

## Заместительная гормонотерапия при ишемической болезни сердца

Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, М.Е. Крюченкова, Н.А. Грацианский\*, О.В. Аверков\*

Кафедра акушерства и гинекологии РГМУ  
и \*Центр атеросклероза НИИ физико-химической  
медицины Минздрава РФ, Москва

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболевания, вызванные атеросклерозом, и прежде всего ИБС до определенного возраста у женщин возникают реже, чем у мужчин. С наступлением менопаузы частота этих заболеваний, как и частота смерти от них, у женщин и мужчин сравниваются [1,2]. Этот факт позволил высказать предположение о "защитном" в отношении развития ИБС действии женских половых гормонов. Данные многолетних наблюдений за женщинами, получающими заместительную гормонотерапию (ЗГТ) по поводу климактерического синдрома в период перименопаузы, позволяют говорить о благоприятном воздействии подобной терапии на состояние сердечно-сосудистой системы. Имеются эпидемиологические данные, свидетельствующие о возможном снижении с помощью ЗГТ заболеваемости ИБС, смертности от болезней сердца, а также клинические данные об антиангинальном (и противоишемическом) действии эстрогенов.

J. Sullivan и соавт. [3] в течение 10 лет наблюдали женщин со стенокардией или с подозрением на нее. У женщин с ангиографически подтвержденными атеросклеротическими изменениями в артериях сердца и получавших заместительную терапию эстрогенами (ЗТЭ) смертность была в 2,5 раза ниже, чем у женщин с подобными изменениями в сосудах сердца, никогда не получавших препаратов эстрогенного действия. Этой же группой исследователей было продемонстрировано, что ЗТЭ значительно улучшает выживаемость после операций аортокоронарного шунтирования у женщин в менопаузе [4]. Имеются данные о том, что ЗТЭ достоверно снижает смертность и частоту повторных инфарктов миокарда после коронарной ангиопластики у женщин в постменопаузе [5]. С помощью повторных тестов с физической нагрузкой было показано, что у женщин со стенокардией эстрадиол оказывает даже антиангинальное и антиишемическое действие [6]. У женщин с ИБС показана способность 17 $\beta$ -эстрадиола, принимаемого сублингвально, быстро расширять коронарные артерии и увеличивать коронарный кровоток [7].

Экспериментальные и клинические данные о благоприятном влиянии эстрогенов на кровоток, в том числе коронарный, дают дополнительные основания для использования ЗГТ у женщин, лишенных естественного эстрогенного воздействия и страдающих ИБС.

В настоящее время регуляция сосудистого тонуса, ее нарушения при атеросклеротическом поражении артерий и роль половых гормонов в этих процессах изучены достаточно хорошо. Показано, что многие вазоактивные вещества влияют на гладкую мускулатуру сосудов, взаимодействуя с соответствующими рецепторами эндотелиальных клеток сосудов. Сосудорасширяющие вещества через рецепторы стимулируют выработку эндотелиального фактора релаксации - окиси азота (NO), которая действует непосредственно на гладкомышечные клетки сосудов.

При атеросклеротическом поражении нарушается целостность эндотелиальной выстилки сосуда, увеличивается высвобождение эндотелина. Последний помимо снижения чувствительности рецепторов к вазодилаторам нарушает взаимоотношения между вазо- и тромбоактивными простаноидами, увеличивая содержание тромбосана A<sub>2</sub>, что в свою очередь способствует повышенной агрегации тромбоцитов. Свойственные женщинам пожилого возраста и женщинам, перенесшим овариэктомию, увеличение в плазме крови содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) также способствуют повышению сосудистого тонуса. Следствием повышения агрегации тромбоцитов и сосудистого тонуса являются замедление тока крови, повышение свертываемости крови и в итоге тромбоз коронарной артерии или ее ветви. Возникающие в результате нарушения коронарного кровообращения ишемия и некроз миокарда сопровождаются нарушением окислительных процессов с активацией перекисного окисления липидов и выделением токсичных радикалов. Одновременно с этим наблюдается снижение активности антиоксидантов.

Многочисленные экспериментальные (*in vivo*, *in vitro*) и клинические данные указывают на возможное положительное действие эстрогенов на большинство звеньев регуляции сосудистого тонуса, в том числе и при нарушениях, связанных с его атеросклеротическим поражением. Оказалось, что эстрогены способны вызывать вазодилатацию, как опосредованно (воздействуя на выработку окиси азота эндотелием), так и прямо влияя на АТФ-чувствительные калиевые и кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудистой стенки. *In vitro* показана способность эстрогенов (17 $\beta$ -эстрадиола) тормозить миграцию, пролиферацию гладкомышечных клеток, а также синтез коллагена и эластина.

В клинических работах показана способность эстрогенов уменьшать образование адгезивных молекул (Е-селектина, адгезивных молекул клеток сосудов-1 - VCAM-1 - и межклеточных адгезивных молекул-1 - ICAM-1), цитокинов (тканевого фактора в моноцитах, фактора некроза опухолей), тромбосана А2, эндотелина. В культуре клеток эндотелия показана способность эстрогенов тормозить так называемую программированную гибель (апоптоз) этих клеток. В лабораторных условиях и в клинике продемонстрированы антиоксидантные свойства эстрогенов.

Помимо данных о влиянии на сосудистый тонус получены сведения о снижении уровня фибриногена (ФГ) - независимого фактора риска развития ИБС и ее осложнений, ингибитора тканевого активатора пламиногена (ИТАП) - ключевого подавляющего регулятора в системе фибринолиза. Все вышеперечисленные факты привлекаются для объяснения "нелипидного" действия ЗГЭ. Говоря же о длительном, защищающем от ИБС и ее осложнений, действии эстрогенов, большинство экспертов считают, что около 50% такого защитного эффекта связано с благоприятными изменениями липидного спектра крови: снижением уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, повышением содержания холестерина ЛПВП.

Таким образом, эстрогены способны оказывать положительное воздействие у женщин с ИБС. Из нескольких лекарственных форм эстрогенов нам кажется более предпочтительным использование конъюгированных лошадиных эстрогенов в дозе 0,625 мг/сут (в России зарегистрированы "Премарин", "Эстрофеминал", "Гормоплекс"). Дело в том, что почти во всех эпидемиологических и клинических исследованиях, показавших положительное влияние эстрогенов на течение ИБС и ее исходы, основным эстрогенным препаратом были конъюгированные эстрогены (КЭ). Отчасти это объясняется еще и тем, что абсолютное большинство этих исследований выполнено в США, где КЭ являются главной эстрогенной составляющей ЗГТ. Кроме того, единственное к настоящему времени завершенное крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке метаболических эффектов ЗГТ - исследование PERI [8], выполнено с КЭ.

Другой наиболее изученной при ИБС формой эстрогенов являются препараты 17 $\beta$ -эстрадиола (на территории России - "Эстрофем"). Именно при использовании 17 $\beta$ -эстрадиола получены многочисленные данные о сосудорасширяющем и противоишемическом действии эстрогенов. Считается, что 17 $\beta$ -эстрадиол в отличие от КЭ не оказывает отрицательного влияния на уровень триглицеридов, но при этом, как и КЭ, положительно действует на липидный профиль.

Данные о "липидном" эффекте касаются препаратов, принимаемых внутрь (КЭ и 17 $\beta$ -эстрадиол). Хотя и доказано, что накожные формы 17 $\beta$ -эстрадиола (в России "Эстродерм ТТС",) дают вазодилатирующий (гипотензивный и противоишемический) эффект, они почти полностью лишены любых "липидных" и большинства "коагулологических" свойств из-за отсутствия у них печеночного эффекта "первого прохождения".

Наименее изучено влияние на ИБС эстрадиола валерата ("Прогинова 21" и входящего в состав большинства из нижеперечисленных комбинированных (эстроген-гестагенных) средств).

Большинство эпидемиологических данных о положительном влиянии ЗГТ получены в 70 - 80-е годы и касаются ЗГЭ, т.е. в большинстве случаев в этих исследованиях лечение эстрогенами "не уравнивалось" приемом прогестинов, призванных устранить или уменьшить пролиферацию эндометрия в ответ на эстрогенотерапию. К сожалению, присоединяемые с этой целью прогестины часто уменьшают или устраняют положительное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Так, многим прогестинам свойственно нивелировать благоприятные изменения уровня холестерина, возникающие под влиянием эстрогенотерапии. Есть данные о том, что препараты этого ряда способны устранять воздействие эстрогенов на сосуды, в том числе антиишемическое и антиангинальное.

Длительное лечение эстрогенами в постменопаузе невозможно без присоединения прогестинов. Поэтому включение прогестинов в схему длительной ЗГТ обязательно и у женщин с ИБС, однако с учетом целого ряда особенностей.

Во-первых, рекомендуется использовать препараты, которые по химической структуре являются С-21-стероидами (например, медроксипрогестерона ацетат, дидрогестерон), а не С-19-стероидами (левоноргестрел).

Во-вторых, для уменьшения негативного действия прогестинов рекомендуется назначать их в меньших, чем при обычной ЗГТ, дозах.

В-третьих, в случае циклического применения ЗГТ необходимо стремиться к большей продолжительности циклов, т.е. к более редкому, чем в большинстве стандартных схем, назначению прогестинов. Чаще всего предлагается присоединять прогестины не в конце 21 - 28-дневного периода лечения эстрогенами, а в конце 2 - 3 мес (и даже 6 мес) эстрогенотерапии. Последний вариант возможен в случае использования меньших ("половинных") доз эстрогенов, что, по некоторым данным, позволяет сохранить положительное влияние на липидный обмен и показатели гемостаза.

Из всего вышесказанного следует, что имеющиеся на сегодняшний день в России комбинированные препараты для ЗГТ мало пригодны для женщин с ИБС. Некоторые из них ("Дивина") содержат подходящий для применения при ИБС медроксипрогестерона ацетат, но в неприемлемо высокой дозе (10 мг/сут). У других, очевидно из-за включения в их состав прогестинов с негативным влиянием на липиды, нарушения липидного (жирового) обмена отнесены к

противопоказаниям к применению ("Климен" и "Циклопрогинова"). В состав "Климонорма" в качестве прогестина входит левоноргестрел, С-19-стероид, отрицательное влияние производных которого на липидный обмен наиболее выражено. К этой же группе относится и норэтистерона ацетат, входящий в состав препаратов "Клиогест" и "Трисиквенс".

Теоретически возможное негативное влияние С-19-стероидов на липидный обмен в трех последних препаратах и в препарате "Дивина" может быть уменьшено за счет более редкого включения в схему прогестинов, но во всех этих комбинированных средствах предусмотрено ежемесячное присоединение прогестинов и во всех случаях прогестин объединен с эстрогеном в одной таблетке. В связи с отсутствием в России подходящих для женщин с ИБС комбинированных средств для ЗГТ при попытках ее назначения приходится выбирать между имеющимися прогестинами. Наиболее изучен медроксипрогестерона ацетат, который совсем недавно появился в России ("Провера"). Его доза (5 мг в таблетке) достаточно низкая для того, чтобы применяться при ИБС. Именно медроксипрогестерона ацетат использовался в упомянутом выше исследовании РЕРИ и продолжает оцениваться в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. Другим препаратом, в отношении которого нет сведений о негативном метаболическом влиянии, является дидрогестерон ("Дюфастон"). Назначая ЗГТ женщинам с ИБС мы сочли допустимым применение норэтистерона в минимальных дозах (0,5 мг/сут) в конце длительного (2-3-месячного) курса непрерывного приема эстрогенов.

	Число женщин (%)
Удалена матка (более 1 года)	5 (27,8%)
<b>ИБС подтверждена:</b>	
перенесенным инфарктом миокарда	9 (50)
эпизодом НС с ишемией на ЭКГ	5 (27,8)
при велоэргометрии	4 (22,2)
Аритмии сердца в анамнезе	5 (27,8)
Сахарный диабет	2 (11,1)
Артериальная гипертензия	15 (83,3)
<b>К началу лечения:</b>	
стенокардия	14 (77,8)
уровень холестерина выше 240 мг%	12 (66,7)
<b>Сопутствующее лечение:</b>	
аспирин	16 (88,9)
β-блокатор	15 (83,3)
нитраты	10 (55,6)

У женщин с ИБС иногда возникает необходимость быстрого достижения антиангинального эффекта, активации фибринолиза, воздействия на агрегацию тромбоцитов. Некоторые из этих эффектов, например антиангинальный, ослабляются или полностью исчезают при присоединении к лечению прогестинов, призванных устранить отрицательное (пролиферативное) действие эстрогенов на эндометрий. В связи с этим у женщин с ИБС допустимо краткосрочное проведение "неуравновешенного" прогестинами лечения с применением более высоких, чем при обычной заместительной терапии, доз эстрогенов.

В своей работе на начальных этапах у всех женщин без явных противопоказаний к ЗГТ мы использовали КЭ ("Премарин") в дозе 1,25 мг/сут. Основными задачами исследования на этом этапе были оценка влияния и безопасности ЗГТ у женщин с ИБС и изучение изменений липидного профиля крови и некоторых показателей гемостаза при краткосрочном (12 нед)

применении КЭ в дозе 1,25 мг/сут. В дальнейшем у продолжавших лечение применяли циклическую схему ЗГТ (1 цикл - 84 дня) - КЭ в дозе 0,3 - 0,625 мг/сут в течение 73 дней и в сочетании с норэтистерона ацетатом 0,5 мг/сут - 11 дней. К настоящему времени лечение получили 27 больных с заболеваниями сердца, из них 24 с ИБС. Максимальная продолжительность лечения - более 3 лет. Ниже подробно представлены описательная часть и результаты первого этапа работы у 18 женщин с ИБС.

### Материал и методы

Характеристика изучаемой группы из 18 женщин в возрасте от 46 до 65 лет (средний возраст  $57,1 \pm 4,9$  года) представлена в табл. 1. Средняя продолжительность периода постменопаузы составила  $90,3 \pm 50$  мес, у 5 женщин наступление менопаузы было вызвано хирургическим вмешательством. У 13 из 18 к началу исследования отмечались различной выраженности симптомы климакса (приливы, повышенная потливость, нарушения сна).

Все обследованные страдали ИБС: 9 женщин ранее перенесли инфаркт миокарда, у 5 были эпизоды нестабильной стенокардии с ишемическими изменениями на ЭКГ вне болевого приступа, у 4 ишемия документирована результатами нагрузочной пробы. Уровень общего холестерина сыворотки превышал 240 мг/дл у 12 из 18 больных. 15 женщин страдали артериальной гипертензией, у 5 ранее отмечались нарушения ритма сердца. 16 из 18 больных получали аспирин. Сопутствующее антиангинальное лечение включало у большинства больных β-блокаторы и/или нитраты. Минимальный период от развития инфаркта миокарда до начала лечения составил 2 мес. Состояние всех женщин к началу исследования расценивалось как стабильное, в этот период не было нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности, требовавших специального лечения.

КЭ на этом этапе назначали амбулаторно в виде препарата "Премарин" внутрь в дозе 1,25 мг/сут в течение 12 нед. Больные посещали кардиолога через 4, 8 и 12 нед от первичного обследования и начала лечения. Во время этих визитов регистрировали ЭКГ, ЭхоКГ, АД, брали кровь для лабораторных исследований. Все женщины проходили гинекологическое обследование, которое до начала приема препарата включало: осмотр, ультразвуковое исследование молочных желез, органов малого таза и при наличии показаний (n = 5) - раздельное диагностическое выскабливание матки с гистологическим исследованием соскобов, гистероскопию, маммографию. Через 5-14 дней после 12 нед вмешательства на фоне продолжающегося приема КЭ повторяли гинекологическое обследование и всем женщинам с сохраненной маткой, закончившим исследование (n = 11), производили раздельное диагностическое выскабливание матки с гистологическим исследованием соскобов и гистероскопию.

**Лабораторные показатели.** Кровь для исследований брали утром и не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Уровень эстрадиола перед началом и через 4, 8 и 12 нед лечения определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью набора "Астрокард". Содержание общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПВП перед началом, через 4 и 12 недель лечения определяли энзиматическим методом на автоанализаторе "Centrifichem-600". Содержание холестерина ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда. До начала лечения и через 12 нед определяли концентрацию апопротеинов AI и B (апоAI и апоB) иммунонефелометрическим методом.

Для изучения показателей гемостаза взятие крови производили с минимальной венозной окклюзией в силиконизированный вакутейнер с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Активность ИТАП измеряли функциональным методом [9], содержание ФГ - рептилазным методом [10]. Концентрацию плазминогена, а2-антиплазмина, антитромбина III (АТ) определяли на анализаторе FP-910 фирмы "Labsystems" (Финляндия) с помощью стандартных наборов реактивов. АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов оценивали на двухканальном анализаторе (НПФ "Биола") с одновременной регистрацией изменения светопропускания [11] и размеров агрегатов [12] в богатой тромбоцитами плазме. Оценили степень и скорость агрегации, рассчитываемые отдельно для кривой светопропускания и кривой размера агрегатов.

Во время каждого визита в сыворотке крови определяли показатели, характеризующие состояние углеводного обмена (глюкоза), гепатобилиарной системы (общий белок, билирубин, АсАТ и АлАТ, щелочная фосфатаза), мочевыводящей системы (мочевина, креатинин, калий, натрий) и повреждение мышечной ткани (креатинфосфокиназа).

Досрочно прекратили прием препарата 4 больных, все в течение 1-го месяца лечения. Данные лабораторного обследования этих больных не учитывались при оценке изменений за период лечения.

Статистическая обработка выполнялась с помощью пакета SPSS/PC+. Сравнение изменений за период лечения осуществляли используя парный t-тест. Учитывая небольшое число наблюдений и высокую вероятность неправильного распределения протяженных переменных, в некоторых случаях использовали методы непараметрической статистики (парный тест Вилкоксона). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Таблица 2. Липиды сыворотки крови (мг/дл) в период лечения КЭ (n = 14)**

Показатель	До лечения	Через 4 недели	P1	Через 12 нед	P3
Общий холестерин	269,9 ± 59	238 ± 46,8	0,041	230,6 ± 31,2	0,002
Триглицериды	168,1 ± 72,5	186,5 ± 48,6	НД	199 ± 46,1	НД
Холестерин ЛПНП	192,6 ± 63,2	157 ± 44,8	0,026	143 ± 30,7	0,001
Холестерин ЛПВП	44,3 ± 7,3	44,5 ± 7,4	НД	48,9 ± 12,4	0,052
АпоВ (n = 10)	171,7 ± 41,5	-	НД	135,4 ± 34,9	0,01
АпоAI (n = 10)	161 ± 22	-	НД	163,7 ± 17	НД
АпоВ/АпоAI (n = 10)	1,075 ± 0,243			0,83 ± 0,22	0,01

Примечание. Здесь и в табл. 3: НД - различия недостоверны; p1 и p3 - достоверность различий между показателями до лечения и соответственно через 4 и 12 нед лечения.

## Результаты

Прием КЭ приводил к статистически значимому повышению уровня эстрадиола в сыворотке крови уже через 4 нед лечения и сохранению повышенного содержания его до конца лечения. За время лечения не было смертельных исходов, инфарктов миокарда, эпизодов пароксизмальной аритмии и сердечной недостаточности. Не требовалось госпитализации в связи с ухудшением течения ИБС. Причинами досрочного прекращения приема КЭ были увеличение массы тела ( $n = 1$ ), страх возобновления менструаций ( $n = 1$ ), одышка и слабость ( $n = 1$ ) и острые боли в низу живота ( $n = 1$ ). В последнем случае по данным ультразвукового исследования подозревался тромбоз вен малого таза и проводилось лечение антикоагулянтами. У 1 больной отмечены повторные эпизоды болей в правом подреберье, расцененные как проявления холецистита (без камней, не сопровождался повышением уровня билирубина, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, излечен консервативно). У 2 больных, страдавших ранее хроническим гастритом, отмечались боли в эпигастрии, из-за которых больные самостоятельно прекратили прием аспирина. Необходимости в отмене КЭ в этих случаях не было. Других обострений хронических заболеваний не зарегистрировано.

Влияние на липиды крови (табл. 2). Через 12 нед приема КЭ у 14 женщин, закончивших лечение, отмечено статистически значимое снижение содержания (на уровне средних значений) общего холестерина, холестерина ЛПНП и апоВ, составившее соответственно 14,6, 25,7 и 21%. Снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП уже в первые 4 нед было достоверным. При оценке изменений содержания триглицеридов отмечена отчетливая тенденция к повышению среднего значения, которая на всех этапах лечения не имела статистической значимости, и средний уровень триглицеридов к окончанию лечения не превышал 200 мг/дл. Тем не менее число больных, у которых содержание триглицеридов превышало 200 мг%, за время вмешательства утроилось (в начале лечения - 2, через 12 нед - 6). Средний уровень холестерина ЛПВП в первые 4 нед лечения практически не изменился, а к 12-й неделе абсолютный прирост среднего значения составил 4,6 мг/дл (т.е. около 10,5%) и увеличение это было близко к статистически значимому ( $p = 0,052$ ).

Изменения показателей гемостаза (табл. 3). Средний уровень ФГ исходно был выше нормы (4 г/л). В дальнейшем отмечена тенденция к снижению среднего содержания ФГ, которое достигло минимума через 12 нед -  $4,15 \pm 1,3$  г/л. Это снижение не было статистически значимым ( $p = 0,35$ ). На уровне индивидуальных значений не отмечено снижения содержания ФГ ниже 2 г/л, а минимальное значение составило 2,63 г/л (зарегистрировано через 12 нед лечения).

Максимальное среднее значение АТ определено при первичном обследовании. Тенденция к уменьшению этого показателя, наметившаяся через 4 нед лечения (исходно 130%, через 4 нед - 124%;  $p = 0,28$ ), при последующих определениях уровня АТ вылилась в достоверное снижение среднего значения до 118% к 8-й неделе лечения ( $p = 0,035$ ) и до 115% к 12-й неделе ( $p = 0,034$ ). Не зарегистрировано значений этого показателя ниже условной нормы (80%).

Средний уровень плазминогена отчетливо повысился уже к 4-й неделе лечения и продолжал увеличиваться, достигнув максимального значения к 12-й неделе наблюдения. Различия между исходным содержанием плазминогена и его содержанием на всех этапах лечения были статистически значимыми.

Еще один показатель системы фибринолиза, уровень а2-антиплазмина, в период вмешательства изменялся незначительно (см. табл. 3). Активность ИТАП при первичном обследовании у 3 из 14 женщин равнялась нулю, через 4 нед число таких женщин увеличилось до 8. Среднее значение этого показателя снизилось более чем втрое (с 7,0 до 2,4 ЕД/л). Однако из-за большого разброса (от 0 до 10,8 ЕД/л исходно и от 0 до 16,9 ЕД/л через 4 нед) и высокой частоты нулевых индивидуальных показателей ИТАП статистически значимых изменений на уровне средних значений не отмечено ( $p = 0,06$ ). В дальнейшем (8-я и 12-я недели лечения) среднее значение активности ИТАП несколько повысилось (см. табл. 3), хотя и не достигло исходно зарегистрированного уровня. Через 8 и 12 нед лечения число индивидуальных нулевых значений составило соответственно 8 и 5.

**Таблица 3. Эстрадиол и показатели гемостаза в период лечения КЭ (n = 14)**

Показатель	До лечения	4 нед	p1	8 нед	p2	12 нед	p3
Эстрадиол, пмоль/л	45,8 ± 66,9	351 ± 183	< 0,001	397 ± 173	< 0,001	335 ± 163	< 0,001
Фибриноген, г/л	4,60 ± 1,15	4,3 ± 0,95	НД	4,4 ± 1,37	НД	4,15 ± 1,3	НД
Антитромбин III, %	130 ± 19,5	124 ± 10,8	НД	118 ± 14	0,035	115 ± 20	0,034
а2-Антиплазмин, %	120 ± 11	116 ± 15	НД	119 ± 17	НД	121 ± 15	НД
Пламиноген, %	104 ± 12,3	118 ± 17	0,001	116 ± 17,6	0,006	119 ± 16	0,002
ИТАП, ЕД/л	7,0 ± 7,5	2,4 ± 4,6	НД	2,6 ± 4,0	НД	3,3 ± 3,4	НД
Агрегация тромбоцитов:							
S1, отн. Ед	39,9 ± 16,9	31 ± 13,3	НД	27,4 ± 12,7	0,05	22,4 ± 15	0,01
V1, отн. Ед в 1 мин	18,8 ± 10,2	13,5 ± 5,1	НД	13,1 ± 4,5	НД	12,6 ± 4,4	НД
S2, %	66,7 ± 32,5	63 ± 31,7	НД	61,4 ± 21,8	НД	49 ± 22,1	0,03
V2, % в 1 мин	42,8 ± 20,4	44 ± 30,5	НД	34 ± 14	НД	31,8 ± 22	НД

Примечание. p2 - Достоверность различий между показателями до лечения и через 8 нед лечения; S1 и S2 - степень агрегации тромбоцитов, V1 и V2 - скорость агрегации тромбоцитов соответственно по кривой среднего размера агрегатов и по кривой светопротекания.

Ни на одном из этапов лечения не зарегистрировано статистически значимых изменений активности ИТАП, в том числе и при расчетах с помощью методов непараметрической статистики. В период лечения отмечено снижение средних значений степени и скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Статистически значимо изменилась только степень агрегации тромбоцитов: зарегистрированы почти двукратная разница по этому показателю (40 отн.ед. исходно и 22,4 отн.ед. к 12-й неделе лечения;  $p = 0,01$ ), оцениваемому по кривой среднего размера агрегатов и менее заметное, но также достоверное снижение степени агрегации (с 66,7% исходно до 49% к 12-й неделе;  $p = 0,03$ ) при оценке по кривой светопротекания. Снижение средних значений скорости агрегации в период лечения (с 18,8 отн.ед. в 1 мин до 12 - 13 отн.ед. в 1 мин для кривой среднего размера агрегатов и с 42,8% в 1 мин до 31,8% в 1 мин для кривой светопротекания) не было достоверным.

Органы репродукции. При первичном гинекологическом обследовании у 3 женщин выявлена мастопатия. При УЗИ органов малого таза отклонения от нормы выявлены у 6 из 18 обследованных (не считая отсутствия матки у 5 женщин с "хирургической" менопаузой): у 4 выявлено утолщение эндометрия (более 4 мм), у 1 - миома матки (6 нед) и у 1 - сочетание миомы матки (6 - 7 нед) с утолщением эндометрия. У всех 5 женщин с измененным М-эхо выполнены раздельное диагностическое выскабливание матки с гистологическим исследованием соскобов и гистероскопия. При гистологическом исследовании соскобов выявлены: железисто-кистозная гиперплазия эндометрия ( $n = 2$ ), обрывки желез эндометрия ( $n = 1$ ) и атрофия эндометрия ( $n = 2$ ). За период лечения кровяные выделения из половых путей отмечались у 7 женщин. Все больные отметили разной степени выраженности увеличение молочных желез, 8 - неприятные ощущения в нижней трети живота, в основном на 2 - 3-й неделе лечения.

При повторном обследовании после 12 нед лечения КЭ ( $n = 14$ ) у 3 больных с удаленной маткой изменений не произошло, у 11 с сохраненной маткой отмечено утолщение эндометрия до 0,4-1,9 см. Не отмечено увеличения степени мастопатии и роста исходно выявленных миом матки, а также новых случаев мастопатии и миомы. Результаты гистологического исследования соскобов при повторном обследовании ( $n = 11$ ): железисто-кистозная гиперплазия ( $n = 7$ ), полип эндометрия ( $n = 2$ ) и обрывки желез эндометрия ( $n = 2$ ). Ни в одном случае гиперплазии эндометрия не выявлено признаков атипии.

## Обсуждение

Применение КЭ в дозе 1,25 мг/сут в течение 4 нед привело к статистически значимому повышению уровня эстрадиола с сохранением достигнутого среднего содержания к 8-й и 12-й неделям лечения. Изменение уровня эстрадиола в группе больных с высокой встречаемостью гиперлипидемии и повышенным средним содержанием общего холестерина и холестерина ЛПНП сопровождалось изменениями липидов крови, сходными (по направлению и выраженности) с описываемыми при применении эстрогенов [13, 14].

Один из серьезных недостатков эстрогенов - способность повышать уровень триглицеридов - в нашем исследовании отмечен лишь в виде тенденции, не имевшей статистической значимости. Среди возможных причин "незначительного" повышения уровня триглицеридов - короткий срок применения КЭ. Результаты наиболее крупного рандомизированного исследования эффектов ЗГТ показывают, что значительное повышение содержания триглицеридов (на 20 - 25% от исходного) при применении КЭ отстает по времени от других изменений липидного профиля крови и отчетливо проявляется не через 6 - 12 мес лечения (когда, как правило, отмечаются изменения содержания холестерина), а через 2 года [8].

При оценке изменений липидного профиля крови в данном исследовании следует отметить, что за 12-недельный период применения КЭ в дозе 1,25 мг не удалось добиться статистически значимого повышения уровня холестерина ЛПВП, а в достоверном снижении содержания общего холестерина и атерогенных показателей (холестерин ЛПНП, апоВ) не исключена роль не только вмешательства, но и соблюдения диетических рекомендаций, без которых процесс отбора больных в исследование и получение согласия на участие в нем (учитывая наличие у всех больных ИБС и у большинства больных гиперхолестеринемии) были бы неэтичны.

Некоторые результаты исследований, выполненных у женщин в постменопаузе, позволяют связать выявленные нами изменения атерогенных липидов не только с диетой, но и с действием КЭ. Близкие по выраженности изменения уровня холестерина ЛПНП (снижение на 28% после 3 мес лечения) отмечены у 14 женщин, получавших ципрофибрат - активное гиполипидемическое средство с доказанной эффективностью [15]. Соблюдение диеты в течение 16 нед в другом исследовании у женщин перименопаузального периода приводило к достоверному, но очень небольшому изменению уровня холестерина ЛПНП - на 5,4% [16].

Отсутствие группы сравнения не позволяет серьезно анализировать клиническое течение заболевания. Важно, что явного ухудшения состояния больных и течения ИБС в период лечения не отмечено. Ни в одном из четырех случаев отмены КЭ это не было связано с ухудшением течения ИБС.

В течение многих лет с применением женских половых гормонов связывают неблагоприятные изменения в системе свертывания крови, повышение вероятности венозных тромбозов, из-за которых назначение гормонов больным с ИБС и другими заболеваниями сердца считалось нецелесообразным. Полагают, что эти опасения касаются в основном случаев применения гормонов с контрацептивной целью, когда дозы эстрогенов в несколько раз превышают применяемые для заместительной терапии. Показано, что эстрогены в подобных (заместительных) дозах практически не влияют на показатели свертывающей системы крови и могут способствовать повышению ее фибринолитической активности [17].

В крупнейшем рандомизированном исследовании по оценке влияния ЗГТ не подтвердилась продемонстрированная в более ранних исследованиях способность эстрогенов снижать уровень ФГ [8]. В нашей работе, судя по анализируемым показателям, не отмечено явных "прокоагулянтных" сдвигов в системе гемостаза, в том числе и при оценке изменений уровня ФГ. Впрочем, не исключено, что статистически значимое снижение АТ к 8-й и 12-й неделям лечения отражает "ослабление антикоагулянтного потенциала" крови под влиянием КЭ. На это косвенно указывает эпизод тромбоза глубоких вен малого таза у одной из больных в нашем исследовании, развившийся через несколько дней после начала приема КЭ.

Изменения показателей фибринолиза, а именно явное повышение среднего значения плазминогена, явная тенденция к снижению активности ИТАП и отсутствие заметных сдвигов в содержании одного из ингибиторов фибринолиза, а2-антиплазмина, можно охарактеризовать как "профибринолитические". Существует несколько предположений, объясняющих такие изменения. Возможно прямое влияние эстрогенов на эндотелий, которому отводится "ключевая" роль в регуляции фибринолиза. Еще один вероятный механизм активации фибринолиза - изменение синтеза некоторых его факторов в печени под влиянием эстрогенов. Кроме того, изменения фибринолиза и гемостаза в целом могут быть связаны с улучшением показателей липидного обмена. Последнее наиболее приемлемо для объяснения выявленных нами изменений показателей агрегации тромбоцитов, указывающих на снижение их агрегационной способности.

Выполняя исследование с подобным замыслом, невозможно было уклониться от оценки онкологической безопасности высоких доз КЭ. Существует связь между применением "неуравновешенных" прогестинами эстрогенов и риском развития рака эндометрия. В нашем исследовании по окончании первого этапа обязательным было гистологическое исследование препаратов эндометрия. Лечение проводили в группе больных с исходно высокой встречаемостью пролиферативных процессов органов репродукции. Повышение уровня эстрадиола закономерно приводило к росту эндометрия, в значительном числе случаев его железистой гиперплазии. Принципиально важно, что даже при непрерывном применении достаточно высокой дозы ни в одном случае гиперплазии не выявлено признаков атипии. Высокая частота железистой гиперплазии эндометрия, отмеченная даже после краткосрочного применения КЭ, указывает на необходимость тщательного гинекологического обследования и наблюдения больных с заболеваниями сердца при включении в комплекс лечебных и профилактических мероприятий ЗГТ. В данной работе предварительный анализ результатов дальнейшего наблюдения за женщинами, продолжавшими ЗГТ по вышеописанной циклической схеме, показал возможность оказания достаточного (при оценке толщины эндометрия по данным УЗИ) антипролиферативного действия на эндометрий с помощью малой

дозы (0,5 мг/сут в течение 11 дней) норэтистерона, назначаемого в конце сравнительно длительного (72 - 150 дней) непрерывного применения КЭ в дозе 0,3 - 0,625 мг/сут.

### **Заключение**

У женщин в периоде постменопаузы с ИБС прием КЭ в дозе 1,25 мг в течение 12 недель сопровождается благоприятными изменениями липидного профиля (снижением уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП), а также улучшением показателей фибринолиза и агрегации тромбоцитов. При этом имеет место повышение риска развития пролиферативных процессов в эндометрии.

Нельзя не сказать, что все существующие доказательства необходимости применения ЗГТ или ЗТЭ при ИБС и для первичной ее профилактики не считаются убедительными и однозначными, так как все они были получены в эпидемиологических или нерандомизированных, неконтролируемых исследованиях. Несмотря на это в официальном документе - руководстве Американской ассоциации сердца по уменьшению риска у больных коронарной болезнью сердца и другими сосудистыми заболеваниями (1995) - сказано: "Рассмотрите возможность заместительного применения эстрогенов у каждой женщины в менопаузе. Индивидуализируйте рекомендации в зависимости от риска других нарушений здоровья" [18]. 1998 год может стать решающим для окончательного определения места ЗГТ в лечении ИБС: в августе этого года ожидаются результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), в котором оценивается влияние 5-летней ЗГТ на "твердые конечные точки" (смертность, развитие инфаркта миокарда). Результаты этого исследования, как положительные, так и отрицательные, можно будет отнести только к применяемой в нем форме ЗГТ, т.е. к сочетанию КЭ в дозе 0,625 мг/сут с медроксипрогестерона ацетатом в дозе 2,5 мг/сут.

### **Литература:**

1. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993;88:1999-2009.
2. Gorodeski GI. Impact of the menopause on the epidemiology and risk factors of coronary artery heart disease in women. *Exp Gerontol* 1994;29:357-75.
3. Sullivan JM, Zwaag VR, Hughes JP, et al. Estrogen replacement and coronary heart disease: effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990;150:2557-62.
4. Sullivan JM, El-Zeky F, Zwaag RV, Ramanathan K.B. Estrogen replacement therapy after coronary artery bypass surgery: effect on survival (abstract). *JACC* 1994;Special issue:7A.
5. Abu-Halawa S, Stokes MJ, Lynn P, Jones L, Ketha S, Kirkeede R, Anderson V. Estrogen replacement therapy reduces recurrent clinical events after coronary angioplasty in postmenopausal women (abstract). *Circulation* 1994;90(Suppl.I):1-22.
6. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise induced myocardial ischemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993;342:133-6.
7. Benzer W, Schurz AR, Drexel H. The effect of sublingual oestrogen administration on coronary blood flow in postmenopausal women with coronary artery disease (abstract). *Eur Heart J* 1995;16(Abstr.suppl.):387.
8. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199-208.
9. Chandler WL, Loo SC, Nguen SV, et al. Standardization of methods for measuring plasminogen activator inhibitor activity in human plasma. *Clin Chem* 1989;35:787-93.
10. Becker U, Bortl K, Wahlefeld AN. A Functional photometric assay for plasma fibrinogen. *Thromb Res* 1984;35:475-84.
11. Born GVR. Quantative investigation into the aggregation of blood platelets. *J Physiol (Lond)* 1962;67-8.
12. Gabbasov ZA, Popov EG, Gavrilov IY, Posin EY. Platelet aggregation: the use of optical density fluctuation to study microaggregate formation in platelet suspension. *Thromb Res* 1989;54(3):215-23.
13. Knopp RH, Zhu XD, Bonet B. Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. *Atherosclerosis* 1994;110(Suppl.):S83-S91.
14. Samaan SA, Crawford MH. Estrogen and cardiovascular function after menopause. *JACC* 1995;26(1465):1403-10.
15. Сусеков А.В., Творогова М.Г., Титов В.Н., Арабидзе Г.Г., Кухарчук В.В. Ципрофибрат при лечении гиперлиппротеидемии 2А типа у женщин в постменопаузе. *Кардиология*. - 1997. - Б 11. - С. 27-30.
16. Перова Н.В., Еганян Р.А., Ковалева М.А., Измайлова О.В., Миронова О.П., Калинина А.М. Возможности коррекции умеренной гиперхолестеринемии у женщин перименопаузального периода гиполипидемической диетой и растительным сорбентом холестерина. В книге "Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. Материалы II съезда Российской ассоциации акушеров и гинекологов." М., 1997. - С. 262-263.
17. Winkler UH. Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease - a review of hemostaseological findings. *Fibrinolysis* 1992;6:5-10.
18. American Heart Association. Guide to comprehensive risk reduction for patients with coronary and other vascular disease. *JACC* 1995;26:293.