

Менопаузальная гормональная терапия и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое или действительное?

Подзолков В. И.¹, Брагина А. Е.¹, Подзолкова Н. М.²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти женщин старших возрастных групп. В течение многих десятилетий делаются попытки профилактики их развития путем применения эстрогенов. В обзоре литературы представлены современные данные о влиянии менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждены результаты основных рандомизированных клинических и обсервационных исследований в этой области, проведенных за несколько десятилетий. Описана концепция «окна возможностей», в соответствии с которой улучшение сердечно-сосудистого прогноза можно ожидать только при начале МГТ у женщин в возрасте <60 лет в ранней постменопаузе с давностью менопаузы <10 лет. Имеются экспериментальные и клинические данные, объясняющие различное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистый прогноз у женщин разных возрастных групп, с разной продолжитель-

ностью постменопаузы. Приведенные в обзоре рекомендации по применению МГТ базируются на современных международных руководствах по этому вопросу.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, сердечно-сосудистый риск, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз эмболии, эстрогены.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):94–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-94-106>

Поступила 26/04-2019

Рецензия получена 30/04-2019

Принята к публикации 30/04-2019



Menopausal hormone therapy and heart disease prevention: desired or valid?

Podzolkov V. I.¹, Bragina A. E.¹, Podzolkova N. M.²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Moscow, Russia

Cardiovascular diseases are the main cause of death for women in older age groups. For many decades, specialists have tried to prevent their development by the use of estrogen. The review of the literature presents current data on the effect of menopausal hormone therapy (MHT) on the risk of cardiovascular complications. The results of the main randomized clinical and observational studies in this area, conducted over several decades, are discussed. We described the concept of “window of opportunities”, in accordance with which an improvement in cardiovascular prognosis can be expected only at the onset of MHT in women under the age of 60 years in early postmenopause (menopause duration <10 years). There are experimental and clinical data explaining the different effects of estrogen on the cardiovascular prognosis in women of various age groups and different duration of postmenopause. The recommendations given in the review on the use of MHT are based on modern international guidelines.

Key words: menopausal hormone therapy, cardiovascular risk, myocardial infarction, stroke, thromboembolism, estrogens.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):94–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-94-106>

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Podzolkova N. M. ORCID: 0000-0001-9183-7030.

Received: 26/04-2019 **Revision Received:** 30/04-2019 **Accepted:** 30/04-2019

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВТЭ — венозные тромбозы эмболии, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККЭ — конские конъюгированные эстрогены, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, ММП — матриксные металлопротеазы, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, WHI — Women's Health Initiative study.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anna.bragina@mail.ru

Тел.: +7 (499) 245-45-32, +7 (903) 628-94-67

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Подзолкова Н. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0001-9183-7030].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти пациентов обоих полов. Тем не менее, мужской пол традиционно рассматривается в качестве значимого немодифицируемого фактора риска (ФР) развития большинства ССЗ и хронической болезни почек. В связи с этим настороженность врачей и самих женщин в отношении их сердечно-сосудистого здоровья недостаточно высока. Большинство женщин не считают ССЗ важной причиной для беспокойства и не знают о собственном уровне сердечно-сосудистого риска [1, 2]. Женщин реже направляют на скрининговые программы, им реже проводят нагрузочные тесты и инвазивные вмешательства [1]. Врачи общей практики и кардиологи менее склонны назначать женщинам такие, обладающие доказанными протективными свойствами препараты, как статины, аспирин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [3, 4]. Аналогичные факты в 1991г легли в основу предложенного доктором Nealy B. синдрома Йентл (Yentl syndrome) [5]. В своем комментарии по поводу двух статей, посвященных гендерным различиям в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), Nealy B. назвал ситуацию с доступностью для женщин современных лечебных подходов, схожей с сюжетом пьесы, в которой главная героиня женщина была вынуждена переодеться мужчиной, чтобы добиться желаемого. Возможно, от безысходности кардиологи отмечают: "...для большинства женщин в возрасте 18-64 лет посещение гинеколога является единственным путем контакта с врачами, в связи с чем, как это не парадоксально, на плечи врачей именно этой специальности ложится основная ответственность по раннему выявлению сердечно-сосудистых ФР и самих ССЗ. Существенное значение для развития ССЗ имеет ряд патологических состояний, развивающихся во время беременности, родов, послеродовом периоде, менопаузальном переходе и постменопаузе" [6].

На протяжении >15 лет проводится глобальная программа Go Red for women, направленная на привлечение внимания к проблеме ССЗ у женщин, повышение их информированности о своем сердечно-сосудистом статусе. Несмотря на эти усилия настороженность в отношении ССЗ среди женщин, по-прежнему, низкая. На основании исследования, проведенного в США, в службу 911 при возникновении болей в груди обращаются только 53% женщин, а принимают аспирин — всего 23% [7]. При этом настороженность в отношении ССЗ у женщин существенно ниже, чем, например, в отношении рака молочной железы. На основании опроса >1500 женщин в Канаде сделаны выводы о том, что наиболее опасным для себя заболеванием женщины считают рак молочной железы (39%), в то время как развитием ССЗ обеспокоены лишь 18% опрошен-

ных [8]. Это отчасти связано с активной работой средств массовой информации, привлечением к профилактическим программам медийных персон. По данным того же исследования частота упоминания проблемы рака молочной железы в 2,6 раз выше, чем сердечно-сосудистой патологии. В реальности от рака молочной железы умирает одна из 30 женщин, в то время как от ССЗ одна из трех. На долю ССЗ приходится столько же смертельных исходов, сколько вследствие всех злокачественных опухолей, заболеваний легких и болезни Альцгеймера вместе взятых [1].

В мировой литературе имеются многочисленные данные о гендерных различиях в эффективности, безопасности и переносимости многих методов лечения и профилактики ССЗ, характеризующихся благоприятным профилем в популяции в целом. Гендерные анализы результатов ряда исследований выявили различия в эффективности и переносимости вмешательств при остром коронарном синдроме [9]. Имеются сведения о том, что применение аспирина не уменьшает риск развития инфаркта миокарда у женщин по сравнению с мужчинами, у которых снижение относительного риска (ОР) достигает 32% [10, 11]. Определенные гендерные различия характерны в отношении эффективности применения статинов. Многочисленные публикации свидетельствуют о более низкой частоте достижения целевых цифр холестерина у женщин по сравнению с мужчинами, принимающими сходные дозировки препаратов [12-14]. В нашумевшем исследовании SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Study), результаты которого легли в основу снижения целевых цифр артериального давления (АД), также отмечены гендерные различия. Применение исследуемого, интенсивного контроля АД среди мужчин сопровождалось снижением частоты достижения первичных конечных точек: отношение шансов (ОШ) 0,72 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,59; 0,88) и отсутствовало у женщин — 0,84, 0,62; 1,14 ($p=0,45$). Аналогичные различия были получены в отношении показателя общей смертности — ОШ 0,71 (95% ДИ 0,55; 0,91) у мужчин и 0,85 у женщин (0,57; 1,26) ($p=0,49$) [15]. Более того, несмотря на увеличение за последние 15 лет в США показателей информированности женщин о наличии у них ССЗ, основным мотивом для лечения является улучшение качества жизни, а не увеличение ее продолжительности [1]. Можно полагать, что в настоящее время изучение гендерных особенностей течения ССЗ и нюансов их эффективной первичной профилактики у женщин является актуальным трендом мировой медицинской науки.

Во многом факт недооценки важности ССЗ у женщин обусловлен представлением о том, что женщины обеспечены естественной защитой от их

Таблица 1

Стадии старения репродуктивной системы женщины
согласно Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 (STRAW +10) [18]

Менархе					ПМ (0)					
Стадия	-5	1-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний			Поздний
Перименопауза										
Продолжи- тельность	различная				различная	1-3 года	2 года (1+)	3-6 лет		Остальной период жизни
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструаль- ный цикл	Различный или регуляр- ный	Регуляр- ный	Регуляр- ный	Незначи- тельные изменения обильности/ продолжи- тельности	Различная продолжи- тельность, стабильные колебания длительности последова- тельных циклов ≥7 дней	Период аменореи ≥60 дней				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные ФСГ			Низкий	Различный*	↑Различный*	↑ >25 МЕ/л**	↑Различный*	Стабильный		
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Количество антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомо- торные симптомы Вероятно	Вазомо- торные симптомы Весьма вероятно			Усугубле- ние симптомов урогени- тальной атрофии

Примечание: ПМ — последняя менструация, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, АМГ — антимюллеров гормон, * — кровь исследуют на 2-5 день менструального цикла, ↑ — повышенный, ** — приблизительный ожидаемый уровень основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза.

развития, в то время как сам по себе мужской пол является ФР развития сердечно-сосудистой патологии. Общеизвестно, что в репродуктивном возрасте частота ССЗ среди женщин существенно ниже. Согласно Фремингемскому исследованию, в возрасте <40 лет этот показатель составляет 0,6 на 1 тыс. человек в пременопаузе и 2,2 в постменопаузе, в возрасте 40-44 лет — 0,6 и 3,6, в группе 45-49 лет — 2,0 и 4,0, в группе 50-54 — 3,6 и 6,5, соответственно [16]. Распространенность ССЗ у женщин в постменопаузе существенно выше во всех возрастных категориях. С учетом же разницы в средней продолжительности жизни, составляющей ~6-12 лет, абсолютное число смертей от ССЗ у женщин оказывается значительно выше, чем среди мужчин [17].

В настоящее время в европейских странах 52% смертельных исходов среди женщин обусловлены ССЗ, по сравнению с 42% у мужчин.

Таким образом, менопауза и климактерический период являются переломными моментами в развитии и прогрессировании ССЗ у женщин. С терминологической точки зрения климактерий включает в себя продолжительный отрезок жизни от 40 до 65-70 лет, и подразделяется на несколько периодов [18] (таблица 1). Следует подчеркнуть, что возрастные рамки периодов и их продолжительность индивидуальны и определяются не паспортным возрастом, а совокупностью индивидуальных клинико-эндокринных характеристик. Выделяют следующие периоды климактерия: менопауза,

период менопаузального перехода, постменопауза. Менопауза констатируется ретроспективно и определяется по прошествии 12 мес. с момента последней спонтанной менструации. Причиной менопаузы является прекращение гормональной активности яичников вследствие утраты фолликулярного препарата. Возраст наступления менопаузы характеризуется этнической и региональной вариабельностью, у женщин европеоидной расы в среднем составляет 50 ± 4 года. Выделяют преждевременную менопаузу (<40 лет), раннюю (40-45 лет), своевременную (46-54 года) и позднюю (>55 лет). Так называемый период менопаузального перехода начинается в 40-45 лет, характеризуется вариабельностью менструальных циклов и заканчивается наступлением менопаузы, от которой в дальнейшем отсчитывается начало постменопаузы. Ранняя постменопауза продолжается в течение 5-8 лет после последней менструации, затем наступает поздняя постменопауза, которая продолжается до конца жизни женщины.

Эндокринные сдвиги, свойственные периоду менопаузального перехода, негативно влияют на многие традиционные сердечно-сосудистые ФР, в т.ч. накопление и перераспределение жировой ткани с формированием андроидного (висцерального) типа ожирения, нарушение толерантности к глюкозе, липидного обмена, повышение АД, симпатического тонуса, развитие эндотелиальной дисфункции и воспаления в сосудистой стенке.

Увеличение средней продолжительности жизни человека связано с изменениями образа жизни, полноценным питанием, механизацией производства, совершенствованием санитарно-гигиенических мер, широким применением антибиотиков при лечении инфекционных заболеваний, вакцинацией и иных методов лечения с доказанной протективной эффективностью. В связи с этим не вызывает сомнений необходимость разработки и широкого внедрения методик, способных еще более увеличить продолжительность физически и психически качественной жизни человека. Применение половых гормонов с точки зрения увеличения продолжительности жизни и предотвращения развития процессов, характерных для старения организма, является логичным и обсуждается на протяжении многих десятилетий. Многочисленные вазо- и кардиопротективные свойства эндогенных эстрогенов делают их привлекательными с позиций профилактики развития ССЗ у женщин в постменопаузе. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может способствовать улучшению профиля сердечно-сосудистого риска благодаря своему положительному влиянию на сосудистую функцию, уровни липидов и метаболизм глюкозы, способствуя снижению частоты новых случаев сахарного диабета (СД) [19]. С другой стороны, при обсуждении

вопроса о применении гормональной терапии в профилактике ССЗ нередко встает вопрос о ее целесообразности и безопасности. Противники этого подхода высказывают мнение о том, что угасание репродуктивной функции и, соответственно эстроген-продуцирующей активности яичников, является естественным, физиологическим процессом, который не требует коррекции и может сопровождаться большими рисками, нежели пользой. В течение многих лет сформировался стереотип, что МГТ эффективна и может применяться лишь для устранения вазомоторных проявлений, типичных для раннего постменопаузального периода, и генитоуринарного синдрома, более характерного для поздней постменопаузы.

В связи с этим встает ряд вопросов. Каковы позиции МГТ в вопросах предотвращения развития ССЗ у женщин? В какие сроки ее наиболее целесообразно начинать? Как долго можно проводить МГТ с позиций эффективности и безопасности? Какие препараты, используемые для МГТ, являются предпочтительными?

МГТ и риск развития ССЗ

История применения гормональной терапии менопаузальных расстройств насчитывает несколько десятилетий. Впервые эстрогены в виде конских конъюгированных эстрогенов (ККЭ) были одобрены для применения в США в 1942г. Применение эстрогенов в постменопаузе широко пропагандировалось в конце 60-х годов, и стало особенно популярным после 1988г, когда Food and Drug Administration одобрила их в качестве средств профилактики развития постменопаузального остеопороза. В последующем десятилетии в многочисленных обсервационных исследованиях было показано уменьшение не только частоты остеопороза, но заболеваемости ИБС и смертности от нее, а также риска развития болезни Альцгеймера [20-22]. В ряде подобных исследований было продемонстрировано впечатляющее снижение показателя общей смертности на 20-40% [23, 24], распространенности сердечно-сосудистых событий на 35% на фоне МГТ [25]. Тем не менее, появились работы о том, что монотерапия эстрогенами (без прогестативного компонента) у женщин с сохраненной маткой способствует увеличению риска возникновения гиперпластических процессов и рака эндометрия. Позднее было показано, что добавление к эстрогенной терапии прогестативного компонента нивелирует этот риск [26]. В ходе обсервационных исследований были выявлены неоднозначные данные в отношении риска развития рака молочной железы и инсульта на фоне монотерапии эстрогенами.

Все эти соображения легли в основу проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности и безопасности МГТ. Первоначально проведенные РКИ были ориентиро-

рованы на проведение системной МГТ в рамках вторичной профилактики ССЗ у женщин >60 лет с уже установленным диагнозом ИБС [27-29]. Часть из них, в т.ч. HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) [27], имели небольшую продолжительность наблюдения, в среднем 3-4 года [27-29] и маломощные выборки (n=200-300) [28-29], однако позволили констатировать увеличение частоты сердечно-сосудистых событий в течение первых 1-2 лет МГТ.

Следующей большой вехой в изучении роли МГТ в профилактике развития ССЗ стало крупномасштабное исследование WHI (Women's Health Initiative study), в котором приняли участие >98 тыс. женщин в возрасте 50-79 лет, которые получали либо монотерапию ККЭ/плацебо при гистерэктомии в анамнезе, либо комбинацию ККЭ+медроксипрогестерона ацетат/плацебо у женщин с сохраненной маткой. Опубликованные в 2002г результаты WHI продемонстрировали увеличение риска ИБС на фоне приема эстрогенов [30]. Подобные результаты оказались крайне неожиданными, что стало поводом для появления таких публикаций, как статья [31], в которой авторы указывают на необходимость поиска причины того, что "...препарат, который снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), повышает уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), положительно влияет на некоторые другие ФР, например, дисфункцию эндотелия, не только не оказывает действия на сердечно-сосудистый риск, но даже может увеличить его..." [31]. Это послужило основанием для повторного анализа и пересчета результатов исследования WHI. Существенным негативным фактором оказался возраст участниц исследования. При заявленном возрасте 50-79 лет, только 20% из них были в возрастной группе 50-60 лет и всего лишь 5% <54 лет. Таким образом, большинство (80%) женщин на старте исследования были >60 лет, и имели ИБС и/или атеросклеротическое поражение коронарных сосудов [32]. Таким образом, первоначально опубликованные данные фактически относились к вторичной профилактике ИБС, на нецелесообразность которой указывали и проведенные ранее исследования, в т.ч. HERS [27-29]. Вторым фактором, вероятно определяющим полученные результаты, был неудовлетворительный контроль АД. В исходном состоянии 38% обследованной группы имели артериальную гипертензию (АГ), из них только у одной трети ее эффективно контролировали [33]. И, наконец, в качестве еще одного возможного объяснения полученных данных, высказывалось мнение о недостаточном применении базисной терапии ИБС, в т.ч. статинов и аспирина, среди участниц WHI. Проведенный субанализ результатов в группе женщин с ИБС, получавшей как гормональную тера-

пию, так и статины±аспирин, продемонстрировал, что частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в этой группе не увеличилась, в отличие от лиц без базисной противоишемической терапии [34].

Однако наиболее важным выводом, полученным в ходе пересмотра результатов исследования WHI, стала концепция терапевтического окна эффективности МГТ для профилактики ССЗ.

Сроки начала МГТ

Первая информация о частоте сердечно-сосудистых исходов на фоне МГТ в зависимости от возраста участниц исследования WHI была опубликована в 2006г [35]. Разделение пациенток по возрастному принципу (50-59 лет и ≥60 лет) позволило выявить протективные эффекты МГТ в более молодой группе (50-59 лет) при существенном ухудшении прогноза у женщин более старших возрастных групп (≥60 лет). Было показано, что у женщин в возрасте 50-59 лет или тех, у которых срок постменопаузы не превышал 10 лет, МГТ сопровождалась достоверным снижением общей смертности на 30% [36]. Таким образом, эти результаты совпадали с наиболее ранними обсервационными исследованиями [23, 24], в которых было показано снижение общей смертности на 20-40%. Следует подчеркнуть, что эти исследования в отличие от РКИ представляют собой отражение реальной клинической практики, в соответствии с которой МГТ назначалась для лечения климактерических расстройств женщинам более молодых возрастных групп в периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Сходные результаты были получены в ряде аналогичных работ [35, 37-39].

Таким образом, к настоящему времени накоплены доказательства того, что терапия эстрогенами может иметь кардиопротективную эффективность у женщин с преждевременной или хирургической менопаузой, а также при своевременной менопаузе при условии, что МГТ начата в период, не превышающий 10 лет от последней самостоятельной менструации. В то же время, системная МГТ может причинять вред, если она начата более чем через 10 лет после менопаузы вне зависимости от возраста последней [27]. Этот подход к выбору тактики МГТ называют "окном возможностей" или гипотезой "выбора времени" [40].

Экспериментальные данные, полученные на животных, также подтверждают эффективность раннего назначения МГТ. Было показано, что начало терапии эстрогенами в течение первых двух лет после овариэктомии у самок обезьян предотвращает развитие атеросклероза. Напротив, назначение эстрогенов в более отдаленные сроки после овариэктомии не влияет на темпы развития атеросклероза. Авторами был сделан вывод о том, что влияние эстрогенов на сосудистую стенку во мно-

гом зависит от репродуктивного возраста женщины и стадии атеросклеротического процесса [41, 42]. Аналогичные результаты о наличии ограниченных сроков протективной активности МГТ в отношении головного мозга были получены в работе 2009г [43]. В эксперименте изучено развитие и исходы ишемического инфаркта головного мозга после окклюзии средней мозговой артерии у мышей после овариэктомии, которым назначался эстрадиол или плацебо в различные сроки после удаления яичников. Было показано, что использование эстрадиола в раннем периоде после операции уменьшает в дальнейшем объем повреждения ткани мозга.

Основные положения, сформулированные в концепции “окна возможности” применения МГТ, подтверждены результатами ряда мета-анализов в первую очередь в исследовании WHI [44-46]. Показано, что начало МГТ в течение первых 10 лет после менопаузы приводит к снижению частоты ИБС на 32% (ОШ 0,68, 95% ДИ 0,48-0,96) [47]. В анализе Кокрановского сообщества продемонстрировано снижение риска общей смертности — ОР 0,70, 95% ДИ 0,52-0,95, и сердечно-сосудистой смертности — ОР 0,52, 95% ДИ 0,29-0,96, на фоне МГТ у женщин с давностью менопаузы <10 лет [48]. В обсервационном исследовании, выполненном в Финляндии, показано, что различные режимы (циклические/монофазные), комбинации (монотерапия эстрадиолом/комбинация 17β — эстрадиола или эстрадиола валерата±прогестаген) и способы введения препаратов (пероральные/трансдермальные) для системной, длительной МГТ (на протяжении, по крайней мере, 10 лет) снижали коронарную, общую и смертность от инсульта на 12-54% [49].

Влияние МГТ на коронарные события оценивалось еще в двух проспективных исследованиях: DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study) [50], ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) [51]. В DOPS участвовали 1006 женщин в возрасте 45-58 лет с небольшим стажем постменопаузы, которые на протяжении 11 лет получали монотерапию эстрадиолом (при отсутствии матки), комбинацию 17β эстрадиол+норэтистерон ацетат (при наличии матки) или плацебо. Выбор метода лечения являлся открытым и основывался на особенностях гинекологического статуса (наличие или отсутствие матки). Общая продолжительность периода наблюдения составила 16 лет. Отмечено достоверное снижение смертности и случаев госпитализации по поводу инфаркта миокарда и сердечной недостаточности у пациенток, получавших МГТ, по сравнению с лицами, не принимавшими гормоны: ОР комбинированной конечной точки составил 0,48 (95% ДИ 0,26-0,87) ($p=0,015$) [50].

В исследовании ELITE приняли участие 643 здоровых женщин, которые были разделены на две

группы в зависимости от давности менопаузы: с ранней и поздней постменопаузой — продолжительностью <6 лет и >10 лет, соответственно. Одна группа пациенток получала 17β-эстрадиол+прогестерон на протяжении в среднем 5 лет. Вторая группа принимала плацебо. В данном исследовании зарегистрировано достоверное замедление утолщения комплекса интима-медиа стенки сонной артерии у женщин в ранней постменопаузе на 0,0078 мм в год ($p<0,008$) по сравнению с плацебо на 0,0044 мм в год ($p>0,05$) [53]. У женщин, находящихся в поздней постменопаузе (длительностью >10 лет), различия в динамике толщины комплекса интима-медиа отсутствовали — 0,0088 и 0,0100 мм/г, соответственно ($p=0,29$). Это свидетельствует о том, что МГТ у женщин с большой продолжительностью постменопаузы не обладает вазопротективным действием. Помимо этого, при компьютерной томографии сердца оценивался кальциевый индекс, как неинвазивный маркер коронарного атеросклероза. Показано, что системное применение 17β-эстрадиола у женщин в поздней постменопаузе не оказывает существенного влияния на формирование атеросклероза [51].

В литературе даны несколько возможных объяснений этому временному феномену. Высказано предположение, что назначение МГТ в фазу менопаузального перехода может способствовать восстановлению оптимального функционального состояния рецепторного аппарата эстрогенов во многих органах и системах. Более позднее назначение МГТ, так называемая “реэстрогенизация”, как показали исследования WHI и HERS, не всегда приводит к восстановлению функции эстрогеновых рецепторов [52]. Помимо этого, высказываются другие предположения. Эстрогены, которые входят в состав МГТ, могут иметь протективные свойства на ранних стадиях атеросклероза, и быть потенциально опасными при сформировавшемся атеросклеротическом поражении сосудистой стенки [53]. Очевидно, на ранних этапах поражения сосудистой стенки эстрогены реализуют свои благоприятные эффекты через стимуляцию рецепторов эстрогенов посредством геномного и негеномного путей. Это реализуется улучшением липидного профиля, сохранением функции и структуры эндотелиальных клеток и стимуляции синтеза оксида азота [54]. В противоположность этому, при сформировавшейся бляшке эстрогены могут индуцировать экспрессию матриксной металлопротеазы, что способствует нестабильности фиброзной покрышки и последующему разрушению бляшки (таблица 2). Помимо этого, высказывается мнение о том, что эстрадиол оказывает протективные эффекты за счет опосредованного через рецепторы эстрадиола снижения активности воспалительного процесса. Имеются данные о том, что эстрадиол регулирует экс-

Таблица 2

Влияние МГТ на сосудистую стенку [54]

Ранние этапы поражения сосудистой стенки	Сформированная атеросклеротическая бляшка
Молодой возраст (<60 лет), срок от менопаузы <10 лет	Пожилый возраст (>60 лет), срок от менопаузы >10 лет
Функционирующие рецепторы эстрагенов α	↓ Экспрессии и функции рецепторы эстрагенов α
Благоприятные эффекты МГТ	Негативные эффекты МГТ
↑ Вазодилатации	↓ Вазодилатации
— ↑ оксида азота, простагландина I ₂	
— ↑ циклооксигеназы 2	
— ↓ эндотелина I	
↓ Воспаления	↑ Воспаления
— ↑ оксида азота	
— ↓ молекул клеточной адгезии	
— ↓ фактора некроза опухоли α	
— ↓ моноцитарного белка-хемоаттрактанта I	
— ↓ перекисного окисления липопротеидов низкой плотности	
↓ Прогрессирования поражения	↑ Нестабильности бляшки
— ↑ оксида азота	— ↑ матриксных металлопротеаз
— ↓ воспалительной адгезии клеток	— ↑ неоваскуляризации
— ↓ окисления и связывания липопротеидов низкой плотности	
— ↓ активации тромбообразования	
— ↓ пролиферации гладкомышечных клеток	
↓ Пролиферации гладкомышечных клеток	

Таблица 3

Влияние на показатель общей смертности МГТ продолжительностью ≥ 5 лет у женщин в возрасте <60 лет

Мета-анализ обсервационных исследований 0,78 (0,69-0,90) [64]
Мета-анализ РКИ 0,73 (0,52-0,96) [64]
WHI все вмешательства 0,70 (0,62-0,82) [65]
WHI монотерапия ККЭ (кумулятивные данные 13-летнего наблюдения) 0,78 (0,59-1,03) [35]
WHI комбинация ККЭ+медоксипрогестерон (кумулятивные данные 13-летнего наблюдения) 0,88 (0,70-1,10) [35]
Байесовский мета-анализ 0,72 (0,62-0,82) [64]
Кокрановский мета-анализ РКИ 0,70 (0,52-0,95) [66]
DOPS монотерапия эстрадиолом (по данным РКИ) 0,66 (0,41-1,08) [67]
DOPS комбинация эстрадиол/норэтиндрон ацетат (по данным РКИ) 0,57 (0,30-1,08) [67]
Финский регистр (проведенный до WHI) (по данным обсервационных исследований) 0,57 (0,48-0,66) [68]
Финский регистр (проведенный после WHI) (по данным обсервационных исследований) 0,46 (0,32-0,64) [68]
Финское обсервационное исследование эстрадиола 0,63 (0,62-0,65) [69]

прессию провоспалительных цитокинов, в т.ч. интерлейкина-6, моноцитарного белка хемоаттракции-1 и фактора некроза опухоли- α [55].

Благоприятное влияние МГТ на воспаление было продемонстрировано в работе 2018г [56]. На примере фиксированной комбинации 17 β -эстрадиола и дигидрогестерона было выявлено достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1 β , 6 и 8, фактора некроза опухоли α и интерферона γ , у пациенток с коморбидным СД 2 типа, хронической обструктивной болезнью легких и климактерическим синдромом. Существенным результатом этого исследования стало достижение контроля гликемии и отсутствие отрицательной динамики показателей бронхиальной проходимости на фоне 6 мес. терапии фиксированной комбинацией 17 β -эстрадиола+дигидрогестерон, которая использовалась в трех дозировках: стандартной 2/10, низкодозированной 1/10 и ультранизкодозированной 0,5/2,5 мг [56].

Результаты исследования [57] (2001) свидетельствуют об отсутствии негативных метаболических нарушений и, прежде всего, достоверного увеличения массы тела и доли абдоминальной жировой ткани после 36 мес. МГТ у женщин в ранней постменопаузе, в отличие от плацебо группы, в которой был зарегистрирован достоверный прирост указанных параметров. Последние рекомендации указывают на положительный эффект МГТ в отношении гликемического профиля, обращая внимание на целесообразность в качестве первой линии терапии (при отсутствии противопоказаний!) использовать пероральные комбинированные препараты, в которых в качестве гестагенного компонента используется дигидрогестерон. РКИ подтвердили возможность такой терапии климактерических нарушений у женщин с СД 2 типа при условии модификации образа жизни, диеты, отказа от курения и потребления алкоголя [58].

Аналогично коронарным событиям в ранних исследованиях МГТ поднимался вопрос о риске церебральных осложнений. Исследования последнего десятилетия показали, что риск развития ишемического инсульта находится в тесной связи с возрастом, при этом инсульт является крайне редким сердечно-сосудистым событием у женщин в возрасте <60 лет [59]. Имеется информация о том, что заболеваемость ишемическим инфарктом головного мозга может увеличиться при начале МГТ в возрасте >60 лет. С другой стороны, исходя из результатов 13-летнего наблюдения в рамках исследования WHI и по данным Кокрановского анализа, старт МГТ у женщин в возрасте <60 лет и/или при давности менопаузы <10 лет существенно не влияет на риск развития инсульта [59]. В обсервационном исследовании COMPREHEND (Combined cohorts of menopausal women — Studies of register-based health outcomes in relation to hormonal drugs), проведенном в Швеции в период 1987–2002 гг. были проанализированы сроки развития первого случая инфаркта в зависимости от проведения МГТ и сроков ее начала. Средний срок наблюдения 88914 женщин составил 14,3 лет. Было показано, что у женщин, у которых системная МГТ была начата в течение первых 5 лет после менопаузы, период до развития инсульта был достоверно длиннее, чем у женщин, никогда не принимавших МГТ. Женщины, у которых МГТ была начата поздно, имели достоверно худшие показатели заболеваемости инсультом [60]. Конкретизированы данные о влиянии своевременно начатой системной МГТ на сердечно-сосудистый прогноз и общую смертность (таблица 3). Все это стало основанием для разработки рекомендаций “Менопауза: диагностика и лечение” National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 г [61] и рекомендаций международного общества менопаузы, 2016 г [62]. В обоих руководствах подчеркивается, что немотивированный отказ от назначения (по показаниям!) МГТ у женщин в период менопаузального перехода может ухудшить прогноз как в плане развития ССЗ, так и остеопороза. В связи с этим ряд экспертов рекомендуют проведение МГТ как важнейшую составную часть комплексной стратегии по профилактике развития возраст-зависимых заболеваний сердечно-сосудистой системы и остеопороза у женщин в период менопаузы [19, 63]. МГТ в ранней постменопаузе безопасна с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза женщины. В рекомендациях NICE подчеркивается, что женщины должны быть информированы о том, что наличие у них сердечно-сосудистых ФР (АГ, дислипидемия) не является противопоказанием к проведению МГТ, а требует адекватной коррекции [61]. Это означает, что повышенное АД не является противопоказанием к назначению МГТ или пока-

занием для ее досрочного прекращения. Наличие любых сердечно-сосудистых ФР у женщин, которым проводится или планируется МГТ, является основанием для своевременного и полноценного вмешательства, направленного на нивелирование этих ФР, сходного с таковыми для женщин, которые не получают МГТ [61].

Продолжительность МГТ с позиций безопасности

Результаты современных исследований не дают четкий ответ на вопрос об оптимальной продолжительности МГТ с позиций кардиопротекции. На основании результатов WHI и других исследований [49, 50, 70, 71] складывается впечатление, что первые 5–10 лет от момента наступления менопаузы являются оптимальными сроками начала применения МГТ, которая в абсолютном большинстве наблюдений не требует последующего пожизненного продолжения.

Выбор препарата для МГТ с позиций сердечно-сосудистого риска

Важнейшим фактором эффективности и безопасности МГТ является выбор ее компонентов [62, 72]. Общеизвестен факт повышения коагуляционной активности крови при приеме некоторых видов гормональных препаратов, и соответственно, повышения частоты венозных и артериальных тромбозов [73–75].

В постменопаузе описан механизм нарастания тромбогенной дилатации вен вследствие нарушений кровотока и венозного стока, уменьшения эластичности и тонуса венозной стенки, важнейшим ФР которого является возраст. Прогрессирование функциональных нарушений гемостаза приводит к повышению свертывающей активности крови и снижению фибринолиза. Возникновение венозных тромбозов глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболий (ВТЭ) является одним из наиболее тяжелых побочных эффектов применения пероральных эстрогенов у женщин в ранней постменопаузе, как правило, при одновременной констатации наличия таких дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, как ожирение, врожденные или приобретенные тромбофилии [62]. Однако, согласно последним данным, учитывая когортное исследование 2019 г в Великобритании, можно предположить, что влияние на риск ВТЭ при МГТ не имеет достоверной зависимости от индекса массы тела. Применение трансдермальных эстрогенов, а также ряда пероральных комбинаций (в частности, эстрадиола с дидрогестероном) не приводит к повышению риска ВТЭ даже у женщин с таким ФР тромботических осложнений, как избыточная масса тела и ожирение [76].

Согласно результатам РКИ и обсервационных исследований, частота возникновения ВТЭ наиболее высока в течение первого года перорального приема эстрогенов вне зависимости от наличия

или отсутствия в составе МГТ прогестерона [77, 78]. В исследовании WHI было показано, что риск развития тромбоэмболии легочной артерии у женщин 50-59 лет увеличивается на 6 дополнительных случаев на 10 тыс. женщин в год при комбинированной эстроген-прогестеронной терапии и на 4 дополнительных случая на 10 тыс. женщин при монотерапии эстрогенами. Наличие только одного эпизода венозного тромбоза в анамнезе в 3-4 раза увеличивает риск его повторения у больных, перенесших инсульт, и исключает безопасную возможность применения МГТ.

*Вместе с тем в рекомендациях IMS (International menopause society) (2016) подчеркивается, что проведение популяционного скрининга на тромбофилию перед применением МГТ не показано, однако может быть целесообразен **выборочный скрининг** на основании выявленного при анкетировании отягощенного персонального и семейного анамнеза [62].*

Индивидуальный выбор эстрогенного, прогестеронного компонента, дозы препаратов или их компонентов, а также путь их введения имеют принципиальное значение. Накоплены данные о преимуществах 17 β -эстрадиола перед другими существующими эстрогенными компонентами МГТ и, в частности ККЭ. Результаты опубликованного одновременно с первоначальными данными исследования WHI свидетельствовали об отсутствии прогрессирования ангиографических признаков коронарного атеросклероза при монотерапии 17 β -эстрадиолом или комбинации 17 β -эстрадиола+медрокси-прогестарон ацетата [79]. В исследовании, проведенном на о. Тайвань, с участием 5489 пациенток (средний возраст 55 лет) были показаны преимущества 17 β -эстрадиола по сравнению с ККЭ в отношении развития фибрилляции предсердий, инсульта и основных кардиальных событий. ОР развития этих событий на фоне ККЭ составил 1,96, 1,30 и 1,26, соответственно, по сравнению с 17 β -эстрадиолом [80]. Отличия 17 β -эстрадиола от ККЭ касаются как большей физиологичности этой терапии, так и более существенной безопасности, в первую очередь в отношении коагуляционного потенциала. По данным исследования ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk — Esther Istusy Group), в котором приняли участие >800 пациентов, пероральный прием 17 β -эстрадиола сопровождался недостоверным увеличением риска ВТЭ, который в отсутствие других значимых ФР не приводил к повышению частоты ВТЭ [81]. С другой стороны, в ряде работ показано существенное повышение коагуляционной активности крови при приеме ККЭ, что делает их менее приемлемыми по сравнению с 17 β -эстрадиолом [74].

Не меньшее значение имеет и доза эстрогена. Как описано выше, матриксные металлопротеазы (ММП) и их тканевые ингибиторы являются важными факторами сосудистого ремоделирования.

Эстрадиол дозозависимо повышает активность ММП. В связи с этим применение эстрогена в низкой дозе может сопровождаться увеличением уровня ММП и тем самым балансируют процессы сосудистого ремоделирования. В противоположность этому высокие дозы эстрогенов приводят к гиперстимуляции высвобождения ММП, что сопровождается активным ремоделированием сосудистого русла [82]. Главный принцип индивидуального подбора терапии состоит в том, что “дозы гормонов в препаратах должны быть настолько велики, как это необходимо, и так малы, как это возможно”.

Прогестероны, входящие в состав системной комбинированной МГТ, оказывают различное влияние на сердечно-сосудистый риск, ввиду некоторых существенных внутривидовых различий фармакологических свойств, в частности, наличия или отсутствия у прогестерона андрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активности [83, 84]. В большинстве ранних исследований эффективности и безопасности системной МГТ использовался медроксипрогестерон, который наряду с мощным прогестеронным эффектом и, соответственно антипролиферативным действием в отношении эндометрия, обладает умеренной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, которые, по-видимому, определяют ослабление некоторых благоприятных метаболических и протективных эффектов эстрогенного компонента МГТ. Ряд прогестеронных препаратов, не обладающих андрогенной активностью или наоборот демонстрирующих антиандрогенные свойства, представляются более перспективными с позиций профилактики ССЗ. Прогестерон в меньшей степени подавляет сердечно-сосудистые эффекты эстрогенов в отличие от прогестеронов с более выраженными андрогенными свойствами [85]. Складывается впечатление, что дидрогестерон и микронизированный прогестерон обладают нейтральным или даже благоприятным действием на уровень АД и гликемии у женщин в постменопаузе [86]. В противоположность другим прогестеронам, прогестерон является антагонистом альдостерона, способствует тем самым натриурезу и снижению АД [87]. В исследовании ESTHER было показано, что микронизированный прогестерон и производные прегнана не влияют на риск развития ВТЭ — ОР 0,7; 95% ДИ 0,3-1,9 и ОР 0,995% ДИ 0,4-2,3, соответственно, что делает их применение более привлекательными с позиций безопасности по сравнению с производными нор-прегнанового ряда, на фоне которых было выявлено 4-кратное повышение риска развития ВТЭ — ОР 3,9; 95% ДИ 1,5-10,0 [73, 88]. В исследовании, проведенном в Великобритании, с участием ~27 тыс. женщин был показан наиболее низкий уровень ВТЭ на фоне комбинации эстрадиола с дидрогестероном по сравнению с ком-

бинацией с медроксипрогестероном и другими прогестагенами — ОШ 1,19; 95% ДИ 0,95-1,50 и 1,51; 95% ДИ 1,09-2,09, соответственно [76].

Известно, что уровень “защитной”, антиатерогенной фракции холестерина — ЛВП — снижается в постменопаузе в среднем на 25%, что, бесспорно, отражается на повышении сердечно-сосудистого риска. Одновременно увеличиваются концентрации проатерогенных фракций липопротеидов, в первую очередь ЛНП и липопротеина (а). Последний считается медиатором, связывающим липиды и систему свертывания крови, отражающим степень вязкости крови, а также является независимым ФР заболеваний сердечно-сосудистой системы. Липопротеин (а) активно участвует не только в обмене липидов, но и функционировании проантимокоагулянтной системы, которая также играет важнейшую роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Оральные эстрогены оказывают более выраженное влияние на липидный спектр крови по сравнению с трансдермальными препаратами, т.к. при первичном прохождении через печень кривая концентрации гормонов в 4-5 раз выше, чем при парентеральном пути введения.

Гепатоциты содержат эстрогеновые рецепторы, влияние эстрогенов на обмен липопротеидов отчасти может быть обусловлено прямым действием на печень. Показано, что применение комбинированной пероральной терапии эстрадиолом и дидрогестероном на протяжении 24 мес. сопровождается значимым повышением уровня ЛВП (+7%; 95% ДИ 1-14) и снижением уровня ЛНП (-11,8%; 95% ДИ 6,3-19) и липопротеида (а) [89, 90]. Вместе с тем, учитывая отсутствие эффекта первого прохождения через печень, у женщин с гипертриглицеридемией, заболеваниями печени и мигренью предпочтительными являются трансдермальные эстрогены как в виде монотерапии,

так и в сочетании с микронизированным прогестероном, дидрогестероном или внутриматочными релизинговыми системами [91, 92].

Таким образом, несмотря на более полувековую историю применения МГТ в мире, позиции этого подхода к коррекции женского здоровья продолжают изучаться и совершенствоваться на платформе междисциплинарных взаимодействий с учетом новых данных доказательной медицины. Именно эти позиции легли в основу создания международных рекомендаций (NICE, IMS, 2016) по применению системной МГТ [61, 62], в которых подчеркивается:

— У женщин <60 лет с недавно наступившей менопаузой и отсутствием данных о наличии ССЗ начало монотерапии эстрогенами снижает смертность от ИБС и общую смертность. (А)

— Данные по ежедневному применению непрерывного комбинированного эстроген-прогестагенного режима менее надежны, но другие комбинированные режимы терапии, по-видимому, оказывают кардиопротективное действие, как было показано в Датском и Финском исследованиях. (А)

— ССЗ являются ведущей причиной смерти среди женщин, при этом в отношении женщин, начинающих МГТ в возрасте <60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы показано стабильное снижение общей смертности. (А)

— Не рекомендуется начинать МГТ в возрасте >60 лет с единственной целью первичной профилактики ИБС. (А)

— Пероральная терапия эстрогенами противопоказана женщинам с указаниями на ВТЭ в личном анамнезе. (А)

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Blood. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation*. 2013;127(11):1254-63, e1-29. doi:10.1161/CIR.0b013e318287cf2f.
- Chazova IE, Smetnik VP, Balan VE, et al. Management of women with cardiovascular risk in peri- and postmenopause: consensus of Russian cardiologists and gynecologists. *Consilium Medicum*. 2008;10(6):5-18. (In Russ.) Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Consilium Medicum*. 2008;10(6):5-18.
- Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, et al. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(3):514-20.
- Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1337-44. doi:10.1093/eurheartj/ehr027.
- Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325(4):274-6.
- Ehrenthal DB, Catov JM. Importance of Engaging Obstetrician/Gynecologists in Cardiovascular Disease Prevention. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(5):547-53. doi:10.1097/HCO.0b013e31828364299e.
- Mosca L, Greenberger MH, Dolor RJ, et al. Twelve-year follow-up of American Women's Awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2010;3(2):120-7. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.915538.
- Berry TR, Stearns JA, Courneya KS, et al. Women's perceptions of heart disease and breast cancer and the association with media representations of the diseases *J Public Health (Oxf)*. 2016;38(4):e496-503. doi:10.1093/pubmed/fdv177.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy — Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation*. 2004;109:580-6.
- Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *Can Med Assoc J*. 2007;176(6):S1-44.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150(6):396-404. doi:10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00008.
- Cooke CE, Hammerash WJ Jr. Retrospective review of sex differences in the management of dyslipidemia in coronary heart disease: an analysis of patient data from a Maryland-based health maintenance organization. *Clin Ther*. 2006;28(4):591-9. doi:10.1097/MD.00000000000005469.

13. Zhang W, Ji F, Yu X, et al. Factors associated with unattained LDL-cholesterol goals in Chinese patients with acute coronary syndrome one year after percutaneous coronary intervention. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(1):e5469. doi:10.1097/MD.0000000000005469.
14. Dallongeville J, De Bacquer D, Heidrich J, et al. EUROASPIRE Study Group. Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event. *Heart*. 2010;96(21):1744-9. doi:10.1136/hrt.2010.196170.
15. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
16. Kannel W, Hjortland M, McNamara P, et al. Menopause and coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1976;85:447-52.
17. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004;109:672-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107181546.
18. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of STRAW+10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105-14. doi:10.3109/136971372011650656.
19. Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*. 2014;17:540-56. doi:10.3109/136971372014.933411.
20. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*. 1991;20:47-63.
21. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*. 1997;336:1769-75.
22. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998;279:688-95.
23. Ross RK, Pike MC, Henderson BE, et al. Stroke prevention and oestrogen replacement therapy. *Lancet*. 1989;1:505.
24. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med*. 1991;151:75-8.
25. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Post-menopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1985;313:1038-43.
26. Woodruff JD, Pickar JH. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1213-23.
27. 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.
28. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:522-9.
29. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG*. 2002;109:1056-62.
30. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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.
31. Herrington DM, Howard TD. From presumed benefit to potential harm — hormone therapy and heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:519-21. doi:10.1056/NEJMp038108.
32. Goldman JA. The Women's Health Initiative 2004 — Review and Critique. *Med Gen Med*. 2004;6(3):65.
33. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36:780-9.
34. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. Women's Health Initiative Investigators. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-34. doi:10.1056/NEJMoa030808.
35. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2006;166:357-65. doi:10.1001/archinte.166.3.357.
36. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77. doi:10.1001/jama.297.13.1465.
37. Phillips LS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. *FertilSteril*. 2005;83:558-66. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.11.012.
38. Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol*. 2005;162:404-14. doi:10.1093/aje/kwi223.
39. L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronize progesterone, a safer HRT. *Climacteric*. 2013;16(Suppl1):44-53. doi:10.3109/136971372013.808563.
40. Hodis HN, Collins P, Mock WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012;12:217-28. doi:10.3109/136971372012.656401.
41. Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Atherosclerosis and vascular biologic responses to estrogens: histologic, immunohistochemical, biochemical, and molecular methods. *Methods Mol Biol*. 2016;1366:517-32. doi:10.1007/978-1-4939-3127-9_40.
42. Shively CA, Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Effects of long-term sertraline treatment and depression on coronary artery atherosclerosis in premenopausal female primates. *Psychosom Med*. 2015;77(3):267-78. doi:10.1097/PSY.0000000000000163.
43. Wise PM, Suzuki S, Brown CM. Estradiol: a hormone with diverse and contradictory neuroprotective actions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(3):297-303.
44. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. A Brief report. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J GenIntern Med*. 2006;21:363-6. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x.
45. Salpeter SR, Cheng J, Thabarne L, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger women. *AnnIntern Med*. 2009;122:1016-22. doi:10.1016/j.amjmed.2009.05.021.
46. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, et al. Cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med*. 2009;122:42-52. doi:10.1016/j.amjmed.2008.07.026.
47. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19:791-804. doi:10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x.
48. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormonal therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD002229. doi:10.1002/14651858.CD002229.pub4.
49. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause*. 2015;22:97-83. doi:10.1097/GME.0000000000000450.
50. Schierbeck LL, Reinmark L, Tofteng L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi:10.1136/bmj.e6409.
51. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW. Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221-31. doi:10.1056/NEJMoa1505241.
52. Yureneva SV, Averkova VG. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18(5):43-8. (In Russ.) Юрeнeвa C.Б., Aвepкoвa B.Г. Вaзoмoтopныe cимптoмы в мeнoпaузe: цeнтpaльныe тpиггepы, эффeктopы и нoвыe вoзмoжнocти пaтoгeнeтичecкoй тeрaпии. *Рocсийcкий вecтник акушepa-гинeкoлoгa*. 2018;18(5):43-8. doi:10.17116/rosakush20181805143.
53. Santen RJ. Use of cardiovascular age for assessing risks and benefits of menopausal hormone therapy. *Menopause*. 2017;24:589-95. doi:10.1097/GME.0000000000000847.
54. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308:1583-7. doi:10.1126/science.1112062.
55. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):220-31. doi:10.1038/nrendo.2016.164.
56. Panevina AS, Smetneva NS, Vasilenko AM, Shestakova MV. The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Therapeutic archive*. 2018;10:79-83. (In Russ.) Панeвинa A. C., Cмeтнeвa H. C., Bacилeнкo A. M., Шecтaкoвa M. B. Bлияниe мeнoпaузaльнoй гoрмoнaльнoй тeрaпии нa coдepжaниe пpoвocпaлитeльных цитoкинoв и иммунoглoбулинoв при coмopбиднocти caxapнoгo диaбeтa 2-гo типa и xpoничecкoй oбcтpуктивнoй бoлeзнe лeгкиx в пepиoд пepимeнoпaузы. *Тepaпeвтичecкий apxiv*. 2018;10:79-83. doi:10.26442/terarkh2018901079-83.
57. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39:125-32. doi:10.1016/S0378-5122(01)00194-3.
58. Slopiera R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6-10. doi:10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
59. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:90-8. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.06.001.
60. Carrasquilla GD, Frumeto P, Berglund A, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: A pooled analysis of data from population-based cohort studies. *PLoS Med*. 2017;14(11):e1002445. doi:10.1371/journal.pmed.1002445.
61. Menopause. Full guideline Clinical Guideline Methods, evidence and recommendations. Version 1.5. NCC-WCH. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-559549261> (24 Apr 2019).
62. Baber RJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109-50. doi:10.3109/136971372015.1129166.

63. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, et al. Back to the future: hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016;254: 282-90. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005.
64. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166:1027-32. doi:10.1001/archinte.166.9.1027.
65. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006;295:1647-57. doi:10.1001/jama.295.14.1647.
66. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:249-60. doi:10.7326/M14-0353.
67. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhide CC, et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 1999;43:985-91.
68. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:103-11. doi:10.1007/s10549-007-9604-x.
69. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Modeling of the growth kinetics of occult breast tumors: role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:1038-48. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0043.
70. Tuomikoski P, Lyytinen HJ, Korhonen P. Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2014;124:947-53. doi:10.1097/AOG.0000000000000461.
71. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009;12:445-53. doi:10.1080/13697130902780853.
72. Smetnik VP, Suhit GT, Andreeva EN. Menopausal hormone therapy and preservation of the health of women in adulthood (clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia), 2014. (In Russ.) Сметник В. П., Сухих Г. Т., Андреева Е. Н. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте (клинические рекомендации Минздрава России), 2014. <https://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/poryadki/menopauza.pdf> (24 Apr 2019).
73. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
74. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):25-31. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11074.
75. Blondon M, van Hylckama Vlieg A, Wiggins KL, et al. Differential associations of oral estradiol and conjugated equine estrogen with hemostatic biomarkers. *J Thromb Haemost*. 2014;12(6):879-86. doi:10.1111/jth.12560.
76. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. doi:10.1136/bmj.k4810.
77. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292:1573-80. doi:10.1001/jama.292.13.1573.
78. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006;166:772-80. doi:10.1001/archinte.166.7.772.
79. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2003;349(6):535-45. doi:10.1056/NEJMoa030830.
80. Tsai WC, Haung YB, Kuo HF, et al. Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2016;6:24132. 2016 Apr 7. doi:10.1038/srep24132.
81. Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1259-65. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x.
82. Wingrove CS, Garr E, Goddard IF, et al. 17beta-oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1406:169-74.
83. Schindler A. E. Differential effects of progestins: European Progestin Club. *Maturitas*. 2003;46(1):3-5. doi:10.1016/j.maturitas.2003.09.013.
84. Podzolkova NM, Kuznetsova IV, Korennaya VV. Hormonal therapy in peri- and postmenopause. M.: Geotar-Media. 2012;p.112. (In Russ.) Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Коренная В. В. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012; p.112. ISBN: 978-5-9704-2155-0.
85. Stanczyk FZ, Hargood JP, Winer S, et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013;34:171-208. doi:10.1210/er.2012-1008.
86. Honisett SY, Pang B, Stojanovska L, et al. Progesterone does not influence vascular function in postmenopausal women. *J Hypertens*. 2003;21:1145-9.
87. Boschitsch E, Mayerhofer S, Magometshnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. *Climacteric*. 2010;13:307-13. doi:10.3109/13697131003624649.
88. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349-56. doi:10.1080/13697137.2016.1183624.
89. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W, et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:708-17.
90. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril*. 2001;76(1):13-24. doi:10.1016/S0015-0282(01)01829-5.
91. Sturdee W, Pines A, Archer DF, et al. International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011;14:302-20. doi:10.3109/13697137.2011.570590.
92. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313-5. doi:10.1080/13697137.2016.1196047.