

# Рациональная фармакотерапия у женщин с сердечной недостаточностью и менопаузальным синдромом в ранней постменопаузе

Я. И. Коц<sup>1</sup>, О. Д. Константинова<sup>2</sup>, Ю. В. Лискова<sup>1</sup>

ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия, г. Оренбург:

<sup>1</sup> кафедра госпитальной терапии им. Р. Г. Межебовского с курсом клинической фармакологии,

<sup>2</sup> кафедра акушерства и гинекологии

## Резюме

**Цель.** Оптимизировать лечение сердечной недостаточности у женщин с менопаузальным синдромом в постменопаузе путем применения ингибитора АПФ III поколения «Мозкс» (мозксиприла) и эстроген-гестагенного препарата «Анжелик».

**Материал и методы.** В исследование включены 60 женщин в возрасте 50-60 лет с ХСН I-IIa стадии и I-II ФК в раннем постменопаузальном периоде с менопаузальным синдромом различной степени тяжести. Пациенты распределены на три группы (по 20 человек в каждой). 1 группа получала лечение ХСН мозксиприлом по 7,5-15 мг в сутки. Во 2 группе проводилось лечение, включая одновременно мозксиприл по 7,5-15 мг в сутки и «Анжелик» по 1 таблетке в сутки. В 3 группе получали традиционную терапию ХСН, эналаприл 10-20 мг в сутки.

**Результаты.** Через 6 месяцев наблюдения были выявлены достоверные различия данных 2 группы по сравнению с 1 и 3 группами. Комбинированная терапия мозксиприлом и «Анжелик» показала более значимое улучшение клинико-функционального состояния пациентов 2 группы: значительно улучшалось качество жизни, уменьшалась тяжесть менопаузального синдрома, повышалась толерантность к физической нагрузке. Применение мозксиприла и «Анжелик» во II группе приводил к более быстрой стабилизации цифр АД и снижению суточной дозы ингибитора АПФ на 2-3 неделе лечения у 60% пациентов.

**Выводы.** Исследование показало, что включение «Анжелик» в лечение женщин с начальной стадией ХСН и менопаузальным синдромом значительно повышает эффективность стандартной терапии сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** менопаузальный синдром, сердечная недостаточность, комбинированная терапия мозксом и «Анжелик».

## Введение

До недавнего времени мужской пол относили к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поэтому проблемы диагностики и лечения именно этой группы населения активно исследовались и вызывали интерес у практикующих врачей [1]. Однако популяционные исследования последних десятилетий продемонстрировали, что у женщин с наступлением менопаузы резко возрастает частота артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, инфарктов миокарда и как следствие — хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [2, 14]. Данные последнего эпидемиологического

исследования в Российской Федерации ЭПОХА-ХСН показали, что распространенность ХСН у женского пола в 1,44 раза больше, чем у мужчин, и составляет 14,2%. Различия по частоте встречаемости ХСН по полу в группе тяжелых больных оказались еще более значительными: среди женщин распространенность составила 3,04%, среди мужчин — 1,3% [3]. Среди лиц женского пола, страдающих ХСН, 70% приходится на пациенток старше 50 лет [4, 17]. Существенный рост частоты ССЗ и сердечной недостаточности у женщин после наступления менопаузы часто связывают с дефицитом эстрогенов. В настоящее время экспериментально доказано защитное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, обнаружены эстроген-синтаза, эстроген-рецепторы альфа и бета на поверхности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов [5]. Снижение благоприятных эффектов

Я. И. Коц — д. м. н., профессор кафедры;

Ю. В. Лискова — аспирант кафедры.

О. Д. Константинова — зав. кафедрой акушерства и гинекологии, д. м. н., профессор.

эстрогенов у женщин в постменопаузе на липидный и углеводный обмен, сосудистую стенку, ренин-ангиотензиновую систему и свертывающую систему крови и, как следствие, развитие менопаузального метаболического синдрома могут расцениваться как причина роста заболеваемости ХСН [6].

В последнее десятилетие научная общественность стала уделять пристальное внимание половым различиям в клинической картине, диагностике и лечении сердечной недостаточности. В рамках концепции гормонального континуума женского здоровья возникли первые попытки назначения эстрогенов и/или гестагенов для коррекции обменно-эндокринных постменопаузальных изменений, значительно ухудшающих течение имеющихся ССЗ [7]. Накопилась масса фактов, подтверждающих, что эффективность заместительной гормональной терапии при назначении у женщин в постменопаузе во многом зависит от возраста или времени от начала менопаузы, что может оказать существенное влияние на соотношение пользы/риска, особенно в отношении сердечно-сосудистых исходов; большое значение имеют форма применения, доза, состав и свойства компонентов препарата [8, 16]. Важная роль отводится применению у женщин с ССЗ и ХСН в постменопаузальном периоде органопротективных препаратов с минимумом побочных эффектов, к таким относится ингибитор АПФ мозексиприл, эффективность которого доказана в результате сравнительного исследования МАДАМ (*Moexipril as Anti-Hypertensive Drug After Menopause*) [9].

Таким образом, целью нашей работы стала оптимизация лечения ХСН у женщин с менопаузальным синдромом в постменопаузе путем применения ингибитора АПФ III поколения «Мозекс» (мозексиприл, SCHWARZ PHARMA) и эстроген-гестагенного препарата «Анжелик» (1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона, SCHERING).

## Материал и методы

В исследование включены 60 женщин в возрасте 45–60 лет с ХСН I-IIa стадии и I-II ФК на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) первой и второй стадии в раннем постменопаузальном периоде с менопаузальным синдромом различной степени тяжести. Исследуемые были разделены на три рандомизированные группы, сопоставимые по возрасту, гормональному статусу, основному заболеванию, тяжести ХСН. 1 группа (20 человек) получала лечение ингибитором АПФ мозексиприлом по 7,5–15 мг в сутки. Больным 2 группы (20 человек) проводилось лечение, включая одновременно мозексиприл по 7,5–15 мг в сутки и ЗГТ эстроген-гестагенным препаратом «Ан-

желик» (1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона) по 1 таблетке в сутки. Больные 3 группы (20 человек) получали терапию ХСН эналаприлом 10–20 мг в сутки. Наблюдение пациентов проводилось в течение 6 месяцев.

При выполнении работы мы использовали Миннесотский опросник для определения качества жизни больных с ХСН (наивысшее качество жизни — 0, наиболее низкое — 105), шкалу оценки тяжести ХСН в баллах (В. Ю. Мареев, ШОКС, 2001) [12], шкалу определения тяжести менопаузального синдрома в баллах по индексу Куппермана в модификации Е. В. Уваровой (1982).

Из лабораторных данных оценивался липидный профиль: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ). Гормональный статус женщин определялся по уровню эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на фотометре «Multiscan».

Больным проводилась эходоплеркардиография на аппарате «Vivid 3» по общепринятой методике в В и М — режимах, при этом рассчитывались и показатели трансмитрального кровотока для уточнения диастолической функции левого желудочка. УЗИ гениталий проводилось на аппарате «Aloka-4000», маммография — на аппарате «Mammo DIAGNOST UC». Всем больным до и после лечения проводилась проба с 6-минутной ходьбой с использованием шагомера HJ-113E фирмы «OMRON». Полученные данные обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы Statistica for Windows 6.0 с использованием параметрических и непараметрических критериев Стьюдента, Вилкоксона, коэффициента корреляции Спирмена.

## Результаты

В исследование включены 60 женщин из них у 13 (21%) в анамнезе была диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 47 (79%) — АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). АГ 2 степени выявили при обследовании у 41 (68%) пациентки, АГ 3 степени — у 19 (32%) женщин. По шкале Мареева и пробе с 6-минутной ходьбой СН 1 стадии I ФК диагностировали у 14 (23%) пациентов, СН 1 стадии II ФК — у 35 (58%) женщин, СН 2А стадии II ФК — у 11 (19%). Индекс массы тела у обследуемых составил в среднем 30,9 кг/м<sup>2</sup> (29,6–33,2 кг/м<sup>2</sup>).

Через 6 месяцев лечения были выявлены достоверные различия данных 2 группы по сравнению с 1 и 3 группами. Применение ком-

Таблица 1. Динамика клинического состояния пациентов по данным ШОКС

Показатель	1 группа (n=20)		2 группа (n=20)		3 группа (n=20)	
	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.
Шкала Мареева						
I ФК (до 3,5)	5(25%)	9(45%)	5(25%)	12(60%) *	5(25%)	7(35%)
II ФК (3,5–5,5)	15(75%)	11(55%)	15(75%)	8(40%)	15(75%)	13(65%)

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Влияние проводимого лечения на качество жизни пациентов ( $M \pm m$ )

Показатель	Исходно	1 группа (6 мес.)	2 группа (6 мес.)	3 группа (6 мес.)
Сумма баллов по Миннесотскому опроснику	58 ± 14,0	39 ± 10,4*	30,5 ± 9,3*	44 ± 13,7

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 3. Динамика показателей ЭХО-КГ в группах лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Исходно	1 группа (6 мес.)	2 группа (6 мес.)	3 группа (6 мес.)
КДР, см	5,2 ± 0,4	5,0 ± 0,2	4,8 ± 0,1	5,1 ± 0,4
КСР, см	3,2 ± 0,3	3,1 ± 0,2	3,0 ± 0,1	3,2 ± 0,2
КДО, мл	112,5 ± 2,3	109,5 ± 2,0	102,5 ± 1,6*	110,5 ± 2,1
КСО, мл	39,3 ± 1,2	36,5 ± 1,1	34,3 ± 0,9	38,3 ± 1,2
МЖП, см	1,25 ± 0,05	1,15 ± 0,05	1,1 ± 0,03	1,2 ± 0,03
ЗСЛЖ, см	1,23 ± 0,08	1,15 ± 0,06	1,1 ± 0,05	1,2 ± 0,07
Масса т, гр	253,2 ± 10,7	236,6 ± 8,8*	213,3 ± 6,5*	246,5 ± 10,4
ФВ %	59,7 ± 2,6	65,4 ± 2,4	67,1 ± 2,3*	62,4 ± 2,5
Е/А	0,93 ± 0,21	0,98 ± 0,16	1,04 ± 0,12*	0,93 ± 0,17
IVRT, мс	108,2 ± 6,8	104 ± 5,2	100,5 ± 4,6	108,3 ± 6,4
DT, мс	253 ± 5,7	249,7 ± 5,3	235,3 ± 3,4	250,4 ± 5,7

Примечание. \* –  $p < 0,05$

бинации мозкисприла и «Анжелик» способствовало значительному уменьшению функционального класса сердечной недостаточности по шкале Мареева (табл. 1) и повышала толерантность к физической нагрузке при оценке пробы с 6-минутной ходьбой. Положительная динамика в течение заболевания на фоне лечения проявлялась уменьшением жалоб на одышку в 1, 2 и 3 группах лечения на 28,0%; 39,4% и 21% соответственно, на перебои в работе сердца — на 29% в 1 группе, на 41,6% во 2 группе и на 20,3% в 3 группе; пастозность и отеки — на 21% в 1 группе, на 34% во 2 и на 16% в 3 группе. Вес тела был более стабилен и имел тенденцию к снижению во 2 группе больных, у больных 1 и 3 групп отмечался рост массы тела на 4–9% от исходной у 57% пациентов. Терапия мозкисприлом и «Анжелик» во 2 группе приводила к более быстрой стабилизации цифр АД и снижению суточной дозы ингибитора АПФ на 2–3 неделе лечения у 63% пациентов.

По Миннесотскому опроснику качество жизни у женщин исходно варьировало в пределах 44–72 баллов (в среднем 58 баллов). Пос-

ле проведенного лечения по группам в течение 6 месяцев, качество жизни женщин значительно возрастало во 2 группе, улучшалось в 1 группе и имело тенденцию к улучшению в 3 группе обследуемых (табл. 2).

При эхокардиографическом исследовании из 60 пациентов исходно у 49 была выявлена диастолическая дисфункция по I типу, у 56 женщин увеличена масса миокарда ЛЖ, у 53 — увеличена толщина МЖП и ЗСЛЖ, у 47 — дилатация полости ЛП. Фракция выброса у всех женщин состояла в пределах 54–72% (в среднем 63%). После 6-месячной терапии на ЭХО-КГ (табл. 3) отмечалась выраженная положительная динамика данных во 2 группе больных: увеличивалась фракция выброса ЛЖ, уменьшалась масса миокарда ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, улучшались показатели диастолической функции.

Липидный профиль у женщин до лечения был представлен: ХС ( $N < 5,2$  ммоль/л) у 9 обследуемых в пределах нормы, у 23 — в пределах 5,2–6,5 ммоль/л, у 19 женщин в пределах

6,7-7,8 ммоль/л, у 9 — >7,8 ммоль/л; ХС-ЛПНП ( $N < 2,2$  ммоль/л) у 11 в пределах нормы, у 49 женщин в пределах 2,7-5,2 ммоль/л; ХС-ЛПВП ( $N = 0,9-1,9$  ммоль/л) у 40 больных в пределах нормы, у 20 — ниже нормы; ТГ ( $N = 0,5-2,1$  ммоль/л) у 38 — в пределах нормы, у 22 пациенток составили 2,2-3,56 ммоль/л. При оценке липидного спектра (табл. 4) через 6 месяцев лечения более выраженная положительная динамика выявлена во 2 группе в сторону снижения атерогенных фракций — ХС и ЛПНП, роста уровня ЛПВП.

Из 60 женщин исходно менопаузальный синдром (МС) I степени (Модифицированный Менопаузальный Индекс (ММИ) = 12-34 балла) диагностировали у 26%, МС II степени (ММИ=35-58 балла) — у 65%, МС III степени (ММИ=>58 балла) — у 9% больных. Гормональный статус женщин составил до лечения: эстрадиол ( $N = 15-60$  пг/мл в постменопаузе) у 47 пациенток ниже нормы 1-9 пг/мл, у 13 женщин в пределах 19-34 пг/мл; ФСГ ( $N = 31,0-130$  мМЕ/мл в постменопаузе) у всех обследуемых находился в пределах 47,2-82,18 мМЕ/мл; ЛГ ( $N = 8,6-42$  мМЕ/мл в постменопаузе) у всех женщин был в пределах 12,05-31,14 мМЕ/мл. В процессе проводимой терапии у больных отмечалось уменьшение тяжести менопаузального синдрома (табл. 5), выраженная положительная динамика отмечалась у женщин 2 группы, в группе мозкисприла положительная тенденция была обусловлена стабилизацией ряда нейровегетативных симптомов: стабилизации цифр АД, уменьшением частоты головной боли, головокружений, судорог в ногах; в 3 группе отмечалась несущественная динамика. При оценке показателей гормонального статуса после проведенного лечения, у женщин 2 группы по сравнению с 1 и 3 группами отмечалось по-

вышение уровня эстрадиола в 3-5 раз и уменьшение уровня ФСГ 1,5-2 раза с первоначальными данными, что параллельно сопровождалось снижением менопаузального индекса.

## Обсуждение

Наше исследование подтверждает литературные данные о том, что механизмы развития СН у женщин в ранней постменопаузе определяются в основном диастолической дисфункцией при сохраненной сократительной способности миокарда левого желудочка, а среди этиологических факторов большое значение имеет артериальная гипертензия [10, 13]. Полученные данные иллюстрируют существенный вклад нарушений в гормональном статусе женщин, проявляющихся менопаузальным синдромом, в росте и прогрессировании ССЗ и развитии ХСН в постменопаузе. Чем ниже уровень эстрадиола, тем выраженнее тяжесть менопаузального синдрома и изменения в липидном профиле в сторону роста значений атерогенных фракций: ОХС и ХС-ЛПНП. Из исследования мы видим, что развитие менопаузального синдрома и непосредственное негативное влияние гипоэстрогении на миокард существенно ухудшает течение имеющихся АГ, ИБС и ХСН, снижая толерантность к физической нагрузке, трудоспособность и качество жизни пациентов, часто вызывает трудности в медикаментозной компенсации данных заболеваний.

Результаты ряда многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что ЗГТ оказывает более выраженный положительный эффект на менопаузальный синдром и ССЗ при раннем начале лечения, сразу после наступления менопаузы или в последующие 5 лет от ее начала [11]. Известно, что многие из кардиопротективных

Таблица 4. Влияние проводимого лечения на липидный спектр ( $M \pm m$ )

Показатель	исходно	1 группа (6 мес.)	2 группа (6 мес.)	3 группа (6 мес.)
Липиды крови				
ХС, ммоль/л	6,24 ± 0,33	5,68 ± 0,21	5,21 ± 0,14*	6,10 ± 0,3
ЛПНП, ммоль/л	4,3 ± 0,24	3,9 ± 0,21	3,1 ± 0,14 *	4,28 ± 0,24
ЛПВП, ммоль/л	1,22 ± 0,14	1,25 ± 0,14	1,30 ± 0,14	1,22 ± 0,13
ТГ, ммоль/л	1,7 ± 0,53	1,67 ± 0,49	1,54 ± 0,41	1,75 ± 0,5

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

Таблица 5. Влияние терапии на тяжесть менопаузального синдрома

Показатель	исходно, %	1 группа (6 мес.)	2 группа (6 мес.)	3 группа (6 мес.)
Менопаузальный синдром (МС)				
МС I степени (ММИ=12-34 балла)	26	38%	78% *	29%
МС II степени (ММИ=35-58 балла)	65	54%	22% *	61%
МС III степени (ММИ=>58 балла)	9	8%	0%	10%

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

и антиатерогенных эффектов эстрогенов реализуются через собственные рецепторы и являются эндотелийзависимыми. Поэтому важно применение ЗГТ у женщин с сердечно-сосудистой патологией в ранней постменопаузе, когда еще сохранены эстрогеновые рецепторы и нет прогрессирующего атеросклеротического повреждения эндотелия [16]. Преимущество отдается на сегодняшний день использованию низкодозированных гормональных препаратов, таких как «Анжелик», так как с увеличением дозы следует ожидать увеличение частоты и выраженности неблагоприятных эффектов [8, 18].

Комбинация мозкисприла и «Анжелик» у пациентов с ХСН и менопаузальным синдромом во 2 группе является рациональной и дает эффект взаимного усиления терапии: мозкс улучшает течение СН и опосредованно влияет положительно на менопаузальный синдром, «Анжелик» устраняет менопаузальные симптомы, влияя положительно на СН.

### Заключение

Комбинированное лечение мозкисприлом и низкодозированным эстроген-гестагенным препаратом «Анжелик» показало более значимое улучшение клинико-функционального состояния пациентов 2 группы: значительно улучшалось качество жизни больных, повышалась толерантность к физической нагрузке (проба с 6 минутной ходьбой), уменьшалась тяжесть менопаузального синдрома. В результате исследования выявлено более благоприятное влияние данной комбинации препаратов на гормональный статус, липидный спектр, данные ЭХО-КГ.

Таким образом, включение «Анжелик» в лечение женщин с начальной стадией ХСН и менопаузальным синдромом значительно повышает эффективность стандартной терапии сердечной недостаточности и может быть рекомен-

довано для лечения и вторичной профилактики СН у таких пациентов.

### Литература

1. The therapeutic challenge in postmenopausal hypertension. ed. By A. Pines. Berlin, New York: de Greuter, 2000; 52 p.
2. Подзолков В. И., Подзолкова Н. М., Можарова Л. Г., Хомичья Ю. В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы; Журнал Сердце. 2004; 3: 6: 276-279.
3. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации-данные ЭПОХА-ХСН; Журнал Сердечная недостаточность. 2006; 7: 3: 112-116.
4. Davis M. K., Hobbs F. D. R., Davis R. C., et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study.; Lancet. 2001; 358: 439-444.
5. Овчинников А. Г. Заместительная гормональная терапия в постменопаузе: защита сердца или неоправданный риск?; Журнал Сердце. 2004; 3: 6: 302-305.
6. Clanchan A. S., Fraser H. Половые различия в структуре, функции и метаболизме миокарда. ; Сердце и метаболизм. 2002; 7: 3-6.
7. Lindenfeld J., Ghali J.K., Krause-Steinrauf H.J., et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003; 42: 7: 1238-1248.
8. Соболева Г. Н. Кардиоваскулярные эффекты заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы — что доказано?; Русский медицинский журнал. 2006; 14: 10: 767-769.
9. Глезер М. Г., Тхостова Э. Б., Демидова М. А., Белюсов Ю. Б. Мозкисприл при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе.; Журнал Кардиология. 2005; 7.
10. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность.; Журнал Сердечная недостаточность. 2000; 1: 2.
11. Гилляревский С. Р. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль заместительной гормональной терапии; Журнал Сердце. 2006; 5: 7: 340-345.
12. Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Глезер М. Г., Мареев В. Ю. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН. Журнал Сердечная недостаточность. 2005; 7: 2: 52-79.

Полный список литературы см. на сайте [www.urmj.ru](http://www.urmj.ru)

## Сравнительная характеристика состояния уrogenитального тракта у женщин при различных вариантах дефицита половых гормонов

М. Ц. Антропова, А. В. Воронцова

Кафедра акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава

### Резюме

На основании обследования 421 женщины в возрасте от 25 до 60 лет установлено, что особенности изменений в состоянии органов и тканей уrogenитального тракта у женщин с дефицитом половых гормонов однонаправлены и обусловлены, в первую очередь, вариантом его развития: у обследованных с физиологически протекающим климактерием имеют место начальные проявления закономерной возрастной инволюции; у больных при патологическом кли-