

Терапевтические аспекты применения заместительной гормональной терапии у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе — взгляд кардиолога

Т.В. Адашева^{1*}, В.С. Задионченко¹, О.Н. Порывкина², О.Ю. Демичева², Т.М. Терехова¹, М.А. Миронова¹

¹ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава; ²ГКБ № 11 Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Therapeutic aspects of hormone replacement therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome: cardiologist's opinion

T.V. Adasheva^{1*}, V.S. Zadionchenko¹, O.N. Poryvkina², O.Yu. Demicheva², T.M. Terekhova¹, M.A. Mironova¹

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

Цель. Изучить влияние заместительной гормональной терапии на метаболический профиль, инсулино-резистентность (ИР), состояние центральной и периферической гемодинамики, эндотелиальную функцию и активность антиокислительных систем у пациенток с метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы 30 пациенток с МС в постменопаузе. Пациентки получали в течение 6 мес. препарат Анжелик (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг). До включения в исследование и через 6 мес. терапии оценивали липидный профиль, гликемию и инсулинемию натощак и через 2 ч после нагрузки, индекс ИР НОМА-IR, композиционный состав тела с целью определения процента висцеральной жировой ткани (ВЖТ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию, состояние микроциркуляции (МЦ), маркеры дисфункции эндотелия и окислительного стресса.

Результаты. Отмечалось снижение индекса массы тела (ИМТ) с 30,9 кг/м² до 30,2 кг/м² (p=0,068). Показатель процентного содержания ВЖТ соответствовал 40,6% до лечения и 42,2% через 6 мес. терапии (p=0,002). Эти изменения связаны с естественным течением постменопаузы и прогрессированием ИР и менопаузального МС. По данным СМАД удалось адекватно снизить АД. Все пациентки достигли целевых цифр. Отмечалось достоверное снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) со 116,1 до 110,8 (p<0,0001); улучшение параметров диастолической функции ЛЖ; происходила коррекция патологических типов МЦ, максимальная положительная динамика была показана для спастического типа МЦ. На фоне терапии был отмечен рост активности супероксиддисмутазы на 5,0% (p=0,034), что подтверждает антиокислительные эффекты препарата.

Заключение. Применение препарата Анжелик эффективно и безопасно у пациенток высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Отсутствовало негативное влияние на метаболический профиль, ИР. На фоне терапии происходила коррекция параметров МЦ и снижение АД. Продемонстрированы кардиопротективные и антиокислительные эффекты препарата.

Ключевые слова: метаболический синдром, постменопауза, заместительная гормональная терапия.

Aim. To study the effects of hormone replacement therapy (HRT) on metabolic profile, insulin resistance (IR), central and peripheral hemodynamics, endothelial function and antioxidant activity in postmenopausal women with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included 30 postmenopausal women with MS, receiving Angeliq medication

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: adashtv@mail.ru

[¹Адашева Т.В. (*контактное лицо) — профессор кафедры терапии и семейной медицины, ¹Задионченко В.С. — заведующий кафедрой, ²Порывкина О.Н. — врач, ²Демичева О.Ю. — врач-эндокринолог, ¹Терехова Т.М. — ассистент кафедры, ¹Миронова М.А. — ассистент кафедры].

(estradiol 1 mg, drospirenone 2 mg) for 6 months. At baseline and 6 months after the start of the treatment, fasting and two-hour postprandial levels of lipids, glucose, and insulin were measured. The other parameters included HOMA-IR index, body composition and visceral fat percentage, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography, microcirculation (MC) parameters, endothelial dysfunction and oxidative stress markers.

Results. Mean body mass index (BMI) decreased from 30,9 kg/m² to 30,2 kg/m² (p=0,068), while mean visceral fat percentage changed from 40,6% at baseline to 42,2% after 6 months (p=0,002). These changes were explained by natural menopause course, as well as progressing IR and menopausal MS. BP levels were effectively reduced, according to the 24-hour BPM data; all participants achieved target BP levels. Left ventricular (LV) myocardial mass index significantly decreased from 116,1 to 110,8 (p<0,0001); LV diastolic function had improved. The treatment was associated with the correction in pathological MC types; the maximal improvement was observed for spastic MC type. Superoxide dismutase activity increased by 5,0% (p=0,034), which points to antioxidant effects of the medication.

Conclusion. Angeliq therapy was effective and safe in female patients with high cardiovascular risk. No negative effects on metabolic profile or IR were observed. The therapy was associated with MC improvement and BP reduction. The medication demonstrated cardioprotective and antioxidant activity.

Key words: Metabolic syndrome, postmenopause, hormone replacement therapy.

В соответствии с современными европейскими и национальными рекомендациями по ведению артериальной гипертензии (АГ) (ESH/ECH 2007, ВНОК 2008), метаболический синдром (МС) впервые выделен как состояние высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска (КВР) [1,2]. Наличие МС значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО): риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышается в 3-4 раза, смертность от ИБС в 2,5-3 раза [3]. Эксперты отмечают 3-6-кратное увеличение риска сахарного диабета (СД) и большой риск новых случаев АГ у больных с МС [4,5].

МС ассоциирован с субклиническим поражением органов-мишеней: микроальбуминурией, снижением гломерулярной фильтрации [6,7]; повышением жесткости артериальной стенки [8]; диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [9]; увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии [10]. Высокая степень органических нарушений у пациентов с МС имеет место даже при отсутствии АГ как компонента МС. МС также тесно связан с повышением маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, которые могут участвовать в атерогенезе и тем самым увеличивать КВР [11].

В настоящее время остаются открытыми вопросы оптимизации фармакотерапии у пациентов с МС. При подборе лекарственных препаратов следует учитывать метаболические эффекты применяемых вмешательств: влияние на липидный спектр (ЛС), инсулинорезистентность (ИР), гликемию, висцеральное ожирение.

В отечественных и национальных рекомендациях по АГ в качестве препаратов выбора для коррекции АГ (ESH/ECH 2007, ВНОК 2008) у больных с МС позиционируются средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС): ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты АТ₁-рецепторов, и антагонисты кальция из-за наличия выраженных плеiotропных метаболических, антиокислительных и эндотелий-регулирующих

свойств [1,2]. Особую клиническую группу составляют пациентки с МС в постменопаузе. Дебатируются вопросы эффективности и безопасности применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у пациенток с высоким КВР.

В последнее время актуально изучение влияния женских половых гормонов на метаболический профиль, состояние эндотелиальной функции, микроциркуляцию (МЦ). При приеме в постменопаузе конъюгированных эстрогенов, 17β-эстрадиола или эстрадиола валерата происходит снижение общего холестерина (ОХС), главным образом за счет уменьшения фракции липопротеидов низкой плотности (ЛНП), а также повышение уровня антиатерогенной фракции ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Однако одновременно увеличивается синтез триглицеридов (ТГ), следствием чего становится перенос эфиров ХС к богатым ТГ липопротеидам и снижение протективного действия эстрогенов [12,13]. Влияние эндогенных половых гормонов на углеводный обмен в основном реализуется через инсулин, который, прямо или косвенно, влияет на биосинтез стероидов в яичниках и надпочечниках, а также на биологическую активность эстрогенов и андрогенов. Эндогенные и экзогенные половые гормоны изменяют чувствительность периферических тканей к инсулину. Данный факт ошибочно может трактоваться как аргумент о положительном влиянии эстрогенов на углеводный обмен. Показана позитивная взаимосвязь между биодоступным эстрадиолом, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и ИР у женщин в поздней постменопаузе [14]. Но до настоящего момента вопрос о взаимосвязи эстрогенов и ИР остается открытым и требует дальнейшего углубленного изучения.

В последние годы было проведено несколько исследований по изучению комбинированного препарата Анжелик (Байер Шеринг Фарма АГ, Германия) – эстрадиол/дроспиренон, на метаболический профиль. Дроспиренон – новый прогестаген, используе-

мый для ЗГТ. По структуре дроспиренон близок к спиронолактону, обладает антиандрогенным и антиминералокортикоидными эффектами и не имеет эстрогенной, андрогенной и глюкокортикоидной активности. Доказаны положительные эффекты изучаемого препарата на параметры липидного и углеводного обмена [15,16]. Подтверждена его хорошая антигипертензивная эффективность [17,18]. Однако эти данные получены на популяции практически здоровых женщин, а вопрос о возможности применения современных препаратов ЗГТ в группе высокого КВР остается открытым.

Для оценки эффективности и безопасности ЗГТ у пациенток с МС в постменопаузе было проведено местное, открытое исследование.

Цель этого исследования — изучение эффектов ЗГТ препаратом Анжелик (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг) на метаболический профиль, ИР, состояние центральной и периферической гемодинамики, эндотелиальную дисфункцию и активность антиоксидантных систем (АОС) у пациенток с МС в постменопаузе.

Материал и методы

Обследованы 30 пациенток с МС в постменопаузе; средний возраст составил 54,0 [52,5;57,0] года; продолжительность постменопаузы — 3,1 [1,8;5,0] года. У всех пациенток была диагностирована АГ с I-II степенью (ст.) повышения артериального давления (АД). Большинство пациенток до начала исследования не получали регулярной антигипертензивной и липид-снижающей терапии. После 2-недельного отмывочного периода с отменой антигипертензивных препаратов всем обследуемым был назначен препарат Анжелик один раз в сутки (сут.). Назначение препарата с учетом общепринятых показаний проводилось врачом гинекологом-эндокринологом для лечения климактерического синдрома (КС). Всем женщинам исходно и через 6 мес. лечения определялись ЛС, оральные глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с оценкой уровня базальной и постпрандиальной гликемии, инсулинемии, определение индекса ИР (НОМА-IR), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с общим и регионарным анализом композиционного состава тела по стандартным зонам, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография, исследование МЦ, маркеров дисфункции эндотелия и окислительного стресса (ОС), определение индекса Купермана (ИК) в модификации Вихляевой Е.М.

Критерии включения: ранняя естественная постменопауза, МС (критерии IDF 2005): центральное (абдоминальное) ожирение — окружность талии (ОТ) > 80 см для женщин европеоидной расы; сочетание как минимум 2 из следующих 4 факторов — повышение ТГ > 1,7 ммоль/л, снижение ЛВП < 1,29 ммоль/л, повышение АД: систолическое АД (САД) > 135 мм рт.ст. или диастолическое АД (ДАД) > 80 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия; повышение глюкозы венозной плазмы натощак > 5,6 ммоль/л (при гликемии натощак > 5,6 ммоль/л необходимо проведение ОГТТ).

Критерии исключения: АГ III ст. (АД > 180/110 мм рт.ст.), симптоматические АГ, ИБС, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, СД 1 и 2 типа, сопутствующие заболевания, требующие дополнительной терапии и затруд-

няющие оценку эффективности и переносимости препарата, тяжелые заболевания печени, креатинин сыворотки крови ≥ 200 мкмоль/л, калий сыворотки крови > 5,0 ммоль/л, повышенная чувствительность к эстрадиолу и дроспиренону, курение, подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы, подтвержденный или предполагаемый диагноз эстрогенозависимого предракового заболевания или эстрогенозависимой злокачественной опухоли, венозные и артериальные тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе, кровотечения из половых путей неясной этиологии, беременность и лактация, выраженная гипертриглицеридемия (> 5 ммоль/л).

При статистическом анализе использовали пакет программ SPSS 13.0. Описательная статистика представлена в виде медианы, 25 и 75 квартиля — Me [k25; k75]. Для расчета различий на фоне терапии использован критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В процессе лечения клинически и статистически значимых изменений веса пациенток и индекса массы тела (ИМТ) не отмечалось. Вес пациенток до лечения составлял 79,5 [73,2; 83,7] кг, а после полугодовой терапии достиг 79,0 [77,0; 83,0] кг ($p=0,060$). ИМТ незначительно снизился с 30,9 [29,4;31,3] кг/м² до 30,2 [29,2;31,1] кг/м² ($p=0,068$). При анализе данных, полученных при рентгеновской абсорбциометрии, было отмечено, что процент висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в области живота увеличился с 40,6% [39,3;42,2] до 42,2% [40,5;43,5] через 6 мес. терапии ($p=0,002$). Данные изменения связывали с естественным течением постменопаузы и прогрессированием ИР и менопаузального МС.

По данным СМАД в изучаемой группе удалось адекватно снизить АД. Все пациентки достигли целевых цифр. Среднесуточное САД снизилось со 132,0 [125,0; 138,0] мм рт.ст. до 118,0 [108,0; 122,0] мм рт.ст. ($p<0,0001$). Среднесуточное ДАД также достигло нормальных значений и снизилось с 79,1 [76,4;86,2] мм рт.ст. до 71,4 [67,2;77,1] мм рт.ст. ($p<0,0001$). Наблюдались нормализация суточного индекса (СИ), снижение нагрузки давлением (ИБ) и вариабельности (Var) АД за сут. (таблица 1). Полученные данные полностью согласуются с результатами выполненных ранее исследований, доказавших хороший антигипертензивный эффект препарата Анжелик у пациенток в менопаузе без МС [17].

При планировании исследования предполагалось присоединение дополнительной антигипертензивной терапии в случае отсутствия достижения целевых цифр АД к 4 нед. терапии препаратом. Однако назначение антигипертензивных препаратов не потребовалось. В результате проведенного исследования 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 оценки ст. тяжести КС использовался ИК в модификации Вихляевой Е.М. На фоне терапии

Динамика показателей СМАД

Показатели	эстрадиол/дроспиренон n=30		Δ%
	до лечения	после лечения	
срСАД мм рт.ст.	132,0[125,0;138,0]	118,0[108,0;122,0]***	-11,0
срДАД мм рт.ст.	79,1[76,4;86,2]	71,4[67,2;77,1]***	-10,3
СИ САД %	7,0[4,6;13,4]	13,6[10,5;13,6]***	+34,4
ВарСАД мм рт.ст.	15,1[13,1;17,9]	12,8[10,2;13,8]***	-22,8
ВарДАД мм рт.ст.	14,2[11,4;16,6]	11,2[10,4;12,5]**	-18,4
ИПСАД мм рт.ст.хч/сут.	66,7[34,5;84,0]	11,45[0;31,5]	-78,8
ИПДАД мм рт.ст.хч/сут.	59,7[12,5;80,1]	10,7[2,8;18,6]***	-76,0
ИВСАД %	45,0[21,7;55,2]	11,3[0;22,9]***	-70,9
ИВДАД %	28,8[13,9;40,7]	6,8[3,6;13,8]**	-66,7

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

отмечалось снижение количества приливов в сут., улучшение соматического и психологического состояния пациенток. До лечения ИК соответствовал 17 [14;21], а через 6 мес. лечения – 8 [3;10] (p=0,002).

Для изучения влияния терапии на степень гипертрофии миокарда ЛЖ определяли индекс массы миокарда (ИММЛЖ). У пациенток отмечалось снижение ИММЛЖ с 116,1 [101,4;127,1] г/м² до 110,8 [95,8;125,6] г/м² (p<0,0001). Также улучшились параметры диастолической функции ЛЖ: увеличение соотношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (VE/VA) на 13,5% (p=0,004), снижение времени падения фазы быстрого наполнения (Dte) на 19,2% (p=0,001) и снижение времени изоволюметрического наполнения (IVRT) на 8,9% (p=0,044) (таблица 2). Таким образом, установлен не только антигипертензивный эффект, но и кардиопротективные свойства препарата Анжелик, что важно с точки зрения уменьшения КВР. Этот эффект объясняется антиминералокортикоидным воздействием препарата с влиянием на ремоделирование ЛЖ, в частности на развитие фибротических процессов в миокарде [19]. Данный факт крайне важен, т. к. у пациентов с МС имеется высокий уровень органических повреждений, в т.ч. ЛЖ [8,9].

При анализе результатов лазерной доплерографической флоуметрии исходно имели место следующие гемодинамические типы микроциркуляции (ГТМ): у 15

пациенток – нормоциркуляторный, у 10 – спастический, у 5 – гиперемический ГТМ. В процессе терапии у 6 пациенток со спастическим и у 2 с гиперемическим типами наблюдалась динамика с переходом в нормоциркуляторный ГТМ. На фоне терапии у пациенток с гиперемическим ГТМ отмечено снижение показателя МЦ (ПМ) на 21% (p=0,134), рост нейрогенной активности капилляров на 35% (p=0,568) и миогенной активности более чем в 4 раза (p=0,062), увеличение резерва капиллярного кровотока (РКК) на 88% (p=0,332). Это свидетельствует о положительном эффекте препарата Анжелик на звенья МЦ русла (МЦР) – исследуемые показатели не достигли условной нормы, но значительно приблизились к целевым значениям. У пациенток со спастическим ГТМ также имелась тенденция к нормализации ПМ, нейрогенной и миогенной активности сосудов, нормализация РКК. У пациенток со спастическим ГТМ на 39% увеличился ПМ (p=0,250), нейрогенная активность капилляров уменьшилась на 13% (p=0,521), миогенная активность увеличилась на 29% (p=0,430) (таблица 3). Обнаруженные изменения явились клинически значимыми, однако статистической достоверности достигнуто не было из-за малой выборки женщин в каждой группе. В подгруппе пациенток с исходно нормоциркуляторным ГТМ существенная динамика отсутствовала.

Таким образом, ЗГТ способствовала коррекции исходно измененного ПМ, при этом динамика активных и пассивных механизмов регуляции МЦ при различных ГТМ была разнонаправленной. Особенностью такого вида лечения является возможность коррекции спастического компонента нарушения МЦ. Данный аспект может быть обусловлен различными механизмами: с одной стороны, вазопротективным действием антиальдостеронового компонента, с другой сосудорасширяющим эффектом эстрогенового компонента [18].

Для изучения функции эндотелия в изучаемой группе была выбрана система “NO-HSP70”. При исследовании концентрации уровня нитритов и нитратов в плазме крови было обнаружено, что у паци-

Таблица 2

Динамика морфофункциональных характеристик ЛЖ

Показатели	Эстрадиол/дроспиренон, n=30		Δ%
	до лечения	после лечения	
ММЛЖ, г	204,3[186,1;230,6]	172,6[166,2;209,3]***	-10,2
ИММЛЖ, г/м ²	116,1[101,4;127,1]	110,8[95,8;125,6]***	-2,1
VE/VA, ед	0,8[0,7;1,2]	0,9[0,8;1,2]**	+3,5
Dte, мсек	282[210;560]	277[180;360]**	-19,2
IVRT, мсек	228[93;257]	208[80;244]*	-8,9

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [k25; k75]. Для расчета различий до и после лечения использован критерий Вилкоксона. * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Таблица 3

Динамика показателей микроциркуляции

Показатели МЦ	Гиперемический ГТМ (n=5)		Спастический ГТМ (n=10)		Нормоциркуляторный ГТМ (n=15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ПМ, ед.	40,0 [38,5;41,3]	31,6 [28,4;34,2]	7,3 [6,9;8,5]	11,9 [9,9;14,6]	27,5 [25,7;33,2]	28,2 [20,6;32,5]
Нейрогенная активность δ/A_{LF}	6,7 [6,4;8,8]	10,4 [9,2;11,4]	57,5 [52,1;58,9]	50,5 [43,6;53,3]	15,8 [12,0;16,7]	13,5 [12,2;14,4]
Миогенная активность $A_{LF}/3 \text{ СКО} \times 100\%$	1,9 [1,7;2,2]	9,8 [8,4;11,2]	32,2 [26,7;33,6]	44,6 [39,6;45,2]	12,2 [9,9;13,6]	11,8 [10,0;12,6]
Сердечный ритм флуктуаций $A_{CF}/3 \text{ СКО} \times 100\%$	7,7 [7,1;8,3]	4,0 [3,4;6,0]	1,2[1,1;1,5]	1,4 [1,4;1,6]	2,0 [1,9;2,1]	2,0 [1,9;2,2]
Респираторный ритм флуктуаций $A_{HF}/3 \text{ СКО} \times 100\%$	7,1 [6,2;7,7]	5,0 [4,7;6,5]	1,4 [1,3;1,5]	1,4 [1,4;1,5]	2,6 [2,5;2,7]	2,6 [2,5;2,6]
ПШ, ед.	3,5 [3,3;3,7]	2,4 [1,1;3,0]	1,8 [1,8;2,0]	1,1 [1,0;1,2]	1,2 [1,1;1,2]	1,2 [1,1;1,2]
РКК при окклюзионной пробе,% $A_{LF}/A_{CF}+A_{HF} (\%)$	86,1 [82,8;89,4]	169,2 [147,9;190,3]	392,9 [379,6;394,3]	324,4 [313,5;335,1]	236,2 [214,6;245,2]	247,6 [238,7;251,4]

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [k25; k75]. Для расчета различий до и после лечения использован критерий Вилкоксона. * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; ПШ – показатель шунтирования.

енток имело место повышение данного маркера по сравнению с нормой и соответственно гиперпродукция оксида азота (NO) в организме (таблица 4). Повышение продукции NO имеет компенсаторное значение и ограничивает рост АД; умеренное повышение концентрации NO ведет к расслаблению гладкой мускулатуры сосудистой стенки и к активации внутриклеточных цитопротективных белков HSP70 [20-22]. Наличие тесных прямых и обратных взаимосвязей между универсальным регулятором физиологических функций – NO и белками внутриклеточной защитной системы HSP70 позволило объединить их в единую “NO-HSP70”-систему. NO-зависимая активация HSP70 составляет важный механизм антистрессовой защиты клеток. Уровень внутриклеточного содержания HSP70 является маркером повреждения клетки: чем больше повреждение клетки, тем выше уровень защитных HSP70 в лейкоцитах периферической крови. Следовательно, уровень стресс-белков HSP70 имеет прогностическое значение для течения АГ. У пациенток с МС в постменопаузе была выявлена гиперпродукция как базального, так и индуцибельного HSP70. На фоне терапии уровень нитритов и нитратов в плазме крови остался практически на прежнем уровне, увеличившись на 1,1% (p=0,722). Таким образом, сохранялась умеренная гиперпродукция NO, что имеет протективное значение. Уровни базального и индуцибельного белков

HSP70 снизились на 28,6% (p=0,023) и 20,9% (p=0,021), соответственно, при сохранении умеренной гиперпродукции этих защитных белков, что является благоприятным прогностическим признаком и, в свою очередь, позволяет положительно оценить результаты лечения. Это подтверждает возможность применения комбинированного препарата эстрадиол/дроспиренон у пациенток изучаемой группы. Восстановление функционального состояния эндотелия необходимо учитывать как дополнительный критерий эффективности применяемых вмешательств у женщин с МС в постменопаузе.

В основе патогенеза АГ лежат процессы эндотелиального повреждения, хронического воспаления и ОС. Одну из первых линий защиты клеток от агрессивного действия свободных радикалов обеспечивают антиокислительные ферменты – супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионзависимые пероксидазы, удаляющие органические перекиси [23,24]. Активность АОС напрямую зависит от выраженности воздействий, индуцирующих перекисное окисление липидов, что при чрезмерной активации факторов, стимулирующих его усиление, приводит к срыву физиологических защитных механизмов с дальнейшим повышением продукции биоокислителей. В настоящем исследовании функциональное состояние АОС было оценено по концентрации и активности СОД в эритроцитах.

Таблица 4

Динамика нитритов и нитратов, HSP70

Показатель	Нитриты и нитраты в плазме, норма – 9,76±0,8 мкм		HSP 70 баз, норма – 0 нг/мкг		HSP 70 инд, норма -0 нг/мкг	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
эстрадиол/дроспиренон, n=30	28,9 [23,4;33,3]	30,9 [25,7;33,2]	0,65 [0,41;0,82]	0,5 [0,32;0,7]**	0,78 [0,53;0,88]	0,63 [0,46;078]**

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [k25; k75]. Для расчета различий до и после лечения использован критерий Вилкоксона. * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Изменение показателей углеводного обмена и индекса ИР

Показатели	эстрадиол/дроспиренон n=30		Δ%
	до лечения	после лечения	
Гликемия натощак, ммоль/л	5,4[4,6;6,0]	5,4[4,9;5,8]	-0,8
Постпрандиальная гликемия, моль/л	7,0[6,2;8,1]	7,4[6,7;8,5]	+3,4
Инсулинемия натощак, мкЕд/мл	10,8[8,1;13,1]	10,3[8,9;12,6]	-3,1
Постпрандиальная инсулинемия, мкЕд/мл	46,9[31,7;68,9]	62,5[47,9;84,4]**	+16,8
НОМА-IR	2,5[2,2;3,2]	2,8[2,2;3,1]	-0,3

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

На фоне терапии был отмечен рост активности СОД на 5,0% (p=0,034), что подтверждает антиоксидательные эффекты используемого препарата.

Таким образом, у пациенток с МС в постменопаузе наблюдаются эндотелиальная дисфункция и нарушение баланса в системе окислитель/антиокислитель. Это свидетельствует о наличии клинически значимого сосудистого повреждения, которое играет важную роль в патогенезе МС и предопределяет высокий КВР. Препарат ЗГТ эстрадиол/дроспиренон оказывает позитивное влияние на показатели функции эндотелия и АОС.

При анализе параметров ЛС значимых изменений получено не было: ОХС снизился на 2,3%, ХС ЛНП и ХС ЛВП незначительно увеличились (2-3%). Доказано, что конъюгированные эстрогены способствуют увеличению концентрации ТГ в крови, а прогестагены с антиминералокортикоидной активностью способствуют их снижению [19]. В исследовании уровень ТГ статистически незначимо снижался к 6 мес. ЗГТ (6,3%), что свидетельствует о некотором положительном эффекте дроспиренона на ЛС.

В проведенных работах на здоровой популяции пациенток было показано, что Анжелик не способствует НТГ. Особый интерес представляет изучение влияния ЗГТ на параметры углеводного обмена и ИР у больных с МС. Впервые была дана оценка эффекта этого препарата у пациенток высокого КВР с нарушениями углеводного обмена. До настоящего времени отсутствуют единые критерии оценки ИР. К доступным маркерам ИР относятся: определение уровня инсулина в крови натощак (оценка базальной гиперинсулинемии), определение уровня инсулина в крови после ОГТТ, гомеостатическая модельная оценка (показатель НОМА-IR).

В настоящем исследовании проводился полный комплекс изучения нарушений углеводного обмена с оценкой вышеописанных параметров (таблица 5). При анализе результатов была отмечена тенденция к снижению базальной гликемии и инсулинемии на 0,8% и 3,1% соответственно. На фоне ЗГТ показатель постпрандиальной гликемии увеличился на 3,4%, а постпрандиальной инсулинемии на 16,8% (p<0,001). Динамики показателя НОМА-IR на фоне

терапии препаратом Анжелик получено не было, что отражает отсутствие воздействия препарата на основную детерминанту МС – ИР.

Динамика вышеописанных показателей позволяет сделать заключение об отсутствии отрицательного влияния терапии препаратом Анжелик на углеводный обмен и ИР.

Заключение

В настоящее время принято выделять “окно терапевтических воздействий ЗГТ” с целью получения максимального профилактического и лечебного эффекта [25]. Это “окно” открывается в пременопаузе при дебюте КС и закрывается в среднем через 7–10 лет с момента наступления менопаузы, когда происходит перестройка организма и резко уменьшается число рецепторов к эстрогенам в сосудистой системе [26–28]. Поэтому, использование ЗГТ не приемлемо у пациенток старшей возрастной группы, когда уже сформировались атеросклеротические бляшки, развился остеопороз, что явилось одной из причин негативных эффектов ЗГТ, полученных в ходе исследований HERS и WHI [29,30].

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. Прогнозируемая клиническая эффективность для предотвращения сердечно-сосудистой патологии и заболеваний центральной нервной системы считается вполне вероятной, но все же еще требует подтверждения. Открытым остается вопрос о назначении ЗГТ пациенткам с высоким КВР. Назначение ЗГТ, по-прежнему, является прерогативой врача-гинеколога, и профилактика сосудистых катастроф не является главной целью данного вида медикаментозного вмешательства.

В настоящем исследовании установлена антигипертензивная эффективность препарата Анжелик у пациенток с АГ и МС в ранней естественной постменопаузе и возможность его использования при АГ I-II ст. Доказана безопасность его применения 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. Показаны кардио- и вазопротективные эффекты

воздействия с коррекцией функции эндотелия и МЦ нарушений. Полученные результаты позволяют использовать препарат для купирования климактерических расстройств у женщин в постменопаузе с МС.

Литература

1. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Москва 2008; 20-56.
3. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al., 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93:136-41.
4. Julius S, Nesebitt SD, Egan BM, et al., Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97.
5. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2013-8.
6. Mule G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257: 503-13.
7. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45:1978-82.
8. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7.
9. 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.
10. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2005; 44:1232-8.
11. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
12. Trigatti BL, Krieger M, Rigotti A. Influence of the HDL receptor SRB-1 on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003; 23: 1732-8.
13. Koh KK, Jin DK, Yang SH, et al. Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 1961-6.
14. Goodman-Gruen D, Barret-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. *Diabet Care* 2000; 23: 74-9.
15. Кузнецова И.В. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен. *Cons Med. Гинекология* 2005; 9 (7).
16. Азизова Д.Ш. Состояние липидного обмена после тотальной овариэктомии на фоне заместительной гормонотерапии у женщин, проживающих в условиях хронического йододефицита. *Cons Med. Гинекология* 2005; 3 (7).
17. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, et al. Additive effect of drospirenone/17 β -estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens* 2002; 15: 816-22.
18. 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.
19. Рябышева В.Ю. Гормональная коррекция нарушений сердечно-сосудистой системы у пациенток с хирургической менопаузой. Автореф диссерт канд мед наук. Москва 2007.
20. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2(4): 26-30.
21. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol* 2000; 55: 221-32.
22. Бувальцев В.И., Байда Л.А., Покидышев Д.А. и др. Состояние эндогенной защитной системы "NO-HSP70" у генетически гипертензивных и нормотензивных крыс и возможности ее модулирования современными бета-блокаторами. *РКЖ* 2002; 6: 36-40.
23. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. Москва "Наука/Интерпериодика" 2001; 343 с.
24. Меньшикова Е.В., Зенков Н.Н. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов. *Успехи современной биологии* 1993; 113(вып. 4): 442-53.
25. Сметник В.П., Ильина Л.М. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. *Климактерий* 2007; 3: 4-7.
26. Материалы экспертной рабочей группы по менопаузе. Recommendation on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2004; 7: 8-11.
27. MacLennan AH, Sturdee DW. Долговременные исследования кардиопротективного влияния ЗГТ – так ли это хорошо, как представляется? *Климактерий* 2007; 3: 8-12.
28. Сметник В.П., Kloosretboer HJ. Эволюция заместительной гормональной терапии. *Климактерий* 2003; 1: 3-7.
29. 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.
30. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.

Поступила 02/10-2009