

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

Толстов С. Н.^{1*}, Салов И. А.¹, Мычка В. Б.², Кириллова М. Ю.², Войченко Н. А.³, Кузнецова И. В.⁴

ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава¹, Саратов; ФГУ Российский кардиологический научно – производственный комплекс Росмедтехнологий, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова – отдел системных гипертензий², Москва; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова³, Москва; ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования⁴ Росздрава, Москва.

Резюме

В обзоре рассматриваются основные механизмы защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и роль эстрогенового дефицита в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Представлены основные положения из заключения международного общества по менопаузе (2009 г.), посвященные ССЗ у женщин. Показана важная роль немедикаментозных мероприятий по формированию здорового образа жизни и коррекции основных факторов риска ССЗ. В статье освещены основные принципы медикаментозного ведения женщин в менопаузе. Представлены данные клинического применения милдроната в профилактике ССЗ. Рассматриваются особенности антигипертензивной терапии у женщин в менопаузе – обоснована возможность использования антагониста рецепторов ангиотензина -II – лозартана как препарата первого выбора в коррекции артериальной гипертензии (АГ) и метаболических нарушений, показана роль гиполипидемической и сахароснижающей терапии. Важным является активный совместный подход кардиологов и гинекологов по выявлению и управлению основными факторами риска и тщательное наблюдение за женщинами в качестве меры первичной профилактики ССЗ.

Ключевые слова: менопауза, факторы риска, немедикаментозные мероприятия, милдронат, антигипертензивная терапия, лозартан.

Несмотря на существенные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), последние по – прежнему являются основной причиной смерти женщин в большинстве стран мира и, в отличие от регистрируемого в последнее десятилетие снижения смертности от ИБС у мужчин, у женщин она остается стабильной или устойчиво повышается, и прогнозируется ее дальнейший рост среди женщин в связи со старением населения [1,2,3].

В качестве основной причины роста риска ССЗ у женщин большинство авторов рассматривают эстрогенный дефицит [4,5].

Нарастающий дефицит женских половых гормонов приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности (ИР), висцерального ожирения, дисфункции эндотелия и метаболических нарушений, объединенных рамками менопаузально-го метаболического синдрома (МС) [5, 6].

Клиническая значимость выявляемых метаболических нарушений заключается в том, что их сочетание ассоциируется с высоким риском развития ССЗ и сахарного диабета (СД) типа 2. Следствием этих изменений является быстрое формирование атеросклероза и его тяжелых последствий. С другой стороны, МС является обратимым состоянием и при соответствующем лечении и усилении профилактических мероприятий можно добиться исчезновения или, по – крайней мере, уменьшения выраженности его проявлений [7,8,9].

Протективное действие эстрогенов во многом обусловлено их положительным влиянием на липидный профиль, что проявляется ускорени-

ем катаболизма ЛПНП, увеличением продукции желчных кислот, уменьшением распада ЛПВП, снижением уровней липопротеина (а) и аполипопротеина (в) [10]. Эстрогены обладают также антиоксидантными свойствами и способны подавлять процессы перекисного окисления липидов, активируют экспрессию генов, ответственных за синтез оксида азота, обладают противовоспалительными и антитромбогенными эффектами, что благоприятно влияет на функциональную активность эндотелия [11,12]. Вазодилатирующее и антиатерогенное действие женских половых гормонов также обусловлено их свойствами антагонистов кальция [13,14]. Известна также способность эстрогенов уменьшать проявления инсулинорезистентности – ключевого звена в развитии МС [12,15].

Поскольку среди ССЗ наиболее частой причиной смерти женщин становится ИБС, то и профилактические мероприятия, в первую очередь, должны быть направлены на предупреждение этого заболевания.

Многие из факторов риска ССЗ у женщин могут быть изменены с помощью модификации образа жизни, активного лечения АГ и метаболических нарушений. Учитывая высокие риски ССЗ у женщин, врачи должны вести пациенток с менопаузальными симптомами таким образом, чтобы терапия была максимально эффективной для купирования этих проявлений и в то же время минимизировала высокие риски, связанные с ССЗ [16,17,18].

Образ жизни оказывает большое влияние на индивидуальный риск ССЗ и простое его изменение может

значительно снизить риски. Воздействие СД, курения и гипертриглицеридемии на риск ССЗ выше у женщин, чем у мужчин [19,20].

До наступления менопаузы АГ у женщин встречается реже, чем у мужчин. Переломным моментом в развитии АГ у женщин является менопаузальный период, в котором частота АГ возрастает и впоследствии, в постменопаузе, начинает превышать аналогичный показатель у мужчин [21,22].

Даже высокое нормальное АД связано с увеличением риска ССЗ, и результаты целого ряда исследований показали, что незначительное снижение уровня АД способствует значительному сокращению риска ССЗ. Подсчитано, что снижение систолического артериального давления на 10 мм рт.ст приводит к сокращению сердечно-сосудистых событий в последующем на 25% [18,20].

В феврале 2009 года в Италии состоялся 8-й Семинар Международного общества по менопаузе с участием целевой группы по изучению половых различий Европейского общества кардиологов, посвященный вопросам ССЗ у женщин в постменопаузе. По его итогам было опубликовано заявление [23].

Консенсусное заявление

международного общества по менопаузе

- Сердечно-сосудистые заболевания – «убийца» номер один женщин в западных странах.
- Женщины и их врачи должны знать больше об уникальных факторах, которые характерны для женщин и увеличивают у них риск развития ССЗ.
- Измерение АД и оценку других факторов риска ССЗ рекомендуется проводить в рамках рутинной практики ведения всех менопаузальных женщин.
- Эффективное ведение женщин даже с высоким нормальным АД уменьшит риск ССЗ.
- Согласно Консенсусу, выработанному в ходе Семинара, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) может быть назначена женщинам в возрасте, близком к возрасту естественной менопаузы, без увеличения риска ИБС, и даже может снизить риск в этой возрастной группе.
- ЗГТ не противопоказана женщинам с гипертензией и, в некоторых случаях, может даже снизить уровень АД.
- Противопоказанием для назначения ЗГТ служат инфаркт миокарда, инсульт или легочная эмболия в анамнезе.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия по формированию здорового образа жизни, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, повышение физической активности и отказ от вредных привычек – таких, как курение и злоупотребление алкоголем.

Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных меро-

приятий, а должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, но в то же время требует больших усилий как со стороны врача, так и самого больного. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно [16,24,25].

В ранние сроки постменопаузы при наличии показаний, отсутствии противопоказаний и желании женщины прием ЗГТ может снизить риск ССЗ [17,18,23].

Медикаментозное воздействие включает антигипертензивные, гиполипидемические, сахароснижающие и другие препараты по показаниям.

Образ жизни

Наличие абдоминального ожирения как основного критерия МС отражает его ключевую роль в патогенезе данного состояния: ожирение вносит вклад в развитие АГ, обуславливает высокую концентрацию ХС в плазме крови и снижение концентрации ХС ЛПВП, ассоциируется с гипергликемией и тесно связано с повышенным риском развития ССЗ. На сегодняшний день общепризнано, что лечение ожирения должно быть приоритетной целью при коррекции метаболических нарушений.

Диета и физические упражнения очень эффективны для снижения риска метаболического синдрома, СД и должны быть рекомендованы всем женщинам в пре – и постменопаузе.

В качестве терапии первой линии должно выступать снижение веса за счет ограничения энергетической ценности потребляемой пищи и усиления физической активности.

Сбалансированная диета для женщин в менопаузальный период должна быть богатой фруктами, овощами, клетчаткой (5–6 порций в день) и белками (включая рыбу дважды в неделю). Ежедневно необходимо потреблять < 1 чайной ложки соли, а прием с пищей холестерина должен быть ограничен < 300 мг. Рекомендуется ежедневно включать в диету один грамм кальция и 800 МЕ витамина Д.

Регулярные физические занятия снижают СС риск на 75% и этот показатель еще выше у женщин, имеющих один или более СС факторов риска. Оптимальная программа для более молодых, здоровых женщин в ранней постменопаузе должна включать, по крайней мере, 30 минут умеренных физических занятий три раза в неделю. Доказано, что адекватная физическая активность воспроизводит многие положительные эффекты ЗГТ. Важно с юности заниматься физическими упражнениями. С возрастом необходимо корректировать физические нагрузки. Аэробные упражнения (на свежем воздухе – ходьба и плавание) улучшают углеводный обмен и липидный профиль, снижают АД и скорость потери костной массы (только ходьба). Анаэробные упражнения

(силовые — подъем тяжестей) способствуют сохранению и увеличению минеральной плотности костной ткани за счет формирования гибкости, прочности и силы. Рекомендуются физические упражнения должны быть сбалансированы и учитывать индивидуальные особенности женщины, состояние сердечно-сосудистой системы и мышечную силу. Достаточное употребление кальция усиливает действие физических упражнений.

Современные научные данные подтверждают, что снижение веса и регулярная физическая активность способствуют уменьшению сывороточной концентрации общего ХС и ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), способствуют повышению концентрации ХС ЛПВП, нормализуют уровень АД и показатели гликемии, а также уменьшают ИР, концентрацию С-реактивного протеина и ингибитора активатора плазминогена типа 1, что, в конечном итоге, приводит к существенному снижению СС риска. Целесообразно достижение снижения массы тела на 7–10% за 6–12 месяцев [19,20,25,26].

У курящих женщин выше риск развития ранней менопаузы, более выраженных вазомоторных симптомов, постменопаузального остеопороза и переломов. По сравнению с некурящими женщинами у курящих чаще определяются более низкие значения эстрогенов и усиление образования андрогенов. В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь курения в данный момент или ранее, с продолжительностью и числом выкуриваемых сигарет в день (или пачек сигарет в год) с наличием и тяжестью климактерических симптомов в пре- и постменопаузе. Некурящие женщины, подверженные «пассивному» курению дома, также чаще испытывают вазомоторные проявления. Курение, особенно у молодых женщин, существенно увеличивает риск развития ССЗ и напрямую зависит от количества выкуриваемых сигарет. В отличие от мужчин, у которых выкуривание более 15 сигарет в сутки увеличивает риск, у женщин риск увеличен даже при выкуривании 1–4 сигарет [20].

Злоупотребление алкоголем повышает риск рака молочных желез (на 9% при каждом дополнительном приеме «сверх нормы» в сутки). Приемлемым считается потребление 45–50 мл крепких напитков (10–15 г алкоголя) в сутки или сухое вино белое или красное — 150 мл в сутки [20].

Медикаментозные методы профилактики ССЗ — акцент на милдронат

Уже в менопаузе дефицит эстрогенов вызывает нарушение функции эндотелия сосудов и снижение секреции оксида азота (NO), поскольку эстрогены непосредственно регулируют эти процессы. Оксид азота наряду с мощным вазодилаторным эффектом обладает выраженными антиатеросклеротическим

и антиагрегантным свойствами. Эндотелиальную дисфункцию и снижение выработки эндотелием NO у женщин в менопаузе усугубляет ИР, являющаяся как следствием дефицита эстрогенов, так и МС. Повышенное количество свободных жирных кислот (СЖК) при висцеральном ожирении приводит к дислипидемии, прогрессированию ИР и гипергликемии. Гипергликемия, в свою очередь, вызывает повышенное образование свободных радикалов, т.е. оксидативный стресс. В развитии эндотелиальной дисфункции огромную роль играют процессы свободно — радикального окисления. При этом свободные радикалы связываются с липидами и молекулами NO, что приводит к образованию субстрата атеросклеротической бляшки и потере защитных антиатеросклеротических свойств NO.

В этой связи для коррекции эндотелиальной дисфункции, торможения процессов свободно — радикального окисления и последующего ремоделирования сердечно-сосудистой системы препаратом выбора может служить милдронат.

Милдронат обладает двойным действием — с одной стороны, индуцирует повышение секреции NO, с другой стороны, — уменьшает оксидативный стресс и окисление липидов.

Милдронат — аза-аналог гамма-бутиробетаина — был разработан в 1975 г., а с 1987 г. ведутся исследования, связанные с противоишемическим действием этого препарата.

Преимущество милдроната состоит в том, что последний опосредованно тормозит β -окисление свободных жирных кислот в митохондриях, препятствуя их транспорту к месту окисления. При этом в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, которые при активации свободно — радикальных процессов служат источником образования токсических липопероксидов.

Милдронат, прежде всего, ингибирует биосинтез карнитина (превращение гамма-бутиробетаина в карнитин). Именно карнитин является тем транспортным средством, с помощью которого длинноцепочечные жирные кислоты поставляются в митохондрии.

При понижении концентрации карнитина в цитозоле снижается и скорость транспорта жирных кислот в митохондрии, что, в свою очередь, способствует восстановлению транспорта всего, уже произведенного, АТФ в цитозоль. Повышение концентрации жирных кислот в цитозоле является своеобразным сигналом клетке о том, что окисление жирных кислот по каким-то причинам невозможно. На такой сигнал организм отвечает включением механизмов окисления глюкозы.

Таким образом, милдронат оказывает влияние на энергетический метаболизм, связанное с переключением клеток миокарда с окисления жирных

кислот на кислород-сберегающее окисление глюкозы [27,28,29,30].

Милдронат активирует оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы:

- гексокиназу, вовлекающую в процесс окисления не только глюкозу, но и другие гексозы;
- пируватдегидрогеназу, которая вовлекает образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, тем самым предотвращая образование лактата (ацидоз).

Особую роль в регуляции сосудистого тонуса играет NO — самый мощный эндогенный вазодилататор. При развитии эндотелиальной дисфункции происходит снижение выработки вазодилатирующих факторов и, в первую очередь, NO и повышение продукции вазоконстрикторных субстанций.

Модулируя выработку NO сосудистой стенкой, милдронат как в эксперименте, так и в клинике, способствует снижению периферического сопротивления как в конечностях, так и в головном мозге. Причем это происходит без эффекта обкрадывания, так как физиологические концентрации NO на нормотонические сосуды практически никакого влияния не оказывают.

В развитии эндотелиальной дисфункции важное значение имеет активация процессов свободно — радикального окисления, и в этой связи милдронат может служить препаратом выбора, так как наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы милдронат подавляет синтез карнитина и способствует накоплению γ -бутиробетаина, концентрация которого возрастает в десятки раз. Оказалось, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия милдроната, чем собственно торможение β -окисления, так как γ -бутиробетаин является структурным аналогом ацетилхолина. Повышение концентрации γ -бутиробетаина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез NO. Эти же механизмы имеют значение в подавлении агрегационной активности тромбоцитов [31].

Учитывая возможности цитопротекторов в восстановлении внутриклеточного энергетического обмена, уменьшении активности процессов свободно-радикального окисления и устранении дисфункции эндотелия, весьма перспективным является применение милдроната в комплексной терапии АГ.

В ряде исследований было отмечено усиление гипотензивного эффекта применяемых препаратов, изменение активности свободно — радикальных процессов, увеличение эндотелий — зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии при проведении манжеточной пробы, уменьшение толщины интимомедиального комплекса, улучшение диастолической функции левого желудочка, что в долгосрочном плане способствует замедлению процессов гипертонического ремоделирования сосудов и сердца [32,33].

Особенности антигипертензивной терапии у женщин в менопаузе

В настоящее время для лечения АГ при МС, исходя из многогранности ее патогенеза, применяют все основные группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), антагонисты кальция (дигидропиридиновые и недигидропиридиновые), диуретики в малых дозах, кардиоселективные бета — блокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов.

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и женских половых гормонов, повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II, теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1), развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II, а его влияние на AT1 становится более выраженным.

Повышение активности РААС является одним из ведущих механизмов формирования АГ у женщин в постменопаузе. При развитии МС в менопаузе также наблюдается повышенная активация РААС вследствие ИР, гиперинсулинемии и гиперлептинемии [11,14].

Таким образом, препараты, ингибирующие РААС, относятся к препаратам первого ряда для лечения АГ у женщин в менопаузе. Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются также иАПФ и АРА с доказанным метаболически нейтральным и органопротективным действием. Преимуществом этих препаратов является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмен. Некоторые препараты этих двух классов обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный и липидный обмен [21].

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) фигурировали 9193 пациента, из которых 4963 женщины с АГ и гипертрофией левого желудочка были рандомизированы в группы лозартана и ателолола. В группе лозартана наблюдалось 13%-е снижение общих сердечно — сосудистых исходов, значительный регресс гипертрофии левого желудочка, причем наибольшая эффективность отмечена в группе женщин и у пациентов старше 70 лет.

Следует отметить, что клинических исследований, посвященных изучению эффективности антигипертензивной терапии у женщин с дефицитом эстрогенов, проводилось очень мало. В связи с этим, представляют интерес результаты работы профессора Ткачевой О. Н. [34], в которой использовался АРА — Блоктран (лозартан) для лечения АГ у женщин в постменопаузе. В исследовании участвовали 2 группы женщин в постменопаузе: одна —

без ЗГТ, другая – принимающая ЗГТ до начала исследования. Исходно и через 6 месяцев терапии блоктраном оценивали уровень АД, толщину интимы-медиа сонной артерии, ЭЗВД, уровень СРБ и ХС ЛПНП. Включение в схему антигипертензивной терапии лозартана оказало позитивное влияние на уровень АД у пациенток в обеих группах. Кроме того, уже через 6 месяцев терапии у пациенток обеих групп отмечалась нормализация ЭЗВД плечевой артерии, тенденция к уменьшению толщины комплекса интима-медиа, достоверное улучшение показателей липидного обмена, более выраженное в группе женщин с ЗГТ.

Блоктран (лозартан) обладает еще некоторыми метаболическими эффектами, выгодно отличающими его от других представителей класса АРА – способностью повышать экскрецию мочевой кислоты (МК) почками, снижая ее уровень в плазме крови. Такое свойство обусловлено способностью молекулы лозартана (в отличие от его активного метаболита) влиять на реабсорбцию уратов в проксимальных почечных канальцах [35].

Известно, что применение иАПФ и антагонистов кальция также оказывает умеренное урикозурическое действие, но не приводит к снижению МК в крови. Прием диуретиков повышает уровень МК в крови, а прием бета – блокаторов, по-видимому, не влияет на ее уровень.

Связь между уровнем в плазме крови МК и риском развития ССЗ считается хорошо доказанной. Повышение МК может играть патогенетическую роль в развитии ССЗ [35]. Следует отметить наличие корреляции между уровнем МК, которая фильтруется, реабсорбируется и секретируется в проксимальных почечных канальцах, функцией почек и АГ. Доказано, что у женщин более сильная связь между уровнем МК и другими ФР развития ССЗ по сравнению с мужчинами. Повышение МК у женщин в период постменопаузы обусловлено сложными изменениями метаболизма, возникающими вследствие дефицита эстрогенов.

Таким образом, с учетом нарушения метаболизма МК, характерного для женщин в постменопаузе, блоктран (лозартан), обладающий уникальным свойством снижать уровень МК в плазме крови за счет усиления экскреции ее почками, является препаратом выбора для этой категории пациенток.

Выбор препарата, обладающего дополнительными возможностями для снижения риска развития ССЗ у больных с АГ, представляется оправданной тактикой современной гипотензивной терапии. Таким образом, хотя нет сомнений в том, что необходимым условием эффективности гипотензивного средства следует считать достаточно выраженное гипотензивное действие, это условие не является необходимым и достаточным. Очень

важно, чтобы гипотензивный препарат, кроме его основного назначения, обладал бы свойствами, которые позволяют дополнительно снизить риск развития осложнений ССЗ.

Гиполипидемическая и сахароснижающая терапия

Как и в общей популяции, дислипидемия при МС является важнейшим фактором СС риска и поводом к активным профилактическим мероприятиям. Наличие МС в тактическом плане позволяет ужесточить целевые уровни липидов плазмы крови.

До недавнего времени снижение уровня ХС ЛПНП было основной целью при проведении профилактики ССЗ. Однако, нередко атеросклероз развивается при нормальных или незначительно повышенных уровнях ХС ЛПНП, что указывает на важное значение антиатерогенной фракции липидов – ХС ЛПВП [36,37]. В настоящее время доказано, что уровни ХС ЛПВП в плазме обратно пропорционально коррелируют с частотой ССЗ.

Повышение уровня ТГ является более важным фактором риска для женщин по сравнению с мужчинами, однако значение его несколько уменьшается с возрастом.

Для лечения атерогенной дислипидемии существуют различные классы препаратов.

Статины позволяют достичь целевых показателей ХС ЛПНП и обладают множеством плеiotропных эффектов, что существенно снижает риск СС событий.

Важным преимуществом фибратов при выборе гиполипидемического препарата для больных МС является их способность существенно снижать уровень ТГ крови и повышать ХС ЛПВП.

При комбинированной гиперлипидемии возможно совместное применение статинов и фибратов, однако при этом следует помнить о повышенном риске осложнений.

Назначение препаратов никотиновой кислоты при МС ограничено их способностью ухудшать толерантность к глюкозе, вызывать гиперурикемию и усугублять тканевую инсулинорезистентность [38].

Основным классом препаратов, значимо влияющих на инсулинорезистентность, являются бигуаниды с их единственным на сегодняшний день представителем – метформином. Результаты исследования UKPDS продемонстрировали безопасность и высокую эффективность метформина у больных с СД типа 2 и ожирением. Отмечено достоверное снижение частоты макрососудистых осложнений, при этом способность метформина компенсировать СД была сопоставимой с таковой производных сульфонилмочевины [39].

По результатам многочисленных исследований не выявлено гендерных различий в эффективности этих видов терапии.

Роль и обязанности гинекологов и кардиологов при ведении пациенток в менопаузе

У большинства женщин в пре- и постменопаузе имеется определенный риск развития ССЗ, хотя степень этого риска может быть разной. Выбор профилактического вмешательства должен, в первую очередь, определяться степенью риска развития ССЗ, а не наличием или отсутствием самого заболевания [18,20,23].

Крайне важным является активный подход к выявлению и управлению основными факторами риска и тщательное наблюдение за женщинами в качестве первичной профилактики ССЗ. Существует тенденция, согласно которой женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента констатации уже развившегося ССЗ, с меньшей вероятностью им рекомендуются меры по вторичной про-

филактике этих нарушений и проводятся операции по коронарному стентированию [40].

В этой связи гинекологи должны находиться в постоянном контакте с кардиологами, чтобы быть в курсе современных рекомендаций, касающихся контроля уровня АД, дислипидемии и других метаболических параметров, способствующих увеличению СС риска.

Принимая во внимание широкую распространенность у женщин менопаузальных проявлений, следует совместно обсуждать возможность использования ЗГТ с учетом наличия возможных факторов риска. Кроме того, в ходе каждого визита к врачу пациентки должны быть тщательно обследованы на наличие СС факторов риска и проявлений метаболического синдрома, а также информированы и снабжены рекомендациями относительно важности изменения образа жизни.

Литература

- Simon T., Jaillon P. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials. *Eur Heart J* 2000;2: Suppl G: G2-G6.
- Peterson S, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005.
- Wenger NK, Pajletti R, Lenfant CJM et al. *International Position Paper on Women's Health and Menopause*. NHLBI, Office of Research on Women's Health, NIH and Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation. NIH Publication No. 02-3284, July 2002.
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976;85 (4):447-52.
- Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13:265-79.
- Баранова Е. И., Большакова О. О., Маслова Н. П. и др. Сердечно-сосудистая патология у женщин в постменопаузе и влияние заместительной гормональной терапии. В кн.: Клиническая и экспериментальная кардиология под ред. Шляхто Е. В. Санкт-Петербург 2005; 159-72.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension* 2007; 49:40-7.
- Forouhi NG, Merrick D, Goyder E, et al. Diabetes prevalence in England, 2001 - estimates from an epidemiological model. *Diabet Med* 2006;23:189-97
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1288-99.
- Stevenson J. Q., Crook D., Godsland I. F. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98:83-90.
- Mendelsohn M., Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
- Сметник В. П. Метаболические влияния эстрогенов и их дефицита//В кн.: Руководство по климактерию/Под. ред. Сметник В. П., Кулакова В. И./М.: МИА, 2001. С. 406-40.
- Быстрова М. М., Бритова А. Н., Горбунов В. М. и др. ЗГТ у женщин с артериальной гипертензией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты. *Тер. арх.* 2001; 73 (10): 33-8.
- Сметник В. П., Шестакова И. Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. *Тер. арх.* 1999; 71 (10): 61-5.
- Подзолкова Н. М., Подзолков В. И., Можарова Л. Г. и др. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. *Сердце* 2004; 3 (6):276-79.
- Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8 (6), приложение 2.
- Чазова И. Е., Сметник В. П., Балан В. Е. и соавт. Консенсус Российских кардиологов и гинекологов: ведение женщин в пери- и постменопаузе с сердечно-сосудистым риском. *Consilium medicum* 2008; 11:258-64.
- Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Eur Heart J* 2007;28:2028-40.
- Гиляревский С. Р. Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. *Сердце* 2004; 3 (6):280-83.
- Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. *Проблемы женского здоровья* 2009; 3 (4):51-82.
- Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н. и др. Артериальная гипертензия у женщин. Есть ли основания для особой тактики лечения? *Consilium medicum* 2009; 11 (5):49-54.
- August P, Oparli S. Hypertension in women. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84 (6): 1862-6.
- David F. Archer, Jean-Francois Arnal, Martin Birkhauser et al. *International Menopause Society Consensus. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT*. *Climacteric* 2009; 12:368-77.
- Мычка В. Б., Жернакова Ю. В., Масенко В. П. и др. Современные подходы к лечению метаболического синдрома. *Consilium medicum* 2009; 11 (5):43-8.
- Чазова И. Е., Мычка В. Б. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика, 2008. -319 с.
- Cosentino F, Ryden L, Francia P, et al. Сахарный диабет и метаболический синдром. В Кн.: *Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов*. Под. ред. Кэмма АД, Люшера ТФ, Серриуса ПВ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 461-96.
- Арутюнов Г. П., Дмитриев Д. В., Мелентьев А. С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. *Клиническая геронтология* 1996; 1: 3-7.
- Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent. *Drugs Fut.* 1996;21:1-87.
- Scarda I, Dzerve V, Klincare D et al. Changes of the patients common state and hemodynamic parameters due to the long-term Mildronate treatment of congestive heart failure. *Ist Intern. Meet. «Heart Failure 95»*: Abstr. (Apr.1-4 1995, Amsterdam):10.
- Михин В. П., Хлебодаров Ф. Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. *РКЖ*. 2010;4:83-92.
- Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *РКЖ* 2010; 2 (82):45-51.

32. Хлебодаров Ф. Е., Тюриков П. Ю., Михин В. П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом. РМЖ 2009;5:46–50.
33. Хлебодаров Ф. Е., Тюриков П. Ю., Михин В. П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. РКЖ. 2009; 6 (80):34–8.
34. Ткачева О. Н., Барабашкина А. В., Новикова И. М., Шарашкина Н. В. Применение лозартана у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией в периоде постменопаузы. КВТиП 2010; № 6:25-31. 2010.
35. Nshieggan A., Alderman M. H., Kjeldsen S. E., et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65:1041–1049 В.
36. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. О гиполипидемической терапии при метаболическом синдроме. *Сердце* 2006; 7 (31): 356–9.
37. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106: 3143–3421
38. McKeney JM, McCormick LS, Schaefer EL et al. Effect of niacin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with atherogenic dyslipidaemia. *Am J Cardiol.* 2001; 88 (3): 270–4.
39. Bell PM, Hadden DR. Metformin. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997; 26(3): 523-37.
40. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113:490–8.

Abstract

The review outlines the main mechanisms of protective estrogen effects on cardiovascular system and the role of estrogen deficiency in cardiovascular disease (CVD) development. The position of the International Menopause Society (2009) on CVD in women is summarized. The importance of non-pharmaceutical measures in lifestyle modification and CVD risk factor (RF) management is discussed. The main principles of pharmaceutical treatment in premenopausal women are presented, together with the clinical evidence on mildronate in CVD prevention. The specific features of antihypertensive therapy in menopausal women are discussed. The authors justify the use of an angiotensin II receptor antagonist losartan as a first-choice medication for the management of arterial hypertension (AH) and metabolic disturbances. The role of lipid-lowering and glucose-lowering therapy is also demonstrated.

Mutual efforts of cardiologists and gynecologists, together with active monitoring, are important components of RF management and primary CVD prevention in women.

Key words: Menopause, risk factors, non-pharmaceutical measures, mildronate, antihypertensive therapy, losartan.

Поступила 28/11 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: TolstovSN@mail.ru

[Толстов С. Н. (*контактное лицо) – к. м. н., заведующий кардиологическим отделением МУЗ «1-я городская клиническая больница», Салов И. А. – д. м. н., профессор, Заслуженный врач России, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Мычка В. Б. – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий, Кириллова М. Ю. – аспирант отдела системных гипертензий, Войченко Н. А. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета, Кузнецова И. В. – д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии].