилактическое воздействие лишь у здоровых женщин. Невозможно экстраполировать данные, полученные на популяции здоровых женщин, на пациентов с высоким ССР. Вероятно, у пациенток с уже развившимся МС изолированная ЗГТ недостаточна для влияния на процессы адипогенеза. Необходимы дальнейшие исследования в этой области. Несмотря

на исходные, рекомендуемые мероприятия по модификации образа жизни, большинство пациенток не поменяли пищевое поведение и двигательную активность. Данный фактор в значительной степени способствует увеличению количества жировой ткани в области живота.

Полученные данные свидетельствуют о безопасности применения Анжелика у пациенток с МС, демонстрируют сложность ведения больных с МС и необходимость применения комплексных вмешательств: модификация образа жизни, коррекция ИР.

По данным СМАД в обеих группах удалось адекватно снизить АД. Все пациентки в I и II группах достигли целевых уровней АД; в I группе среднесуточное САД снизилось со 132,0 [125,0; 138,0] мм рт.ст. до 118,0 [108,0; 122,0] мм рт.ст. (p<0,0001). В группе АГТ этот показатель снизился со 132,0 [126,0; 143,0] мм рт.ст. до 118,0 [112,0; 121,0] мм рт.ст. (p=0,005). Среднесуточное ДАД на фоне терапии также достигло нормальных значений в обеих исследуемых группах. В I группе до лечения значение ДАД соответствовало 79 [76;86] мм рт.ст., после терапии – 71 [67;77] мм рт.ст. (p<0,0001). Во II группе до лечения ДАД соответствовало 84 [79;91] мм рт.ст., после терапии – 72 [64;76] мм рт.ст. (p=0,005). В обеих изучаемых группах наблюдали нормализацию суточного индекса (СИ), снижение нагрузки давлением (ИВ) и вариабельности (Var) АД за сутки. В группе ЗГТ не потребовалось дополнительного назначения АГТ. Было установлено, что у пациенток с МС и АГ I-II ст. в постменопаузе возможно использование препарата Анжелик в качестве монотерапии с антигипертензивной целью.

Для изучения влияния ЗГТ на степень гипертрофии миокарда ЛЖ определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). У пациенток I группы отмечено достоверное снижение ИММЛЖ со 116,1 [101,4;127,1] г/м<sup>2</sup> до 110,8 [95,8;125,6] г/м<sup>2</sup> (p<0,0001). У больных II группы имела место лишь тенденция к редукции ИММЛЖ со 116,4 [112,3;123,8] г/м<sup>2</sup> до 112,7 [111,6;114,2] г/м<sup>2</sup> (p=0,062). Таким образом, установлен не только антигипертензивный эффект, но и органопр-

тективные свойства препарата Анжелик, что важно с точки зрения уменьшения ССР. Этот эффект объясняется антиминералокортикоидным воздействием препарата с влиянием на ремоделирование ЛЖ, в частности на развитие фибротических процессов в миокарде [17]. Данный факт крайне важен, т. к. у пациентов с МС имеется высокий уровень органических повреждений, в т.ч. ЛЖ [18].

Для оценки степени тяжести КС использовали ИК в модификации Вихляевой Е.М., которая предложила к легкой степени относить < 10 приливов в сутки, к средней – 10–20, к тяжелой >20 в сутки. В I группе отмечено уменьшение количества приливов в сутки, улучшение соматического и психологического состояния пациенток. До лечения ИК в I группе соответствовал 17 [14; 21], а через 6 мес. лечения – 8 [3; 10] ( $p=0,002$ ). Во II группе (АГТ) ИК соответствовал 17 [14; 20], а через 6 мес. лечения – 20 [16; 23] ( $p=0,003$ ). Улучшения качества жизни (КЖ) пациентки не отмечали.

При анализе показателей липидного профиля значимых изменений в группе ЗГТ получено не было (таблица 1). Доказано, что конъюгированные эстрогены способствуют увеличению концентрации ТГ в крови, а прогестагены с антиминералокортикоидной активностью способствуют их снижению [19]. В настоящей работе уровень ТГ незначительно снижился к 6 мес. ЗГТ (-6,3 %), что свидетельствует о положительном эффекте дроспиренона на липидный профиль. При сравнении с группой стандартной АГТ обращает на себя внимание тенденция к снижению уровня общего холестерина (ОХС) и росту антиатерогенной фракции ХС ЛВП. В группе АГТ динамика ХС ЛВП и ТГ не зарегистрирована, наблюдалось статистически значимое повышение ОХС ( $p<0,001$ ) и незначительный рост ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП). В результате дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе развивается относительная гиперандрогения, потенцирующая гиперхолестеринемия, ИР и, как следствие, формирование МС [20]. Антиандрогенный эффект дроспиренона является исключительно положительным моментом для ЗГТ. Положительное влияние Анжелика на липидный профиль у пациенток с метаболическими нарушениями позволяет широко использовать препарат в этой клинической группе.

В исследованиях на здоровой популяции женщин было показано, что Анжелик не нарушает толерантность к глюкозе [21]. Особый интерес представляет изучение влияния ЗГТ на параметры углеводного обмена и ИР у больных с МС. Впервые была проведена оценка эффектов данного препарата у пациенток высокого ССР с нарушениями

углеводного обмена. Значение уровня инсулина в плазме натощак > 20,5 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия (ГИ). Показатель инсулинемии после нагрузки глюкозой >28,5 мкЕд/мл свидетельствует о ГИ. Предложенный в 1985г Matthews D. показатель НОМА-IR нашел широкое применение в клинике. Для определения ИР с помощью этой формулы необходимо определить концентрацию инсулина в мкЕд/мл и глюкозы в ммоль/л, затем вычислить показатель НОМА-IR по формуле: (глюкоза натощак • инсулин натощак) / 22,5. Значение >2,27 указывает на наличие ИО.

В настоящем исследовании проведен полный комплекс изучения нарушений углеводного обмена с оценкой вышеописанных параметров. При анализе результатов в группе ЗГТ отмечена тенденция к уменьшению базальной гликемии и инсулинемии на 0,8 % и 3,1 % соответственно. В группе стандартной АГТ также незначительно снижалась гликемия натощак, но наблюдался статистически значимый рост показателя базального инсулина на 57,1 % ( $p<0,001$ ). На фоне ЗГТ повышение уровней глюкозы и инсулина через 2 ч после нагрузки было менее выражено, чем в группе АГТ: глюкоза – 3,4 % и 18,4 %, инсулин – 16,8 % ( $p<0,001$ ) и 65,1 % ( $p<0,001$ ) в I и II группах, соответственно. Динамика показателя НОМА-IR на фоне терапии препаратом Анжелик отсутствовала. В группе стандартной АГТ НОМА-IR достоверно увеличился на 17,5 % (таблица 2).

Анализ динамики вышеописанных параметров в обеих исследуемых группах позволяет сделать заключение об отсутствии отрицательного влияния терапии препаратом Анжелик на показатели углеводного обмена и ИР, а также о наличии положительной тенденции в динамике изучаемых показателей в сравнении с группой стандартной АГТ.

## Заключение

Таким образом, установлена безопасность применения препарата Анжелик у пациенток с высоким риском ССО. Препарат продемонстрировал метаболическую нейтральность при наличии исходно выраженных изменений липидного и углеводного обменов и тенденцию к улучшению показателей липидного профиля. Использование Анжелик у пациенток с МС и АГ позволило избежать дополнительного назначения антигипертензивных препаратов из-за значительного снижения АД и коррекции показателей СМАД; показано кардиопротективное действие препарата. Доказано отсутствие действия препарата Анжелик на ИМТ. Увеличение количества жировой ткани связано с прогрессированием метаболических нарушений у пациенток с высоким риском ССО и сравнимо с группой стандартной АГТ.

## Литература

1. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Cons med* 2002; экстравыпуск: 7–10.
2. Harrison-Bernard LM, Raji L. Postmenopausal hypertension. *Hypertens Rep* 2000; 2(2): 202–7.
3. Материалы экспертной рабочей группы по менопаузе. Recommendation on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2004; 7: 8–11.
4. MacLennan AH и Sturdee DW. Долговременные исследования кардиопротективного влияния ЗГТ – так ли это хорошо, как представляется? *Климактерий* 2007; 3: 8–12.
5. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363–6.
6. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
7. The Writing Group for the PEPI trial. Effect of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in post-menopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
8. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61: 166–71.
9. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716–27.
10. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Москва 2008; 20–56.
12. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, et al. Additive effect of drospirenone/17 $\beta$ -estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens* 2002; 15: 816–22.
13. Charles T, Stier N. Aldosterone and Aldosterone Antagonism in Cardiovascular Disease. *Heart Dis* 2003; 5: 102–18.
14. Rübig A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and anti-androgenic properties. *Climacteric* 2003; 6(Suppl 3): 49–54.
15. Carpio M. Potential role of progesterones in the control of adipose tissue and salt sensitivity via interaction with mineralocorticoid receptor. *Climacteric* 2008; 11: 258–64.
16. Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17  $\beta$ -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Internal Med* 2005; 258: 544–53.
17. Рябшьева В.Ю. Гормональная коррекция нарушений сердечно-сосудистой системы у пациенток с хирургической менопаузой. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2007; 15(24).
18. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; 47: 881–6.
19. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему; *Cons med* 2002; экстравыпуск: 3–6.
20. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body fat distribution and risk non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 614–9.
21. White WB, Pitt B, Preston R, Hanes V. Drospirenone with estradiol lowers blood pressure in postmenopausal women with systolic hypertension [abstract]. Proceedings of the 52nd annual meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists; May 2004; Philadelphia, PA.

Поступила 24/12–2008