

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

Грачев Вадим Геннадьевич

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНия У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: МЕСТО
ГОРМОНАЛЬНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

14.00.06 - кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
доктор медицинских наук,
профессор О.Г. Смоленская

Научный консультант -
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор С.С. Барац

Екатеринбург - 2002

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. РОЛЬ МЕНОПАУЗЫ И ГОРМОНАЛЬНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН.	10
1.1. Менопауза как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Роль гормонально-заместительной терапии в первичной и вторичной профилактике ИБС.....	10
1.2. Эпидемиология артериальной гипертензии у женщин. Влияние менопаузы на уровень АД и состояние левого желудочка.	14
1.3. Механизмы благоприятного действия эстрогенов при АГ.	16
1.3.1. Влияние эстрогенов на систему эндотелиальных факторов.	17
1.3.2. Влияние эстрогенов на активность ренин-ангиотензин- альдостероновой системы.....	24
1.3.3. Влияние эстрогенов на вегетативную активность.	27
1.3.4. Влияние эстрогенов на липидный обмен.....	29
1.3.5. Другие механизмы благоприятного действия эстрогенов.	31
1.4. Влияние ГЗТ на уровень АД.....	32
1.5. Влияние ГЗТ на структуру и функцию левого желудочка.	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Клиническая характеристика больных.....	42
2.1.1. Основная группа.....	42
2.1.1.1. Группа ГЗТ.....	46
2.1.1.2. Группа сравнения.	48
2.1.2. Контрольная группа.	48
2.2. Клинические методы обследования.....	48
2.2.1. Клиническое измерение АД.....	48
2.2.2. Оценка динамики гипертонических кризов и потребности в нифедипине.	49
2.2.3. Оценка выраженности проявлений климактерического синдрома.....	49
2.3. Специальные методы обследования.	50
2.3.1. Суточное мониторирование АД.	50
2.3.2. Эхокардиографическое исследование.....	52
2.3.3. Исследование липидного спектра.	54
2.4. Методы математической обработки материала.....	55
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ГЗТ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ.....	56
3.1. Динамика клинических проявлений артериальной гипертензии в предрандомизационный период.....	56
3.2. Влияние ГЗТ на уровень АД в разное время суток.	59
3.3. Влияние ГЗТ на частоту гипертонических кризов.	68

3.4. Влияние гипотензивной терапии в сочетании с ГЗТ и без такового на выраженность клинических проявлений климактерического синдрома.....	71
3.5. Влияние ГЗТ на показатели СМАД.....	73
ГЛАВА 4.ВЛИЯНИЕ ГЗТ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР.....	84
4.1. Влияние ГЗТ на внутрисердечную гемодинамику при исходном нарушении диастолической функции левого желудочка.....	84
4.2. Влияние ГЗТ на показатели липидного обмена.	90
4.2.1. Особенности изменений липидного спектра при использовании препаратов, содержащих гестагенные компоненты с разными свойствами.	96
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	101
5.1. ГЗТ и эффективный контроль АД	102
5.2. ГЗТ и состояние ЛЖ.....	112
5.3. Роль ГЗТ в коррекции липидных нарушений у женщин с АГ.....	117
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	127
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, как у мужчин, так и у женщин [10, 129, 175]. Распространенность АГ среди женщин в России составляет 41,1%, после 50 лет это заболевание встречается у женщин чаще, чем у мужчин [14]. Прогностическое значение АГ, как фактора риска ИБС и нарушений мозгового кровообращения, у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин сопоставимого возраста [137]. В то же время, эффективность лечения АГ у женщин после 50 лет, по сравнению с более молодыми, снижается и составляет 8% в общей популяции [14] и 36,1% среди больных, включенных в рандомизированное исследование [107].

Одной из причин увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе считается снижение уровня эстрогенов [163]. Согласно данным, полученным при проведении эпидемиологических исследований, коррекция гормональных нарушений, обусловленных менопаузой, с помощью гормонально-заместительной терапии (ГЗТ) эстрогенами может способствовать улучшению прогноза у женщин в постменопаузе [33, 139, 140, 143]. Известно благоприятное влияние эстрогенов на уровень липидов плазмы крови [64, 172] и углеводный обмен [22, 69], а также на активность нейрогуморальных систем, участвующих в патогенезе АГ [49, 126]. В связи с этим применение ГЗТ у женщин в постменопаузе с АГ позволяет рассчитывать на повышение эффективности гипотензивной терапии и улучшение профиля метаболических факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако, эффективность и безопасность применения ГЗТ, в особенности пероральных препаратов, при АГ изучена недостаточно, практически отсутствует информация о взаимодействии ГЗТ с различными группами гипотензивных препаратов. Выяснение этих вопросов может

способствовать повышению эффективности лечения АГ у женщин в постменопаузе.

Цель и задачи исследования. Цель работы: определить влияние гормонально-заместительной терапии комбинированными эстроген-гестагенными препаратами на эффективность лечения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с проявлениями климактерического синдрома.

Конкретные задачи работы:

1. Изучить влияние дополнительного применения ГЗТ на динамику АД в течение суток у женщин в постменопаузе с АГ II-III степени тяжести и клиническими проявлениями климактерического синдрома, получающих гипотензивную терапию.

2. Изучить клинические особенности течения АГ и климактерического синдрома у женщин с АГ в постменопаузе при применении гипотензивной терапии и при ее сочетании с ГЗТ.

3. Исследовать влияние дополнительного применения ГЗТ на структуру и функцию левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографического исследования у женщин с АГ в постменопаузе с исходной диастолической дисфункцией левого желудочка.

4. Изучить динамику основных показателей липидного спектра плазмы крови и ее зависимость от свойств гестагенного компонента гормональных препаратов при дополнительном применении ГЗТ у женщин с АГ в постменопаузе.

Научная новизна. Впервые изучено влияние ГЗТ, назначенной для коррекции клинических проявлений климактерического синдрома, на эффективность лечения АГ ингибиторами АПФ в сочетании с гипотиазидом у женщин в постменопаузе с АГ II-III степени тяжести. Установлена недостаточная эффективность стандартной гипотензивной терапии для

достижения адекватного контроля АД в течение суток, устранения гипертонических кризов и симптоматических подъемов АД, требующих дополнительной медикаментозной коррекции. Выявлено модулирующее влияние дополнительного применения ГЗТ на гипотензивное действие комбинации ингибиторов АПФ и гипотиазида с усилением его преимущественно в утренние и ночные часы, позволяющее улучшить контроль АД в течение суток и достигнуть нормализации суточного ритма АД у большинства больных с его исходным нарушением.

Установлено более быстрое развитие гипотензивного эффекта при длительном приеме комбинации ингибиторов АПФ и гипотиазида в случае их сочетания с ГЗТ.

Выявлена высокая эффективность сочетанного применения ГЗТ и гипотензивной терапии при устранении субъективных проявлений АГ и климактерического синдрома, проявляющаяся уменьшением частоты гипертонических кризов с их полным устранением у большинства больных, снижением частоты симптоматических подъемов АД, требующих дополнительной медикаментозной коррекции, и уменьшением количества баллов при оценке индекса Купермана.

Обнаружено значительное усиление положительного влияния гипотензивной терапии на показатели диастолической функции левого желудочка при ее сочетании с ГЗТ. Сопоставление динамики показателей СМАД и изменений диастолической функции ЛЖ у женщин, принимавших ГЗТ, обнаружило отсутствие зависимости последних от гипотензивного эффекта лечения, что может свидетельствовать о наличии непосредственного влияния комбинации ГЗТ и гипотензивной терапии на структуру миокарда уже в относительно ранние сроки ее применения.

При дополнительном применении ГЗТ у женщин с АГ в постменопаузе выявлена положительная динамика основных показателей липидного спектра

плазмы крови с уменьшением его атерогенности преимущественно за счет повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Обнаружена зависимость нормолипидемического действия ГЗТ от свойств гестагенных компонентов применявшихся гормональных препаратов.

Практическая ценность. Установлена возможность значительного улучшения контроля АД, особенно в утренние и ночные часы, уменьшения выраженности субъективных проявлений АГ и климактерического синдрома у женщин в постменопаузе при сочетании гипотензивной терапии ингибиторами АПФ и гипотиазидом с ГЗТ. Применение этой лекарственной комбинации позволяет также значительно улучшить диастолическую функцию ЛЖ у больных с ее исходным нарушением. Данные результаты определяют возможность улучшения прогноза и повышения качества жизни у женщин в постменопаузе с АГ и клиническими проявлениями климактерического синдрома при сочетании гипотензивной терапии с коррекцией гормональных нарушений с помощью ГЗТ.

Отмеченные при применении ГЗТ антиатерогенные изменения липидного спектра плазмы крови могут способствовать уменьшению выраженности сочетающегося с АГ метаболического синдрома. В то же время, у большинства больных ГЗТ не позволяет добиться полной нормализации липидов крови, в связи с чем, целесообразно ее сочетание с гиполипидемической терапией статинами.

Положения, выносимые на защиту.

1. У женщин в постменопаузе с АГ II-III степени тяжести и клиническими проявлениями климактерического синдрома применение ГЗТ оказывает модулирующее влияние на гипотензивное действие комбинации ингибиторов АПФ и гипотиазида с усилением эффекта преимущественно в утренние и ночные часы

2. Дополнительное применение ГЗТ способствует нормализации суточного ритма АД у больных с его исходным нарушением по типу non-dipper.

3. Сочетанное применение ГЗТ и гипотензивной терапии позволяет значительно уменьшить выраженность субъективных проявлений АГ и климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.

4. Дополнительный прием ГЗТ приводит к усилению положительного влияния комбинации ингибиторов АПФ и гипотиозида на диастолическую функцию ЛЖ у больных с ее исходным нарушением.

5. Применение ГЗТ у женщин с АГ в постменопаузе способствует уменьшению выраженности атерогенных изменений липидного спектра плазмы крови, хотя, в большинстве случаев, не позволяет добиться их полного устранения.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практику работы кардиологических отделений медицинского объединения "Новая больница" и областной больницы восстановительного лечения "Озеро Чусовское", амбулаторного кардиологического приема областной больницы № 2 г. Екатеринбурга.

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по кардиологии Уральской государственной медицинской академии. Основные положения работы доложены и обсуждены на Межрегиональной научно-практической конференции "Актуальные вопросы применения заместительной гормональной терапии в профилактике преждевременного старения" (Екатеринбург 2000), заседании Свердловского областного общества терапевтов (Екатеринбург, 2000), Ассамблее врачей-терапевтов Свердловской области (Екатеринбург, 2001).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 3 - в центральной печати.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 152 стр. машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 181 наименование работ, в том числе 17 отечественных и 164 иностранных авторов. Работа включает 21 таблицу и 6 рисунков.

ГЛАВА 1. РОЛЬ МЕНОПАУЗЫ И ГОРМОНАЛЬНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН.

1.1. Менопауза как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Роль гормонально-заместительной терапии в первичной и вторичной профилактике ИБС

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти женщин в России и в большинстве развитых стран мира [11, 158, 163], причем эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии неблагоприятных, по сравнению с мужчинами, тенденций. Число коронарных событий у женщин, включая нетяжелые, медленно увеличивается [151]. Ежегодно в США от сердечно-сосудистых причин погибает больше женщин, чем мужчин, и этот разрыв становится все более выраженным [178]. Хорошо известно существование связанных с полом особенностей эпидемиологии заболеваний системы кровообращения. Сердечно-сосудистая смертность и риск ИБС у молодых женщин меньше, чем у мужчин сопоставимого возраста, однако после 50 лет эти различия становятся менее выраженными, а после 70 лет исчезают [158, 163]. Наибольший рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин происходит в период развития у большинства из них естественной менопаузы [159], что позволяет предположить наличие связи между снижением уровня эстрогенов при ее наступлении и увеличением частоты этих заболеваний. Согласно данным проспективных исследований, риск развития ИБС у женщин, переживших естественную менопаузу, выше, чем у их сверстниц с сохраненной функцией яичников, но после учета влияния других факторов риска (курение, избыточная масса тела) различия становятся незначительными [116, 124]. Недостаточно убедительный характер полученных данных связывают с относительно большой продолжительностью возрастного интервала, в течение которого происходит прекращение функции яичников.

Тем не менее, наступление естественной менопаузы позволяет отнести женщину к группе повышенного риска, обусловленного как хронологическим старением, так и снижением уровня эстрогенов [163].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний одинаковы вне зависимости от пола, однако значение некоторых из них у мужчин и у женщин может быть разным. Неблагоприятное влияние курения и сахарного диабета выражено у последних в значительно большей степени [32, 151]. Низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и высокий уровень триглицеридов (ТГ) являются более сильными предикторами сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, чем у мужчин [32]. Менопауза ассоциируется с увеличением распространенности и выраженности таких нарушений, как дислипидемии с повышением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и ТГ [39, 169] и, в меньшей степени, - гиперинсулинемия [163] и неблагоприятные сдвиги в системе гемостаза (повышение уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа) [67]. Хотя непосредственная связь этих изменений с уровнем эндогенных эстрогенов не всегда очевидна, коррекция гормонального статуса с помощью экзогенных эстрогенов позволяет устранить некоторые из них.

Наибольшее значение придается способности эстрогенов оказывать положительное влияние на липидный спектр плазмы крови, подтвержденной в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PERI [64]. Кроме того, выявлено благоприятное действие этих гормонов на углеводный обмен со снижением глюкозы и инсулина плазмы [22] и повышением чувствительности к инсулину [69], показана их способность стимулировать активность фибринолитической системы [29, 67].

Наличие у эстрогенов вышеописанных эффектов делает возможным их использование для первичной и вторичной профилактики ИБС у женщин в постменопаузе. Об этом свидетельствуют также результаты крупных

проспективных эпидемиологических исследований, в которых было выявлено значительное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, а также частоты “больших” коронарных событий (сердечная смерть и нефатальный инфаркт миокарда) у женщин, принимавших ГЗТ [33, 140, 143]. Сочетание с гестагенами не оказывало отрицательного влияния на профилактическое действие эстрогенов [139]. В исследовании “случай-контроль” у женщин, принимающих ГЗТ, выявлен более низкий относительный риск развития инфаркта миокарда, чем у не принимающих, причем эффективность пероральных и трансдермальных форм эстрогенов оказалась одинаковой [100]. J.M. Sullivan и соавт. [87] показано снижение смертности у пациенток с уже имеющейся ИБС и ангиографически верифицированным стенозирующим поражением коронарных артерий, принимающих ГЗТ. Полученные в этих исследованиях результаты послужили основанием для широкого обсуждения возможностей профилактического применения эстрогенов, в том числе и в отечественной литературе [2, 3].

Однако убедительным доказательством эффективности гормонально-заместительной терапии как средства первичной и вторичной профилактики ИБС у женщин в постменопаузе могут быть только результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Исследование WHI (Women’s Health Initiative), посвященное изучению роли ГЗТ в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время еще продолжается. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)[15], со средним сроком наблюдения 4,1 года, роль ГЗТ при вторичной профилактике ИБС не получила подтверждения. В целом между группами не было достоверных различий в частоте развития коронарных осложнений при достоверном повышении риска тромбоза глубоких вен и тромбозомболических осложнений на фоне ГЗТ. В течение первого года наблюдения количество осложнений ИБС в группе гормонального лечения было даже достоверно

большим, чем в группе плацебо, хотя в течение 4-го и 5-го года наблюдалось обратное соотношение, также достигавшее статистической достоверности. Значение результатов HERS оценивается неодинаково. J.A.Blakely [26] считает ГЗТ противопоказанной не только у женщин с уже имеющейся ИБС, но и при высоком риске ее развития. Сами исследователи [15] не рекомендуют начинать это лечение с целью вторичной профилактики ИБС, однако считают целесообразным его продолжение у женщин, уже получающих ГЗТ. Некоторые авторы [7, 92, 158] указывают на ряд ограничений, связанных с протоколом HERS, в частности, на недостаточную статистическую силу исследования, на применение конъюгированных лошадиных эстрогенов, которое сопряжено с большей вероятностью негативных эффектов, чем использование натуральных эстрогенов (эстрадиола валерата и 17β -эстрадиола) в соответствии с европейскими рекомендациями, постоянный режим приема гестагена - медроксипрогестерона ацетата, который мог уменьшить благоприятное действие эстрогена, и на довольно пожилой возраст женщин, участвовавших в исследовании (средний возраст 67 лет).

Таким образом, вопрос о месте эстрогенов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний нельзя считать решенным до завершения продолжающихся исследований по оценке эффективности ГЗТ. На основании имеющихся данных нельзя в соответствии с принципами доказательной медицины сформулировать четкие рекомендации по применению ГЗТ у разных категорий больных, поэтому решение о ее назначении должно приниматься в соответствии с индивидуальной оценкой соотношения пользы и риска [142, 149, 158]. В этой ситуации большое значение могут иметь результаты клинических исследований, изучающих эффективность и безопасность применения этого вида лечения у женщин в постменопаузе с заболеваниями, являющимися одновременно факторами риска развития ИБС, при которых протективные

эффекты эстрогенов могут принести пользу, в частности у женщин с артериальной гипертонией.

1.2. Эпидемиология артериальной гипертонии у женщин. Влияние менопаузы на уровень АД и состояние левого желудочка

Согласно данным, представленным в Первом Докладе экспертов НОАГ-ВНОК (ДАГ-1) [14], распространенность АГ среди женщин в России составляет 41,1%, превышая таковую у мужчин, причем ее частота отчетливо увеличивается с возрастом. Прослеживается характерная тенденция к меньшей распространенности АГ у женщин репродуктивного возраста и к большей - после 50 лет, по сравнению с мужчинами сопоставимого возраста. По оценке S. Oparil [131] артериальная гипертония, включая систолическую, выявляется у 50% женщин в постменопаузе. Прогноз заболевания у них хуже, чем у мужчин сопоставимого возраста [137]. Причем, несмотря на относительно широкий (до 58%) охват медикаментозной терапией больных этой группы [14], эффективность лечения АГ у них остается невысокой. Среди женщин с АГ, обследованных на этапе включения в исследование WHI, лишь у 36,1% был достигнут адекватный контроль АД [107]. Согласно ДАГ-1, в России эффективность лечения АГ уменьшается у женщин после 50 лет до 8% по сравнению с 20% в более молодом возрасте [14].

Вопрос о самостоятельной роли менопаузы и связанных с ней гормональных нарушений в повышении уровня АД окончательно не решен. В ранних эпидемиологических исследованиях не было отмечено связи между развитием менопаузы и повышением АД [123], однако применение статистических методов, учитывающих различия в индивидуальном возрасте естественной менопаузы и влияние других факторов на уровень АД, позволило выявить более высокий уровень систолического АД (САД) у женщин после наступления менопаузы при анализе данных Фремингемского исследования

[42]. В исследовании с использованием методики 24-часового мониторинга АД выявлено уменьшение степени ночного снижения САД и диастолического АД (ДАД) у женщин в постменопаузе с нормальным и повышенным АД в сравнении с данными в пременопаузе [50]. Согласно P. Verdecchia и соавт. [28], наличие подобного нарушения суточного ритма АД у женщин пожилого возраста было маркером развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в течение 1-5 лет после проведения обследования, причем у мужчин такой зависимости выявлено не было. Механизмы повышения АД, сопровождающего угасание функции яичников, связывают с уменьшением эластичности крупных сосудов, увеличением массы тела и обусловленной им гиперинсулинемией, повышением реакций симпато-адреналовой системы на действие различных стимулов, увеличением вязкости крови вследствие перераспределения натрия, а также с уменьшением сосудистых эффектов эстрогенов [1]. Кроме того, определенное значение может иметь уменьшение соотношения эстрогены/андрогены у женщин в постменопаузе с повышением роли стимулирующего влияния последних на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [145].

Наступление менопаузы отражается также на состоянии органов-мишеней, в частности, может приводить к появлению или усугублению нарушений структуры и функции ЛЖ. Согласно данным Фремингемского исследования, даже у несомненно здоровых женщин с возрастом наблюдается увеличение массы миокарда ЛЖ, в то время как у мужчин она незначительно снижается [40]. При наличии перегрузки давлением, в частности у больных с АГ или аортальным стенозом, это различие еще более выражено [95]. Возможно, причиной подобных различий может быть разнонаправленность эффектов возрастного снижения уровня половых гормонов у мужчин и женщин с устранением антипролиферативного действия эстрогенов у последних в период постменопаузы. В исследовании G. Schillaci и соавт. [50] относительная

толщина стенок ЛЖ, отражающая выраженность его концентрического ремоделирования, у женщин в постменопаузе была достоверно большей, чем у сопоставимых по возрасту женщин в пременопаузе, как при нормальном АД, так и при АГ. Также были выявлены связанные с менопаузой различия функции ЛЖ. Его систолическая функция, определявшаяся по величине фракции укорочения, у женщин в постменопаузе оказалась достоверно меньшей, чем у женщин с сохраненной функцией яичников, как при нормальном, так и при повышенном АД.

Таким образом, наступление менопаузы приводит к значительному увеличению распространенности АГ, повышению связанного с ней риска сердечно-сосудистых осложнений и уменьшению эффективности гипотензивной терапии. Многие авторы связывают эти негативные изменения с дефицитом эстрогенов и с устранением их протективного действия на сосуды и миокард ЛЖ [1, 50, 95, 145]. С этой точки зрения оправданным выглядит применение ГЗТ при АГ в постменопаузе для коррекции вышеописанных нарушений.

1.3. Механизмы благоприятного действия эстрогенов при АГ

В настоящее время установлено наличие у эстрогенов многочисленных эффектов, которые позволяют рассчитывать на благоприятное действие этих гормонов у женщин с АГ в постменопаузе [49, 94, 122, 126, 137], хотя их клиническое значение представляется не уточненным [142, 157]. Все эффекты эстрогенов подразделяют на “быстрые”, развивающиеся через 5-20 мин. после их введения, и “медленные”, развивающиеся в течение часов или дней [122]. “Быстрые” эффекты не связаны с изменением экспрессии генов, поэтому их называют негеномными. Механизмы их развития точно не установлены, наибольшее значение придается опосредованной эстрогеновыми рецепторами активации каскадов реакций фосфорилирования, вызывающих изменение

активности соответствующих ферментов [83, 121]. Чрезвычайно важными для реализации протективного действия эстрогенов представляются их “медленные”, или геномные эффекты [122]. Эстрогенные рецепторы, подобно рецепторам других стероидных гормонов, являются факторами транскрипции, вызывающими, в зависимости от характера их конформационных изменений под действием лигандов, изменение экспрессии соответствующих генов. Если негеномные эффекты обеспечивают сосудистые реакции, развивающиеся при “остром” назначении эстрогенов, то регуляция экспрессии генов ферментов, биологически активных веществ и их рецепторов обуславливает органопротекторное действие этих гормонов.

Наибольшее значение для реализации благоприятного действия эстрогенов при АГ имеет их влияние на нейрогуморальные системы, регулирующие состояние и функцию органов кровообращения: систему эндотелиальных факторов, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы.

1.3.1. Влияние эстрогенов на систему эндотелиальных факторов

Наступление менопаузы и снижение уровня эндогенных эстрогенов ассоциируется с развитием выраженной дисфункции эндотелия. В исследовании S. Taddei и соавт. [125] увеличение кровотока в предплечье на фоне внутриаартериальной инфузии стимулятора эндотелий-зависимой вазодилатации ацетилхолина по данным венознооклюзионной плетизмографии у здоровых женщин в постменопаузе было достоверно меньшим, чем у женщин в репродуктивном периоде. Зависимость функции эндотелия от состояния репродуктивной системы сохранялась и при наличии АГ: увеличение скорости кровотока в ответ на инфузию ацетилхолина у женщин с АГ и сохраненной менструальной функцией было менее выраженным, чем у здоровых женщин того же возраста, но большим, чем у пациенток с АГ, находившихся в периоде

постменопаузы. При этом сосудистая реакция у женщин с сохранной функцией яичников, вне зависимости от уровня АД, была более выраженной, чем у мужчин того же возраста, но между женщинами в постменопаузе и сопоставимыми по возрасту мужчинами подобных различий не наблюдалось. Достоверное уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациенток 60-76 лет в сравнении с 50-летними показано в исследовании S. Ohata и соавт. [146]. В нем выявлена положительная корреляция между продолжительностью реактивной гиперемии и уровнем эстрогенов плазмы крови. Интересно, что у женщин старше 85 лет, включенных в это исследование, выраженность сосудистой реакции и концентрация эстрогенов плазмы были сопоставимы с таковыми у 50-летних и достоверно большими, чем у женщин 60-76 лет. В свете этих данных сохранение относительно высокого уровня эстрогенов в постменопаузе и связанной с ним защитной роли эндотелия может рассматриваться как фактор, имеющий значение для достижения старческого возраста.

В качестве основной причины дисфункции эндотелия на фоне снижения уровня эстрогенов большинство исследователей рассматривают снижение образования оксида азота (NO). До наступления менопаузы продукция оксида азота у здоровых женщин больше, чем у мужчин того же возраста [150]. В исследованиях N.G. Majmudar и соавт. [119] и A. Viridis и соавт. [120] продемонстрировано уменьшение вазоконстрикции в ответ на внутриартериальную инфузию ингибитора NO-синтазы N-монометил-L-аргинина (L-NMMA) у женщин с естественной и хирургической менопаузой, что может свидетельствовать о снижении у них активности NO-синтазы и, соответственно, образования оксида азота в эндотелии. На фоне указанных нарушений было выявлено повышение продуктов циклооксигеназозависимой пероксидации, которому авторы отводят существенную роль в развитии сосудистого повреждения, обусловленного дефицитом эстрогенов [120]. M. Leal

Hernandez и соавт. [113] показали, что содержание дериватов оксида азота в плазме крови у женщин в постменопаузе снижено, в равной степени по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, независимо от наличия или отсутствия приливов жара, однако уровень оксидативного стресса был выше при наличии приливов. Приведенные данные могут свидетельствовать о том, что дисфункция эндотелия, обусловленная дефицитом эстрогенов, имеет разную степень выраженности в зависимости от тяжести клинических проявлений менопаузального синдрома, а ее развитие обусловлено не только снижением продукции оксида азота, но и нарушением механизмов его действия.

Способность эстрогенов восстанавливать нарушенную функцию эндотелия показана у женщин в постменопаузе с коронарными факторами риска [20], у пациенток, направленных на диагностическую коронароангиографию [93] и у женщин с подтвержденной ИБС [153]. В то же время, у мужчин с ИБС подобного действия эстрогенов выявлено не было [153]. Эффекты эстрогенов в представленных исследованиях развивались уже через 20 мин. после их введения и были, очевидно, обусловлены негеномными механизмами их действия. Следует, однако, отметить, что предшествующий длительный прием эстрогенов способствует активации этих механизмов [130]. О клинической значимости быстрых эндотелий-зависимых эффектов эстрогенов свидетельствуют результаты исследования G.M.C. Rosano и соавт. [24], в котором сублингвальный прием 17β -эстрадиола через 40 мин. вызывал достоверное увеличение времени до появления депрессии сегмента ST и общей продолжительности нагрузки при проведении тредмил-теста у женщин в постменопаузе с ИБС.

Длительное применение эстрогенов также способствует улучшению состояния эндотелия. Y. Higashi и соавт. [55] на фоне 12-месячной терапии конъюгированными эстрогенами у женщин в постменопаузе выявили

достоверное увеличение прироста скорости кровотока в предплечье при проведении пробы с реактивной гиперемией, при этом эффект ГЗТ был значимо более выраженным у пациенток с АГ по сравнению со здоровыми обследуемыми. В цитируемых выше исследованиях эндотелий-зависимых реакций у женщин с естественной и хирургической менопаузой прием эстрогенов в течение 2 нед [119] и 3 мес [120] приводил к устранению имеющихся нарушений и восстановлению модулирующего эффекта L-NMMA и L-аргинина. К. Sudhir и соавт. [81] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании выявили усиление констрикторной реакции сосудов предплечья в ответ на введение ингибитора NO-синтазы у женщин в постменопаузе на фоне 8-недельного приема эстрадиола валерата.

Таким образом, важную роль в улучшении функции эндотелия под действием эстрогенов играет повышение активности фермента NO-синтазы. Этот эффект может быть обусловлен как геномными, так и негеномными механизмами. М.Р. Haynes и соавт. [121] показана способность 17β -эстрадиола при кратковременной экспозиции вызывать повышение активности NO-синтазы в культуре клеток эндотелия человека посредством рецептор-зависимой стимуляции фосфатидилинозитол-3-киназы и запуска каскада реакций фосфорилирования. Длительное применение эстрогенов сопровождается повышением концентрации энзимного белка NO-синтазы в микроциркуляторном русле овариэктомированных крыс [37] и в культуре клеток эндотелия коронарных артерий человека [181]. Однако, действие эстрогенов на различные изоформы NO-синтазы неодинаково. В исследовании Т. Hayashi и соавт. [53] 17β -эстрадиол *in vitro* вызывал повышение активности эндотелиальной и индуцируемой NO-синтазы, но снижал активность ее нейрональной формы. Дифференцированное влияние на разные формы этого фермента может обеспечивать селективную стимуляцию наиболее активных его разновидностей на фоне применения эстрогенов [122].

Повышение активности NO-синтетазы приводит к увеличению образования оксида азота из L-аргинина. В исследовании F. Piccinini и соавт. [109] трансдермальное назначение 17β -эстрадиола в течение 2 мес приводило к значимому, по сравнению с плацебо, снижению плазменной концентрации аргинина у женщин в постменопаузе. E. Cicinelli и соавт. выявили достоверное повышение уровня оксида азота в плазме крови у пациенток, получавших эстрадиол трансдермально, уже через 24 часа [19] и в течение первой недели [70] приема препарата. Этот эффект наблюдался и при длительном приеме ГЗТ в течение 6 мес [166], 12 мес [44] и 2 лет [38].

Эстрогены могут оказывать влияние и на другие компоненты системы эндотелиальных факторов. Показана способность эстрадиола и его метаболитов (2-гидроксиэстрадиола и 2-метоксиэстрадиола) вызывать угнетение базальной и стимулированной сывороткой, тромбином, фактором некроза опухолей альфа и ангиотензином II секреции эндотелина-1 в культурах клеток эндотелия свиней [76] и пупочной вены человека [155], а также уменьшать экспрессию м-РНК эндотелина-1 и эндотелиновых рецепторов В в брыжеечной артерии овариэктомированных крыс [133]. Данные о влиянии эстрогенов на образование эндотелина-1 у человека *in vivo* противоречивы. O. Ylikorkala и соавт. [141] наблюдали достоверное снижение плазменной концентрации эндотелина-1 у женщин в постменопаузе через 6 и 12 мес приема ГЗТ как в пероральном (эстрадиол+норетистерона ацетат), так и в трансдермальном (эстрадиол+медроксипрогестерон) режимах. Однако в другом исследовании этой группы [174] ни трансдермальная, ни пероральная ГЗТ через 12 мес не оказывали значимого влияния на уровень эндотелина-1. Достоверное снижение этого показателя через 6 мес выявлялось лишь у курящих женщин. Применение обоих режимов ГЗТ у пациенток с сахарным диабетом II типа или метаболическим синдромом в течение 3 мес не сопровождалось достоверной динамикой эндотелина-1 плазмы, однако, концентрация медиатора значимо

снижалась при одновременном приеме перорального эстрадиола и ингибиторов АПФ [148]. Возможно, влияние эстрогенов на систему эндотелина-1 имеет значение преимущественно при наличии выраженной сосудистой дисфункции, обусловленной наличием факторов риска, при этом эффект ГЗТ развивается в течение длительного времени, а сочетание с другими методами коррекции сосудистых нарушений ускоряет его наступление.

Эстрогены способны также изменять эндотелиальную секрецию циклооксигеназозависимых медиаторов. А.Р. Dantas и соавт. [111] выявили снижение содержания вазоконстрикторных простагландинов F2 альфа и H2 в артериолярном перфузате овариэктомированных крыс со спонтанной гипертензией, получавших эстрадиол. Пероральный и трансдермальный прием эстрадиола в течение 2 нед вызывал у женщин в постменопаузе повышение соотношения простациклин/тромбоксан в моче [59]. Однако, значение циклооксигеназозависимого механизма вазодилатации, по сравнению с NO-зависимым, на фоне применения эстрогенов снижается. В исследовании J. Case и соавт. [35] действие эндотелий-зависимого вазодилатора 2-ТЕА на брыжеечную артерию овариэктомированных крыс мало изменялось при использовании блокатора NO-синтазы N омега-нитро-L-аргинина (LNA), но существенно снижалось при добавлении блокатора циклооксигеназы индометацина. В то же время, на фоне терапии эстрадиолом влияние LNA на сосудорасширяющий эффект 2-ТЕА значительно возрастало, а индометацин не вызывал заметного изменения эндотелий-зависимой вазодилатации.

Сохранение целостности эндотелия является необходимым условием осуществления его функции. I. Spyridopoulos и соавт. [84] в культуре клеток эндотелия пупочной вены человека наблюдали угнетение индуцированного фактором некроза опухолей альфа апоптоза эндотелиоцитов после предварительной обработки эстрадиолом. Эстроген также предупреждал вызванное цитокином снижение количества клеток. Эффект эстрадиола был

опосредован его способностью угнетать активность интерлейкин-8-конвертирующего фермента, играющего важную роль в развитии апоптоза.

Сочетание с гестагенами может сопровождаться ослаблением эндотелиальных эффектов эстрогенов. Уровень нитритов/нитратов плазмы у женщин в постменопаузе через достоверно не отличался от исходного при одновременном приеме 17 β -эстрадиола и норэтистерона ацетата, хотя при анализе проб взятых в фазу монотерапии эстрогеном и в обе фазы комбинированной ГЗТ наблюдалось значимое повышение концентрации дериватов оксида азота [38]. Подобные же результаты получены и при сочетании эстрадиола валерата с медроксипрогестерона ацетатом и ципротерона ацетатом [44]. Таким образом, уменьшение действия эстрогенов на эндотелий наблюдается при использовании гестагенов с различной химической структурой, как натуральных, так и синтетических. В то же время, клиническое значение этого взаимодействия, очевидно, невелико. В исследовании M. Gerhard и соавт. [77] микронизированный прогестерон не оказывал достоверного отрицательного влияния на эффект эстрогенов в отношении эндотелий-зависимой вазодилатации. D.M. Herrington и соавт. [110] наблюдали значимое увеличение вазодилатации при пробе с реактивной гиперемией на фоне 6-недельного приема конъюгированных эстрогенов в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом, причем оно было более выраженным, чем при применении ловастатина.

Действие эстрогенов на эндотелий может зависеть от пути их введения. Пероральный прием эстрадиола в течение 12 нед вызывал более выраженный прирост вазодилатации в ответ на ацетилхолин, чем применение трансдермальной формы [45]. Возможно, это различие связано с липидными эффектами пероральной терапии эстрогенами. Устранение отрицательного влияния окисленных ЛПНП на активность NO-синтазы [134] может способствовать более выраженному улучшению функции эндотелия.

1.3.2. Влияние эстрогенов на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Вопрос о влиянии эстрогенов на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в течение долгого времени оставался нерешенным. Применение эстрадиола у женщин в постменопаузе приводит к увеличению синтеза ангиотензиногена и повышению его концентрации в крови [25, 173], что расценивалось как свидетельство наличия риска активации РААС и опасности ГЗТ, особенно при АГ. Данные о влиянии эстрогенов на активность ренина плазмы противоречивы, продемонстрированы как повышение активности этого фермента, так и отсутствие изменений [30, 56, 78]. Однако использовавшийся ферментативный метод определения уровня ренина зависел от исходной концентрации субстрата (ангиотензиногена) и не позволял получить достоверные результаты. В крупном популяционном исследовании Н. Schunkert и соавт. [65] было изучено влияние различных режимов ГЗТ на показатели активности РААС у женщин в постменопаузе. Уровень ренина, определявшийся иммунорадиометрическим методом был достоверно ниже на 30% у женщин, получающих ГЗТ в сравнении с женщинами, не получавшими этой терапии, и был одинаковым как при пероральном, так и при трансдермальном применении эстрогенов. Уровень ангиотензиногена повышался только на фоне приема пероральных форм эстрогенов и не изменялся при использовании трансдермальных форм. Активность АПФ и альдостерона достоверно не изменилась. Представляются интересными данные о влиянии эстрогенов на активность РААС у женщин, принимавших гипотензивную терапию. Уровень ренина у женщин на фоне приема ингибиторов АПФ при сочетании с ГЗТ был на 78% ниже, чем без нее, несмотря на стимуляцию синтеза ренина при блокаде АПФ по механизму отрицательной обратной связи и не превышал такового у пациенток без ГЗТ,

принимавших β -адреноблокаторы, сами по себе являющиеся сильными ингибиторами секреции ренина. Эти данные позволяют рассчитывать на предупреждение ускользания РААС от действия ингибиторов АПФ при их сочетании с эстрогенами при лечении АГ у женщин в постменопаузе.

Способность эстрогенов вызывать дозозависимое снижение уровня ренина плазмы при пероральном приеме подтверждена в плацебо-контролируемом исследовании P.J. Harvey и соавт. [170].

В отличие от данных H. Schunkert и соавт., в проспективных исследованиях продемонстрировано влияние эстрогенов на активность АПФ. A.J. Proudler и соавт. [103] выявили достоверное снижение активности АПФ на 20% у женщин в постменопаузе на фоне 6-месячного приема ГЗТ. В исследовании N. Nogawa и соавт. [58] применение конъюгированных эстрогенов в сочетании с медроксипрогестероном в течение 12 мес сопровождалось значимым уменьшением активности АПФ как у пациенток с нормальным АД, так и при наличии АГ. Активация ренина плазмы при длительном лечении овариэктомированных самок приматов конъюгированными эстрогенами уравновешивалась подавлением АПФ и не приводила к повышению образования ангиотензина II и ангиотензина (1-7) [62]. Механизм инактивации фермента, очевидно, не связан с его прямой блокадой. P.E. Gallagher и соавт. [86] показано достоверное снижение образования матричной РНК (м-РНК) энзимного белка АПФ в тканях почек, легких и аорты овариэктомированных крыс на фоне применения 17β -эстрадиола, однако инкубация ткани легких с эстрогеном не приводила к изменению активности фермента.

Геномные эффекты эстрогенов в отношении РААС выявлены и на рецепторном уровне. G. Nickenig и соавт. [82] наблюдали снижение экспрессии м-РНК первого типа ангиотензиновых рецепторов (AT1-рецепторов) и их плотности в аорте крыс, получавших терапию эстрадиолом. Подавление экспрессии AT1-рецепторов эстрогенами может происходить и на

посттранскрипционном уровне вследствие активации протеина, ингибирующего трансляцию рецепторного белка [85]. Очевидно, снижением плотности ангиотензиновых рецепторов в надпочечниках и гипофизе обусловлено наблюдавшееся D.M. Roesch и соавт. снижение секреции альдостерона в ответ на ангиотензин II у овариэктомированных крыс, получавших эстрадиол [75]. Независимое от наличия эндотелия уменьшение выраженности констрикторной реакции аорты крыс, леченых эстрадиолом, на ангиотензин II *in vitro* [36] также может быть опосредовано влиянием эстрогена на рецепторные механизмы РААС.

Калликреин-кининовая система, тесно связанная с РААС, ограничивает повреждающее действие последней при сердечно-сосудистой патологии. Исследования, посвященные изучению роли эстрогенов в регуляции этой системы, немногочисленны. Н. Sumino и соавт. [104] выявили повышение уровня брадикинина плазмы у женщин в постменопаузе, в течение 3 мес получавших ГЗТ конъюгированными эстрогенами в сочетании с медроксипрогестероном, однако изменения были достоверными лишь у пациенток с АГ. Более длительное применение этого режима ГЗТ (в течение 12 мес) в исследовании N. Nogawa и соавт. [58] сопровождалось значимым повышением концентрации брадикинина вне зависимости от уровня АД. Этот эффект может быть опосредован как угнетением активности АПФ под действием эстрогенов, наблюдавшимся в обоих исследованиях, так и прямым действием гормонов на компоненты калликреин-кининовой системы. L.M. Chen и соавт. [46] выявили снижение экспрессии гена кининогена в печени крыс женского пола после овариэктомии, однако замещение эстрадиолом приводило к повышению образования м-РНК кининогена. Кроме того, эстроген стимулировал экспрессию гена калликреина в почках.

Сопутствующее применение гестагенов может оказывать разнонаправленное влияние на эффекты эстрогенов в отношении ренин-

ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой систем. G. Nickenig и соавт. [43] в культуре гладкомышечных клеток сосудов наблюдали усиление экспрессии м-РНК AT1-рецепторов и увеличение периода полужизни этих рецепторов под действием прогестерона. Применение прогестерона сопровождалось подавлением экспрессии гена кининогена в печени, однако, несколько увеличивало образование м-РНК калликреина в почках [46]. В то же время, снижение активности АПФ было достоверным даже при сочетанном применении эстрогенов и гестагена медроксипрогестерона [58, 104], а активность ренина плазмы и уровень альдостерона в большей степени снижались на фоне комбинированной ГЗТ (эстрадиола валерат+прастерона энантат), чем при монотерапии эстрадиолом [167].

Вышеописанные эффекты эстрогенов в отношении двух взаимосвязанных нейрогуморальных систем могут быть важным механизмом их протективного действия. Однако полная блокада РААС при проведении ГЗТ не достигается. В исследовании I. Hernandez и соавт. [96] вазоконстрикторная реакция в ответ на введение ингибитора NO-синтазы крысам, получавшим 17 β -эстрадиол после овариэктомии, устранялась с помощью блокатора AT1-рецепторов лосартана, что свидетельствует о сохранении активности РААС на фоне эстрогенного замещения. В связи с этим при наличии АГ у женщин в постменопаузе представляется целесообразной комбинация ГЗТ с ингибиторами АПФ и антагонистами AT1-рецепторов, поскольку она позволяет добиться более полной нейрогуморальной блокады.

1.3.3. Влияние эстрогенов на вегетативную активность

О наличии у эстрогенов вегетативных эффектов косвенно могут свидетельствовать данные С.Т. Minson и соавт. [112], которые выявили изменение чувствительности барорефлекса в зависимости от фазы менструального цикла: она достоверно увеличивалась в середине цикла, когда

уровень эстрогенов повышается по сравнению с ранней фолликулярной фазой. Кроме того, в середине цикла наблюдалось значимое снижение симпатической активности нервов скелетных мышц по данным микронейрографии и концентрации норадреналина плазмы, которое также может быть обусловлено различиями в уровне эстрадиола. Результаты исследований с экзогенным введением эстрогенов подтверждают эту гипотезу. К. Sudhir и соавт. [89] на фоне перорального приема эстрадиола валерата в течение 8 нед. выявили достоверное снижение концентрации норадреналина плазмы и констрикторной реакции плечевой артерии на экзогенное введение норадреналина у женщин в перименопаузе. Трансдермальное применение эстрадиола в исследовании R. Menozzi и соавт. [164] также сопровождалось снижением базального уровня норадреналина и его реакции на холодовую, но не на ортостатическую пробу у пациенток в постменопаузе.

Уменьшению чувствительности барорефлекса в настоящее время придается большое значение в патогенезе АГ. В.Е. Hunt и соавт. [88] выявили достоверное повышение чувствительности барорефлекса у женщин в постменопаузе на фоне 6-месячного приема эстрогенов. Однако, в исследовании W. Vongpatanasin и соавт. [176] применение трансдермального эстрадиола и пероральных конъюгированных эстрогенов в течение 8 нед. не сопровождалось изменением этого показателя, хотя трансдермальная ГЗТ, в отличие от пероральной, достоверно уменьшала частоту разрядов симпатических нервов. Внутривенное введение конъюгированных эстрогенов и сублингвальный прием эстрадиола также не изменяли чувствительность барорефлекса, в связи с чем авторы делают вывод о ведущей роли геномных механизмов в развитии вегетативных эффектов эстрогенов. М.К. Mohamed и соавт. [127] на фоне применения эстрогенов у овариэктомированных крыс выявили усиление барорефлекса при стимуляции области центральной проекции аортальных депрессорных нервов, но не при стимуляции

блуждающего нерва. Очевидно, развитие эффектов ГЗТ в отношении вегетативной нервной системы происходит в течение длительного времени с участием ее центральных отделов.

1.3.4. Влияние эстрогенов на липидный обмен

Как уже было отмечено, большое значение в реализации кардиопротекторного действия эстрогенов придается их способности оказывать благоприятное влияние на липидный обмен. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PERI применение конъюгированных эстрогенов у женщин в постменопаузе приводило к достоверному снижению уровня ХС-ЛПНП и повышению концентрации антиатерогенного ХС-ЛПВП [64], что совпадало с данными, полученными ранее при проведении небольших клинических исследований [117, 152, 156]. Наиболее выраженные изменения показателей были отмечены через 6-12 мес лечения. В исследовании P. Manwaring и соавт. [172] достоверная динамика ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом наблюдалась уже через 1 мес приема конъюгированных эстрогенов. Предполагаемыми механизмами действия гормонов на эти показатели могут быть стимуляция образования рецепторов к ЛПНП и ускорение распада частиц ЛПНП [117], а также усиление синтеза ЛПВП [144] и уменьшение их разрушения печеночной липазой [97]. Указанные эффекты эстрогенов могут определять и их роль в комплексной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с АГ в постменопаузе.

В то же время, применение эстрогенов может ассоциироваться с повышением уровня ТГ, что, с учетом роли последних в развитии атеросклеротических заболеваний у женщин [32] может иметь негативное значение. В исследовании PERI содержание ТГ на фоне приема ГЗТ увеличивалось на 20-25%, достигая максимального уровня через 2 года после

начала лечения [64]. Считается, что влияние на уровень ТГ зависит от типа эстрогенов, в частности, конъюгированные эстрогены повышают их концентрацию, а 17 β -эстрадиол практически не влияет на нее [3].

Степень выраженности липидных эффектов эстрогенов зависит от пути их введения. В исследовании B.W. Walsh и соавт. [179] эстрадиол, принятый перорально, достоверно увеличил содержание Апо-АI в ЛПВП, в то время, как трансдермальное применение препарата, позволявшее достигать аналогичных его концентраций в кровотоке, не оказывало значимого влияния на уровень и метаболизм ЛПВП. Данное различие, очевидно, обусловлено отсутствием эффекта "первого прохождения" через печень при трансдермальном применении эстрогенов.

Сочетание с гестагенами может сопровождаться ослаблением влияния эстрогенов на липидный обмен. В исследовании M. Marsh и соавт. [52] на фоне постоянного сочетанного применения 17 β -эстрадиола и дезогестрела в течение 1 года отмечено снижение ХС-ЛПВП на 12,8%. V.T. Miller и соавт. [144] при добавлении медроксипрогестерона ацетата к терапии конъюгированными эстрогенами наблюдали полное устранение достигнутого на фоне монотерапии эстрогенами повышения уровня ХС-ЛПВП. В исследовании PERI повышение ХС-ЛПВП было достоверно менее выраженным при сочетании эстрогенов с постоянным или циклическим приемом медроксипрогестерона ацетата [64]. Негативное влияние гестагенов на липидные эффекты ГЗТ в определенной степени зависит от их химической структуры. Более андрогенные С-19 стероиды, в частности левоноргестрел, могут оказывать более выраженное отрицательное действие по сравнению с С-21 стероидами, типичным представителем которых является медроксипрогестерона ацетат [117]. В то же время, B.M. Wolfe и соавт. [180] не наблюдали значимых различий в динамике уровня ХС-ЛПВП через 1 год применения конъюгированных эстрогенов в сочетании с dl-норгестрелом или с медроксипрогестерона ацетатом. С-19

стероид даже обладал определенным преимуществом, поскольку способствовал достоверному снижению уровня ТГ.

Следует отметить, что степень выраженности влияния эстрогенов на уровень ХС-ЛПНП даже при использовании их в режиме "неуравновешенной" ГЗТ (монотерапии) сравнительно невелика, снижение показателя составляет не более 15% [117]. В то же время, повышение уровня ХС-ЛПВП (также на 15%) превосходит таковое, наблюдающееся при использовании ингибиторов 3-ГМГ КоА-редуктазы (статинов). Это обстоятельство делает целесообразным сочетанное применение ГЗТ и статинов для достижения оптимального нормолипидемического действия. В исследованиях D.M. Herrington и соавт. [110], A.S. Fak и соавт. [71] продемонстрирована возможность эффективного и безопасного сочетания соответственно ловастатина и симвастатина с ГЗТ у женщин в постменопаузе с гиперхолестеринемией.

1.3.5. Другие механизмы благоприятного действия эстрогенов

Имеются отдельные сообщения о воздействии эстрогенов на клеточные и иммунные факторы, участвующие в развитии АГ и обусловленных ею сердечно-сосудистых осложнений. К. Tsuda и соавт. [74] с помощью электронного парамагнитного резонанса исследовали текучесть мембран эритроцитов и ее зависимость от применения 17β -эстрадиола *in vitro* у женщин в постменопаузе с АГ и с нормальным АД. У пациенток с АГ текучесть мембран была достоверно меньшей. 17β -эстрадиол вызывал улучшение микровязкости мембран в обеих группах, но оно было более выраженным в эритроцитах женщин с АГ. Эффект эстрогена усиливался NO-донором S-нитрозо-N-ацетилпеницилламином и аналогом цГМФ 8-бromo-цГМФ и уменьшался в присутствии ингибитора NO-синтазы L-NMMA, что указывает на его частичную обусловленность эндотелий-зависимыми реакциями. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о возможной роли

эстрогенов в улучшении реологии крови и микроциркуляции при АГ, однако, данные этого исследования могут иметь универсальное значение с позиции теории клеточного ресетинга Ю.В. Постнова [13].

Развитие сосудистых поражений и изменений в органах-мишенях при АГ может быть опосредовано активацией образования цитокинов. В крупном популяционном исследовании R.H. Straub и соавт. [101] у женщин в постменопаузе, получавших ГЗТ, отмечен достоверно более низкий, чем у не принимавших ГЗТ, уровень интерлейкина-6, который может быть важным патогенетическим фактором развития АГ, ИБС и сердечной недостаточности. A. Nakagomi и соавт. [128] наблюдали уменьшение стимулированной С-реактивным протеином продукции моноцитарного тканевого фактора у женщин в постменопаузе, принимавших ГЗТ, в сравнении с не принимавшими. Таким образом, влияние эстрогенов на систему цитокинов может быть одним из механизмов их протективного эффекта при АГ.

1.4. Влияние ГЗТ на уровень АД

Наличие у эстрогенов благоприятных нейрогуморальных и сосудистых эффектов позволяет рассчитывать на получение пользы от их применения при АГ и, в частности, на их гипотензивное действие. В последние годы увеличилось число работ, в которых изучалось влияние ГЗТ на уровень АД у женщин в постменопаузе, большинство из них были выполнены у женщин с нормальным АД. Однако, данные, полученные при разовом измерении АД, оказались противоречивыми. С. Hassager и соавт. [173], H. Mosnier-Pudar и соавт. [63], S.K. Khoo и соавт. [106] и N.A. Seminario и соавт. [51] не выявили динамики АД на фоне длительного приема пероральной и трансдермальной ГЗТ, в то же время H. Luotola и соавт. [118] и K. Takahashi и соавт. [147] наблюдали достоверное снижение САД и ДАД у женщин с естественной менопаузой, получавших эстрогены. В связи с этим стала широко применяться

методика 24-часового амбулаторного мониторингирования АД, позволяющая получить более объективную информацию [6]. F.J. van Ittersum и соавт. [21] у 29 нормотензивных женщин в постменопаузе на фоне постоянного приема 17 β -эстрадиола в сочетании с циклическим приемом дидрогестерона в течение 12 мес выявили небольшое, но достоверное снижение среднесуточных показателей САД и ДАД при отсутствии динамики со стороны АД, измеренного обычным методом. Подобные результаты были получены и P. Manwaring и соавт. [66] в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с использованием комбинации конъюгированных лошадиных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата и монотерапии конъюгированными эстрогенами, при этом снижение среднесуточных показателей САД и ДАД было несколько более выраженным в период комбинированной терапии. На фоне приема ГЗТ возможна и нормализация циркадного ритма АД. Применение трансдермального 17 β -эстрадиола в течение 2 мес приводило к достоверному снижению средненочных показателей САД и ДАД и восстановлению нормального суточного ритма АД у 50% пациенток с его исходным нарушением [136], что может иметь большое значение для профилактики сердечно-сосудистой патологии [6]. E. W. Seely и соавт. [79] также отмечали достоверное снижение ночного АД на фоне 8-недельной терапии трансдермальным эстрадиолом по сравнению с предшествующим приемом плацебо, последующее добавление прогестерона не приводило к уменьшению гипотензивного действия эстрогена, хотя и вызывало повышение активности РААС. P.J. Harvey и соавт. [170] выявили значимое снижение средненочных показателей САД и ДАД через 4 нед пероральной ГЗТ. Пероральный прием конъюгированных эстрогенов в сочетании с гестагеном в исследовании A. Butkevich и соавт. [31] ассоциировался с достоверным увеличением доли “дипперов” в группе лечения в сравнении с женщинами, не получавшими ГЗТ. Однако A.A. Akkad и соавт. [47] при сравнении эффектов трансдермальных и

пероральных эстрогенов не выявили влияния последних на показатели 24-часового мониторингирования АД, в то время как трансдермальная ГЗТ ассоциировалась с достоверным снижением среднедневных и средненочных показателей ДАД через 3 мес и 6 мес и средненочного САД через 6 мес.

О возможной профилактической роли ГЗТ в отношении развития АГ свидетельствуют результаты, полученные А. Scuteri и соавт. [102] при длительном (в среднем 5,7 года) наблюдении за 226 женщинами постменопаузального возраста с нормальным АД, 77 из которых принимали эстрогены в сочетании с гестагенами. Повышение САД, зарегистрированное при повторных осмотрах с интервалом в 2 года, было менее выраженным у женщин, принимавших ГЗТ, независимо от наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, физической активности и употребления алкоголя. В группе, наблюдавшейся в течение 10 лет, подъем САД относительно исходного уровня составил 7,6 мм рт. ст. на фоне ГЗТ и 18,7 мм рт. ст. без ГЗТ. Динамика ДАД была недостоверной и не зависела от приема эстрогенов.

Таким образом, ГЗТ по меньшей мере не вызывает повышения АД у женщин в постменопаузе, а в некоторых исследованиях показана ее способность устранять нарушения циркадного ритма АД. Длительный прием эстрогенов, возможно, препятствует развитию АГ. Эти данные способствовали устранению сомнений в отношении безопасности применения этого метода лечения у больных с уже имеющейся АГ и проведению исследований для изучения возможности его самостоятельного использования для коррекции АД. В работах с применением обычного “случайного” измерения АД не было выявлено влияния пероральной и инъекционной ГЗТ на уровни САД и ДАД у женщин с мягкой и умеренной АГ как при кратковременном, так и при длительном приеме [99, 167]. Однако использование 24-часового мониторингирования АД G. Mergino и соавт. [80] позволило в перекрестном плацебо-контролируемом исследовании выявить способность трансдермального

17 β -эстрадиола достоверно снижать среднесуточные показатели САД и ДАД и восстанавливать нормальный суточный ритм АД у пациенток с мягкой АГ. К. Manhem и соавт. [177] уже в течение 24 часов после аппликации пластырей, содержащих 17 β -эстрадиол, отметили небольшое, но значимое снижение среднедневного ДАД. Таким образом, самостоятельный гипотензивный эффект ГЗТ у больных с АГ весьма умеренный и выявляется лишь при использовании специальных методов обследования. Более выраженные изменения АД были выявлены А. Amoroso и соавт. [108] на фоне применения комбинированной эстроген-гестагенной терапии у женщин с мягкой АГ и клиническими проявлениями климактерического синдрома. В группе ГЗТ (n=96) нормализация АД через 3 мес была отмечена у 42,7% больных, на фоне гипотензивной терапии (n=84) - у 72,5% больных. При этом замена гипотензивной терапии у женщин, не ответивших на нее, на ГЗТ приводила к нормализации АД у 43,5% из них. Очевидно, у некоторых женщин с АГ I степени тяжести с невысокой степенью риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно на фоне клинически выраженного климактерического синдрома, применение ГЗТ может быть использовано в качестве пробного метода коррекции АД до назначения гипотензивной терапии. В остальных случаях она должна применяться на фоне приема антигипертензивных препаратов, что, в свою очередь, ставит вопрос о совместимости этих видов лечения и возможности получения дополнительных эффектов при их сочетании.

Количество исследований, посвященных изучению этого вопроса, невелико. Наиболее крупным и авторитетным является многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование MADAM, в котором была показана высокая эффективность ингибитора АПФ мозексиприла при лечении АГ у женщин в постменопаузе и сохранение его гипотензивного эффекта при сочетании с ГЗТ [115]. К сожалению, протокол исследования MADAM не позволяет судить о наличии дополнительного эффекта в

отношении АД при этой комбинации. Ограниченное значение могут иметь данные проведенного в начале 80-х годов двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [68], в котором изучалось применение ГЗТ в сочетании с тиазидным диуретиком бендрофлуметазидом у женщин в постменопаузе с нормальным АД. ГЗТ и диуретик не имели кумулятивного эффекта в отношении АД, однако, применение гормонов позволяло избежать неблагоприятного влияния тиазида на липиды плазмы крови. Сочетанный прием трансдермального 17β -эстрадиола и препарата центрального действия гуанабенза в течение 3 мес не сопровождался дополнительным снижением АД по сравнению с периодом монотерапии гуанабензом у женщин в постменопаузе с АГ [132]. В. Szekacs и соавт. [105] при назначении комбинации эстрадиола и норгестрела на фоне гипотензивной терапии в течение 19 нед выявили достоверное снижение среднедневных показателей САД и ДАД и величины утреннего подъема АД, при этом у пациенток, принимавших антагонисты кальция, наблюдался достоверно меньший дополнительный гипотензивный эффект по сравнению с женщинами, лечившимися другими антигипертензивными препаратами.

1.5. Влияние ГЗТ на структуру и функцию левого желудочка

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) представляет собой независимый фактор риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и внезапной смерти и тесно связана с повышением АД, особенно у лиц с измененным циркадным ритмом АД [114]. Дисфункция миокарда, обусловленная ГЛЖ, рассматривается как основа для формирования сердечной недостаточности [4, 18]. В связи с этим представляют интерес данные исследований, посвященных изучению влияния эстрогенов на структуру и функцию левого желудочка.

G. du Cailar и соавт. [41] при обследовании женщин в постменопаузе с нелеченной АГ, обнаружили зависимость массы миокарда ЛЖ от предшествующего приема ГЗТ: она оказалась значимо меньшей у пациенток, принимавших эту терапию, по сравнению с не лечившимися. Корреляция между величиной АД и массой миокарда ЛЖ была достоверно более сильной у женщин, не получавших ГЗТ. К.С. Light и соавт. [98] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании выявили достоверное снижение массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ у пациенток с нормальным АД и с мягкой АГ через 6 мес монотерапии конъюгированными эстрогенами при отсутствии изменений на фоне плацебо. Динамика показателей в группе, получавшей эстрогены в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом, также была достоверной, хотя и менее выраженной. Однако, С.К. Sites и соавт. [60] напротив отметили увеличение массы миокарда ЛЖ у женщин с нормальным АД на фоне перорального приема 17β -эстрадиола и медроксипрогестерона ацетата в течение 16 нед. Небольшое число обследованных ($n=18$) и отсутствие контрольной группы делают результаты этого исследования недостаточно убедительными, в то же время они могут свидетельствовать о зависимости действия ГЗТ от исходного состояния ЛЖ и уровня АД. Эффекты сочетанного применения трансдермального 17β -эстрадиола и гипотензивной терапии в отношении миокарда ЛЖ у женщин с мягкой и умеренной АГ показаны в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании M.G. Modena и соавт. [72]. Через 18 мес в обеих группах наблюдалось значимое снижение толщины стенок и массы миокарда ЛЖ, однако, изменения были достоверно более выраженными в группе ГЗТ. Доля пациенток с ГЛЖ, исходно одинаковая в обеих группах, к концу исследования составила 17,2% в группе ГЗТ и 31,5% в группе плацебо [48]. В качестве гипотензивной терапии в цитируемом исследовании наиболее часто применялись ингибиторы АПФ, поэтому его результаты могут быть косвенным свидетельством синергического

взаимодействия этой группы препаратов и ГЗТ. Уменьшение ГЛЖ при применении эстрогенов может иметь значение для предупреждения процесса ремоделирования сердца. А. Pines и соавт. [90] наряду со снижением массы миокарда ЛЖ выявили у женщин в постменопаузе с мягкой АГ, принимавших конъюгированные эстрогены или эстрадиола валерат в течение 9 мес, достоверное уменьшение его конечно-систолического и конечно-диастолического диаметров и размера левого предсердия.

В последнее время большое значение в ремоделировании ЛЖ придается изменениям миокардиального матрикса, особенно развитию фиброза миокарда [5]. R.K. Dubey и соавт. [154] получены данные, позволяющие предположить способность эстрогенов ограничивать эти процессы и уменьшать жесткость ЛЖ. В культуре фибробластов сердца человека 17β -эстрадиол вызывал дозозависимое угнетение роста клеток (синтеза ДНК и увеличения количества фибробластов) и синтеза коллагена. Метаболиты эстрадиола (2-гидроксиэстрадиол и 2-метоксиэстрадиол) обладали большей антипролиферативной активностью. Прогестерон также вызывал угнетение роста фибробластов и синтеза коллагена, а при сочетании с эстрогеном усиливал его эффекты. Полученные *in vitro*, представленные данные свидетельствуют, что действие ГЗТ на ремоделирование ЛЖ, в частности, на процессы миокардиального фиброза, может быть обусловлено не только нейрогуморальными механизмами, но и прямым влиянием гормонов на клетки миокарда.

Влияние эстрогенов на функцию ЛЖ, в определенной степени обусловленное уменьшением его гипертрофии и фиброза и предупреждением ремоделирования, показано у женщин в постменопаузе как с нормальным, так и с повышенным АД. Применение эстрадиола в сочетании с норэтиндроном у женщин с нормальным АД уже через 5 нед приводило к возрастанию ударного объема, через 9 нед наблюдалось дальнейшее усиление этого эффекта [34]. О.

Taskin и соавт. [171] выявили достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ при одновременном уменьшении его конечно-систолического и конечно-диастолического объемов на фоне 6-месячного приема конъюгированных эстрогенов в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом. Было отмечено также улучшение диастолической функции ЛЖ с достоверным увеличением отношения Е/А. Подобные же данные получены Т. Beljic и соавт. [54] при применении трансдермального эстрадиола или его сочетания с медроксипрогестерона ацетатом в течение 12 мес, при этом увеличение отношения Е/А было обусловлено повышением скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е). Улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ было достоверно более выраженным у женщин, имеющих проявления патологического климакса в виде “приливов”, что может свидетельствовать о зависимости эффекта эстрогенов от исходной тяжести гормональных и вегетативных нарушений. Эта же группа исследователей [168] наблюдала значимое уменьшение конечно-диастолических размера и объема ЛЖ, увеличение фракции выброса и пика Е трансмитрального потока на фоне 12-месячной ГЗТ у женщин с мягкой АГ.

Улучшение диастолической функции ЛЖ под действием эстрогенов может происходить довольно быстро, но наличие и выраженность эффекта, очевидно, зависит от исходного уровня АД и пути введения препаратов. А.С. Fak и соавт. [61] через 3 часа после однократного приема конъюгированных эстрогенов наблюдали уменьшение отношения Е/А и продолжительности изоволюметрического расслабления ЛЖ у женщин с АГ. В то же время, G. Мегсиг и соавт. [162] не выявили изменений систолической и диастолической функции ЛЖ при однократном назначении трансдермального 17 β -эстрадиола у женщин с нормальным АД. Эффект сублингвального приема 17 β -эстрадиола в исследовании Е.З. Fisman и соавт. [165] был более выраженным у пациенток с АГ. Механизмы улучшения диастолической функции при длительном и

кратковременном применении эстрогенов могут быть различными. В отличие от результатов, полученных при длительной ГЗТ [54, 168], спектр трансмитрального потока через 60 мин. после сублингвального приема 17β -эстрадиола изменялся преимущественно за счет уменьшения пика А [165].

Таким образом, применение эстрогенов, в том числе и в сочетании с гестагенами, у женщин с АГ в постменопаузе по крайней мере не сопровождалось отрицательным влиянием на уровень АД и состояние ЛЖ. Более того, во многих исследованиях, особенно при использовании ГЗТ у женщин с АГ, уже получающих гипотензивные препараты, отмечены снижение АД и обратное развитие структурных и функциональных изменений ЛЖ, обусловленных АГ и менопаузой. Это позволяет рассчитывать на улучшение результатов гипотензивной терапии у данной категории больных при одновременной коррекции гормональных нарушений, обусловленных прекращением функции яичников, с помощью ГЗТ.

Приведенные в обзоре литературы данные свидетельствуют о существовании проблемы эффективности лечения АГ у женщин постменопаузального возраста. Наличие гормональных, метаболических и регуляторных нарушений, ассоциированных с менопаузой, требует комплексного подхода к лечению таких больных. Отмеченное в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях влияние эстрогенов на механизмы, участвующие в патогенезе АГ и ее осложнений, позволяет рассчитывать на положительный эффект их применения у женщин с АГ в постменопаузе. В то же время, влияние самостоятельного применения ГЗТ на уровень АД представляются незначительным, а четкие данные о возможности получения дополнительного эффекта при сочетании ГЗТ с разными группами гипотензивных препаратов отсутствуют. Не изучено также влияние сочетанного применения эстрогенов и гипотензивной терапии на функцию ЛЖ. Остается неясной эффективность и безопасность применения

пероральных форм гормональных препаратов при АГ. Изучение этих вопросов представляет теоретический интерес и может способствовать разработке новых подходов к лечению АГ у женщин в постменопаузе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Всего обследовано 116 женщин, которые были распределены в 2 группы:

1 группа - 106 женщин в постменопаузе с клиническими проявлениями климактерического синдрома и АГ II-III степени тяжести - "основная группа".

2 группа - 10 практически здоровых женщин репродуктивного возраста - "контрольная группа".

2.1.1. Основная группа

В основную группу были включены 106 женщин в периоде постменопаузы после наступления естественной менопаузы, находившиеся на диспансерном учете в Городском климакс-центре г. Екатеринбурга (ГКБ № 35), у гинекологов-эндокринологов женских консультаций ЦГБ № 3, Дорожной больницы и у кардиолога ОБ № 2.

Клиническая характеристика больных основной группы представлена в таблице 2.1.

Средний возраст больных составил $54,6 \pm 2,05$ года. Продолжительность менопаузы была не менее 2 лет, в среднем $3,98 \pm 1,86$ года. У всех больных менопауза сопровождалась клиническими проявлениями климактерического синдрома, диагноз которого устанавливался гинекологом-эндокринологом на основании анамнестических данных, результатов гинекологического обследования и данных лабораторных методов обследования (исследование половых и гонадотропных гормонов плазмы крови).

У всех больных была диагностирована эссенциальная АГ, при этом у 64 человек (60,38%) - II степени тяжести (умеренная АГ), у 42 человек (39,62%) - III степени тяжести (тяжелая АГ). Диагноз ставился на основании анамнестических данных и результатов клинического измерения АД.

Таблица 2.1

Клиническая характеристика больных основной группы

Клинические показатели	Количество больных
Длительность АГ	7,0±2,14 года
Степень тяжести АГ:	
II ст.	64 (60,38%)
III ст.	42 (39,62%)
Факторы риска:	
семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	60 (56,6%)
сахарный диабет II типа	26 (24,53%)
ожирение II-III ст.	45 (42,5%)
малоподвижный образ жизни	99 (93,4%)
Риск развития сердечно-сосудистых осложнений:	
высокий (риск 3)	64 (60,38%)
очень высокий (риск 4)	42 (39,62%)
Сопутствующие заболевания:	
хронический бронхит	7 (6,6%)
деформирующий остеоартроз	78 (73,68%)
хронический холецистит	43 (40,57%)
хронический пиелонефрит	25 (23,59%)

Степень тяжести АГ определялась в соответствии с классификацией ВОЗ-МОАГ 1999 г. [129]. Длительность заболевания составила от 4 до 12 лет (в среднем 7,0±2,14 года), у всех женщин повышение АД регистрировалось не менее, чем за 2 года до наступления менопаузы и появления признаков климактерического синдрома. У 26 человек (24,53%) АГ протекала на фоне

инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД) средней степени тяжести, компенсированного с помощью диеты или пероральных сахароснижающих препаратов. У 60 женщин (56,6%) была отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность (развитие ИБС и АГ у ближайших родственников мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 лет), у 45 женщин (42,5%) отмечено ожирение II-III степени, 99 женщин (93,4%) вели малоподвижный образ жизни.

Критериями включения больных в исследование были:

- возраст 50-60 лет;
- продолжительность периода постменопаузы не менее 2 лет;
- наличие проявлений климактерического синдрома;
- наличие эссенциальной АГ II-III степени тяжести;
- развитие АГ не менее, чем за 2 года до наступления менопаузы и

появления признаков климактерического синдрома.

Критерии исключения:

- хирургическая менопауза;
- симптоматические АГ;
- клинические проявления ИБС;
- острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или выраженная дисциркуляторная энцефалопатия;
- постоянная форма мерцательной аритмии;
- тяжелая сердечная недостаточность (III-IV ФК по NYHA);
- эффективная антигипертензивная и/или гиполипидемическая терапия до включения в исследование;
- патология вен нижних конечностей;
- клинические проявления ЖКБ;
- почечная и печеночная недостаточность II-III степени;

- наличие противопоказаний к приему ГЗТ, ингибиторов АПФ или тиазидных диуретиков;
- отсутствие возможности регулярного наблюдения у гинеколога-эндокринолога;
- отказ от участия в исследовании.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ-МОАГ 1999 г. [129], с учетом индивидуального профиля факторов риска, наличия или отсутствия сахарного диабета, признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных с АГ клинических состояний проводилась стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений. Высокий риск (риск 3) был выявлен у больных 42 (39,62%), очень высокий (риск 4) - у 64 больных (60,38%). Таким образом, всем больным основной группы было показано проведение антигипертензивной терапии.

До включения в исследование больные не получали систематической антигипертензивной терапии. В течение первых 4 недель наблюдения, для оценки естественного течения заболевания, мы воздерживались от назначения постоянной терапии гипотензивными препаратами; женщинам был рекомендован сублингвальный прием нифедипина для купирования гипертонических кризов и значительных подъемов АД. В дальнейшем всем больным была назначена антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ в сочетании с гипотиазидом в режиме ежедневного однократного утреннего приема. Использовались следующие ингибиторы АПФ:

- эналаприл (Ренитек, MSD, США) 10 мг в сутки - 37 человек (34,9%);
- фозиноприл (Моноприл, BMS, США) 10 мг в сутки - 24 человека (22,64%);
- лизиноприл (Диротон, Gedeon Richter, Венгрия) 10 мг в сутки - 23 человека (21,7%);
- квинаприл (Аккупро, Pfizer, США) 10 мг в сутки - 22 человека (20,76%).

Гипотиазид в дозе 12,5 мг в сутки получали 83 больных (78,3%), в дозе 25 мг в сутки - 23 больных (21,7%).

Решение о необходимости и возможности проведения ГЗТ и о выборе гормонального препарата принималось гинекологом-эндокринологом на 3-й-4-й неделе приема антигипертензивной терапии после тщательного общеклинического, гинекологического, инструментального (кольпоскопия, УЗИ органов малого таза) и лабораторного (коагулограмма, половые и гонадотропные гормоны плазмы крови, цитологическое исследование) обследования.

На этом этапе больные были рандомизированы методом случайных чисел в 2 группы:

- "группа ГЗТ" - 64 женщины, которые принимали гипотензивные препараты в сочетании с ГЗТ;

- "группа сравнения" - 42 женщины, которые продолжали лечение только гипотензивными препаратами без ГЗТ.

Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных группы ГЗТ и группы сравнения представлена в таблице 2.2.

2.1.1.1. Группа ГЗТ

Женщины, рандомизированные в группу ГЗТ (n=64), в течение 24 недель продолжали ранее назначенную антигипертензивную терапию в сочетании с приемом комбинированных эстроген-гестагенных препаратов Климен и Климонорм (Schering, Германия).

Препарат Климен (11 драже, содержащих 2 мг эстрадиола валерата, и 10 драже, содержащих 2 мг эстрадиола валерата и 1 мг ципротерона ацетата) был назначен 10 женщинам, препарат Климонорм (9 драже, содержащих 2 мг эстрадиола валерата, и 12 драже, содержащих 2 мг эстрадиола валерата и 0,15

Таблица 2.2

Клинико-демографическая характеристика больных группы ГЗТ и группы сравнения

Показатель	Группа ГЗТ n=64	Группа сравнения n=42
Возраст, лет	54,8±2,08	54,31±2,01
Продолжительность менопаузы, лет	4,25±1,86	3,57±1,8
Длительность заболевания АГ, лет	6,98±2,08	7,02±2,26
Степень тяжести АГ:		
II ст.	38 (59,38%)	26 (61,9%)
III ст.	26 (40,62%)	16 (38,1%)
Факторы риска:		
отягощенный семейный анамнез	36 (56,25%)	24 (57,14%)
сахарный диабет II типа	16 (25%)	10 (23,81%)
ожирение II-III ст.	28 (43,75%)	17 (40,48%)
малоподвижный образ жизни	60 (93,75%)	39 (92,86%)
Риск развития сердечно-сосудистых осложнений:		
высокий (риск 3)	38 (59,38%)	26 (61,9%)
очень высокий (риск 4)	26 (40,63%)	16 (38,1%)

мг левоноргестрела) - 54 женщинам. Оба препарата принимались в циклическом режиме, начиная с применения драже, содержащих только эстрогенный компонент, в течение 21 дня каждого 28-дневного периода.

В течение всего времени исследования женщины находились под наблюдением гинеколога-эндокринолога для контроля безопасности ГЗТ.

2.1.1.2. Группа сравнения

Группу сравнения составили 42 женщины основной группы в течение 24 недель продолжавшие прием ранее назначенной антигипертензивной терапии без сочетания с ГЗТ.

Демографические и клинические показатели больных группы сравнения были аналогичны таковым у больных группы ГЗТ (см. таблицу 2.2.).

2.1.2. Контрольная группа

В контрольную группу вошли 10 практически здоровых женщин репродуктивного возраста, средний возраст $40,7 \pm 4,42$ года.

2.2. Клинические методы обследования

Все больные основной группы подвергались тщательному клиническому обследованию, включающему в себя жалобы, анамнез, непосредственное физикальное обследование по системам органов, ряд параклинических методов: общий анализ крови, мочи, определение глюкозы, креатинина крови, активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), осмотр глазного дна окулистом, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, и комплекс специальных методов обследования: суточное мониторирование АД, эхокардиографическое исследование и исследование липидного спектра плазмы крови.

2.2.1. Клиническое измерение АД

Измерение АД проводилось по общепринятому методу в соответствии с рекомендациями JNC-VI 1997 г.[175] в положении больной сидя, после 15-минутного отдыха, трехкратно, в качестве результата принималось среднее значение, полученное при измерениях.

Для выявления динамики АД в разное время суток на фоне лечения всем больным основной группы проводилось измерение АД трехкратно в течение суток (в 8.00, 14.00 и 20.00) исходно, в момент рандомизации, через 4, 12 и 24 недели после рандомизации.

2.2.2. Оценка динамики гипертонических кризов и потребности в нифедипине

Все больные с момента включения в исследование начинали заполнение специально разработанной формы дневника, в которой фиксировались развившиеся за время наблюдения гипертонические кризы, особенности их клинических проявлений и лечения и количество таблеток нифедипина, принятых для купирования кризов и значительных подъемов АД.

На основании этих дневников проводилась оценка количества гипертонических кризов, развившихся у больных в течение 4 недель предварительного наблюдения, 4 недель антигипертензивной терапии, предшествовавших рандомизации, 1-го, 3-го и 6-го месяцев после рандомизации. Кроме того оценивалась потребность в дополнительном приеме нифедипина в течение этих периодов наблюдения.

2.2.3. Оценка выраженности проявлений климактерического синдрома

Для оценки степени тяжести клинических проявлений климактерического синдрома использовался индекс Купермана, определяемый с помощью специального опросника (таблица 2.3). В зависимости от наличия отдельных симптомов патологического климакса, с учетом 3-х-балльной оценки степени их выраженности и коэффициента, отражающего влияние каждого симптома на самочувствие женщины, определялась величина индекса Купермана, выраженная в баллах, характеризующая тяжесть проявлений синдрома.

Таблица 2.3

Определение индекса Купермана

Симптом	Количество баллов (1-3)	Коэффициент
приливы жара	1-3	4
потливость	1-3	2
нарушение сна	1-3	2
нервозность	1-3	2
нарушение концентрации внимания	1-3	1
депрессия	1-3	1
головные боли	1-3	1
артралгии	1-3	1
сердцебиение	1-3	1
Индекс Купермана		

Определение индекса Купермана проводилось исходно, на момент рандомизации, через 4, 12 и 24 недели после рандомизации.

2.3. Специальные методы обследования

2.3.1. Суточное мониторирование АД

Метод суточного мониторирования АД (СМАД) позволяет получить более объективную информацию об уровне АД в условиях обычной жизнедеятельности больных, чем простое (клиническое) измерение АД. Кроме того, показатели, определяемые при СМАД, теснее связаны с состоянием органов-мишеней, а изменение этих показателей - с регрессом обусловленных АГ поражений органов-мишеней [6].

СМАД проводили портативными аппаратами ERKA (Profilomat). Исследование начиналось в 9 часов утра и продолжалось в течение 26 часов, первые 2 часа не включались в анализ. В течение всего времени исследования больные вели дневник, отражающий ряд моментов жизненной активности (режим умственной и физической нагрузки, субъективные ощущения, прием лекарств, время отхода ко сну и пробуждения). При повторном проведении СМАД пациенты должны были по возможности соблюдать режим дня, которого они придерживались при проведении первого исследования. Перед началом мониторингирования в положении больной сидя с интервалами 2 мин. проводились 4 контрольных измерения с последовательным определением АД прибором и врачом отделения функциональной диагностики с использованием обычного сфигмоманометра, при отличии средних приборных и экспертных значений последних трех измерений более, чем на 5 мм рт. ст. для ДАД и 10 мм рт. ст. для САД, проверялась правильность наложения манжеты и повторялись контрольные измерения. Интервал между измерениями составлял 30 мин. в период бодрствования и 60 мин. в период сна, что, по данным А.Н. Рогозы и соавт. [16], не должно приводить к статистически значимым изменениям основных показателей СМАД в сравнении с результатами, полученными при использовании стандартных временных интервалов.

По данным СМАД анализировались следующие показатели:

- среднесуточные значения САД и ДАД;
- среднедневные значения САД и ДАД (в период бодрствования);
- средненочные значения САД и ДАД (в период сна);
- суточный индекс САД и ДАД, отражающий выраженность ночного снижения АД (как отношение разности среднедневного и средненочного АД к среднедневному АД, выраженное в процентах);
- величина утреннего подъема САД и ДАД, как разность между максимальным и минимальным значениями АД в период с 4 до 10 часов утра;

- время утреннего подъема САД и ДАД;
- скорость утреннего подъема САД и ДАД, как отношение величины и времени утреннего подъема АД;
- индекс площади дневного и ночного САД и ДАД (площадь фигуры, ограниченной кривой повышенного АД и уровнем нормального АД), отражающий "нагрузку давлением".

Поскольку программное обеспечение используемого для проведения СМАД аппарата не позволяло автоматически рассчитать индекс площади, расчет этого показателя проводился с помощью специально разработанной программы .

СМАД проводилось в начале наблюдения и через 12 недель после рандомизации у 29 больных основной группы (15 женщин из группы ГЗТ и 14 женщин из группы сравнения) с наличием исходных нарушений диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) по данным предварительно проведенного эхокардиографического исследования. Кроме того, СМАД проводилось однократно у всех женщин, включенных в контрольную группу. Средние величины показателей СМАД в контрольной группе представлены в таблице 2.4.

2.3.2. Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование проводилось в двухмерном и М-модальном режимах на аппарате Vingmed CFM 800A. Оценивались размеры полостей сердца в фазы систолы и диастолы в М-режиме по формуле L. Teichholtz, фракция выброса (ФВ), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП).

Для оценки диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) исследовали динамику наполнения и время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) [9].

Таблица 2.4

Средние значения показателей суточного мониторингирования АД в
контрольной группе

Показатель	Значение
Среднесуточное САД	111,52±4,27
Среднесуточное ДАД	69,47±2,31
Среднедневное САД	116,49±4,52
Среднедневное ДАД	71,1±2,42
Средненочное САД	104,95±4,32
Средненочное ДАД	63,14±1,98
Величина УП САД	19,2±5,16
Величина УП ДАД	15,5±4,22
Время УП САД, ч	5,6±0,94
Время УП ДАД, ч	5,2±1,16
Скорость УП САД, мм рт. ст./ч	3,46±0,81
Скорость УП ДАД, мм рт. ст./ч	3,03±0,67

Примечание. АД и УП АД представлены в мм рт. ст.

С помощью двухмерной эхокардиографии из апикального доступа получали 4-х-камерное изображение сердца. В импульсном доплеровском режиме помещали контрольный объем на уровне митрального кольца и получали изображение трансмитрального кровотока. Определяли максимальные скорости кровотока раннего диастолического наполнения (V_e) и кровотока в систолу предсердия (V_a). Рассчитывали отношение V_e/V_a . Продолжительность IVRT ЛЖ определяли с помощью постоянно-волновой доплерэхокардиографии. Для этого измеряли интервал от окончания трансаортального до начала трансмитрального кровотока.

Эхокардиографическое исследование проводилось в начале наблюдения и через 12 недель после рандомизации у женщин основной группы, которым планировалось проведение СМАД. Кроме того, исследование проводилось однократно у всех женщин контрольной группы. Средние значения эхокардиографических показателей в контрольной группе представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5.

Результаты эхокардиографического исследования у женщин контрольной группы

Показатель	Значение
КДР, см	5,01±0,26
КСР, см	3,53±0,15
Размер ЛП, см	3,1±0,17
ТМЖП, см	0,84±0,05
ТЗСЛЖ, см	0,83±0,09
ФВ ЛЖ, %	61,2±3,12
Ve, м/с	0,92±0,11
Va, м/с	0,78±0,03
Ve/Va	1,17±0,12
IVRT, с	76,3±6,91

2.3.3. Исследование липидного спектра

Концентрацию общего холестерина сыворотки крови (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли энзимно-колориметрическим методом с помощью наборов фирмы Bioson на анализаторе Stat -fax 1904.

Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) получали расчетным путем по формуле W. Friedwald, [91]: ХС ЛПНП

(ммоль/л) = ОХС - ХС ЛПВП - ХС ЛПОНП при этом ХС ЛПОНП = ТГ (ммоль/л)*0,45.

Исследование липидного спектра проводилось в начале наблюдения и через 12 недель после рандомизации у 50 больных основной группы (25 женщин из группы ГЗТ и 25 женщин из группы сравнения), в том числе у всех больных, отобранных для проведения СМАД. Кроме того показатели липидного спектра исследовались однократно у всех женщин контрольной группы. Средние величины показателей липидного спектра в контрольной группе представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6

Показатели липидного спектра у женщин контрольной группы

Показатель	Значение
ОХС, ммоль/л	4,15±0,7
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,09±0,49
ТГ, ммоль/л	1,72±0,27
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,29
ИАТ	2,3±0,52

2.4. Методы математической обработки материала

Методы статистической обработки данных включали: проверку характера распределения данных, вычисление для каждого вариационного ряда средней арифметической, стандартного отклонения, определение достоверности различий величин с использованием двухстороннего критерия Стьюдента при сравнении двух групп и критерия Ньюмена-Кейлса при проведении множественных сравнений, определение достоверности качественных различий с использованием одностороннего варианта точного критерия Фишера, корреляционный анализ с вычислением частных коэффициентов корреляции.

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ГЗТ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

3.1. Динамика клинических проявлений артериальной гипертензии в предрандомизационный период

Для оценки влияния ГЗТ на клинические проявления АГ и эффективность антигипертензивной терапии у женщин с климактерическим синдромом проведено исследование динамики АД по результатам клинических измерений в разное время суток (в 8.00, 14.00 и 20.00), количества гипертонических кризов и потребности в дополнительном приеме нифедипина на фоне применения комбинированных эстроген-гестагенных препаратов в сочетании с антигипертензивной терапией ингибиторами АПФ и гипотиазидом в течение 24 недель у 64 женщин, рандомизированных в группу ГЗТ, с последующим сопоставлением полученных данных с результатами 24-недельного применения аналогичной антигипертензивной терапии без ГЗТ у 42 женщин, рандомизированных в группу сравнения.

Кроме того, для оценки сопоставимости групп, контроль вышеуказанных показателей проводился в период, предшествовавший рандомизации: в начале наблюдения и через 4 недели приема антигипертензивной терапии. Динамика клинических проявлений АГ у женщин группы ГЗТ и группы сравнения в предрандомизационный период представлена в таблице 3.1.

Как следует из таблицы 3.1, больные обеих групп до рандомизации были сопоставимы не только по исходным значениям клинических показателей, но и по чувствительности к антигипертензивной терапии. На фоне приема комбинации ингибиторов АПФ и гипотиазида в течение 4 нед в группах ГЗТ и сравнения наблюдалось сопоставимое значимое снижение утреннего (на 7,11% и 7,77% соответственно), дневного (на 10,13% и 9,63% соответственно) и

Таблица 3.1

Динамика клинических проявлений АГ в предрандомизационный период

Показатель	Группа ГЗТ n=64 1	Группа сравнения n=42 2	P ₁₋₂
САД в 8.00			
исходно	169,38±12,2	168,57±10,26	> 0,5
ранд.	157,34±11,16	155,48±7,39	> 0,2
ДАД в 8.00			
исходно	99,38±6,87	100,24±5,15	> 0,2
ранд.	92,97±6,34	93,1±5,63	> 0,5
САД в 14.00			
исходно	158,91±10.1	155,71±9,14	> 0,05
ранд.	142,81±8,63	140,71±8,38	> 0,2
ДАД в 14.00			
исходно	95,78±5,86	94,05±4,97	> 0,1
ранд.	86,41±6,01	85,0±5,52	> 0,2
САД в 20.00			
исходно	158,75±10,47	155,71±7,7	> 0,05
ранд.	144,38±7,74	144,29±7,03	> 0,5
ДАД в 20.00			
исходно	95,31±6,42	93,33±5,26	> 0,05
ранд.	89,53±6,02	89,52±4,92	>0,5
Гипертонические кризы			
исходно	2,44±0,77	2,33±0,65	> 0,2
ранд.	1,8±0,89	1,48±0,74	< 0,05

Продолжение таблицы 3.1

Показатель	Группа ГЗТ n=64 1	Группа сравнения n=42 2	P ₁₋₂
Потребность в нифедипине, мг в мес.			
исходно	34,53±11,26	30,95±9,06	> 0,05
ранд.	22,03±9,62	19,05±8,5	> 0,05

Примечание. АД представлено в мм рт. ст., ранд. - в момент рандомизации

вечернего (на 9,05% и 7,33% соответственно) САД ($p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем для всех трех измерений в обеих группах). Аналогичной была динамика утреннего (6,45% и 7,12%), дневного (9,78% и 9,62%) и вечернего (6,06% и 4,08%) ДАД ($p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем для всех трех измерений в обеих группах). В то же время средние значения САД при всех трех измерениях и утреннего ДАД через 4 нед приема гипотензивной терапии в обеих группах оставались за пределами нормальных значений. При включении в анализ только результатов измерения АД в дневные часы, которые чаще всего используются для оценки эффективности гипотензивной терапии в обычной практике, частота нормализации уровня АД составила 71,7% (76 женщин основной группы), однако, целевой уровень АД в течение всего дня (по результатам всех трех измерений) был достигнут лишь у 9 (8,49%) больных основной группы: у 6 (9,38%) женщин, рандомизированных в группу ГЗТ и 3 (7,14%) женщин, рандомизированных в группу сравнения.

Снижение частоты гипертонических кризов на фоне гипотензивной терапии по сравнению с исходным уровнем было более выраженным в группе сравнения (на 36,48%, $p < 0,01$), чем в группе ГЗТ (на 26,23%, $p < 0,01$), полное

устранение кризов было достигнуто лишь у 12 (11,32%) больных основной группы, в том числе у 7 (10,94%) больных группы ГЗТ и у 5 (11,9%) больных группы сравнения. Потребность в дополнительном приеме нифедипина уменьшилась в равной степени в обеих группах: на 36,2% в группе ГЗТ и на 38,45% в группе сравнения ($p < 0,01$ по сравнению с исходными данными в обоих случаях).

Как следует из таблицы 3.1, больные обеих групп были сопоставимы как по исходному уровню АД, так и по его уровню в момент рандомизации, что способствовало более точной оценке эффектов ГЗТ при последующем наблюдении. В то же время, частота гипертонических кризов в течение месяца, предшествовавшего рандомизации, в группе сравнения была достоверно меньшей, чем в группе ГЗТ.

3.2. Влияние ГЗТ на уровень АД в разное время суток

Результаты клинического измерения АД в течение пострандомизационного периода представлены в табл. 3.2. Динамика САД и ДАД, измеренных в 8.00, 14.00 и 20.00, по сравнению с их значениями в момент рандомизации показана на рис. 3.1, рис.3.2, рис. 3.3 соответственно.

Как следует из табл. 3.2, САД, измеренное в 8.00, через 4 нед после рандомизации было несколько ниже в группе ГЗТ, чем в группе сравнения, но различия недостоверны ($148,75 \pm 8,64$ мм рт. ст. и $151,67 \pm 7,62$ мм рт. ст., $p > 0,05$). В дальнейшем различия становились более выраженными и достоверными: $140,63 \pm 7,74$ мм рт. ст. в группе ГЗТ против $148,33 \pm 9,86$ мм рт. ст. в группе сравнения через 12 нед ($p < 0,001$) и $138,91 \pm 7,37$ мм рт. ст. против $145,95 \pm 7,98$ мм рт. ст. соответственно через 24 нед ($p < 0,001$). Как следует из рис. 3.1, наиболее выраженное снижение показателя в группе ГЗТ выявлялось в течение первых 3 мес наблюдения: на 5,46% через 4 нед и на 10,62% через 12 нед ($p < 0,01$ в обоих случаях), при этом утреннее САД через 12 нед достоверно

Таблица 3.2

Клиническое АД после рандомизации

Время измерения АД/показатель	Группа ГЗТ n=64 1	Группа сравнения n=42 2	P ₁₋₂
8.00			
САД ранд	157,34±11,16	155,48±7,38	> 0,2
САД через 4 нед	148,75±8,64	151,67±7,62	> 0,05
САД через 12 нед	140,63±7,74	148,33±9,86	< 0,001
САД через 24 нед	138,91±7,37	145,95±7,98	< 0,001
ДАД ранд	92,97±6,34	93,1±5,63	> 0,5
ДАД через 4 нед	88,91±6,45	91,43±5,21	< 0,05
ДАД через 12 нед	85,47±5,89	88,57±6,08	< 0,02
ДАД через 24 нед	83,91±6,07	86,43±5,77	< 0,05
14.00			
САД ранд	142,81±8,63	140,71±8,38	> 0,2
САД через 4 нед	136,88±7,1	139,05±6,56	> 0,1
САД через 12 нед	133,44±6,95	135,24±7,07	> 0,1
САД через 24 нед	131,56±6,48	133,33±6,5	> 0,1
ДАД ранд	86,41±6,01	85,0±5,52	> 0,2
ДАД через 4 нед	82,81±6,03	84,05±5,44	> 0,2
ДАД через 12 нед	80,63±4,67	81,43±5,66	> 0,2
ДАД через 24 нед	79,38±4,67	80,71±5,58	> 0,2
20.00			
САД ранд	144,38±7,74	144,29±7,03	> 0,5
САД через 4 нед	138,13±7,32	140,0±6,63	> 0,1
САД через 12 нед	133,13±7,1	139,29±6,77	< 0,001

Продолжение таблицы 3.2

Время измерения АД/показатель	Группа ГЗТ n=64 1	Группа сравнения n=42 2	P ₁₋₂
САД через 24 нед	131,88±7.1	138,33±6,6	< 0,001
ДАД ранд	89,53±6,02	89,52±4,92	> 0,5
ДАД через 4 нед	85,0±5,91	86,9±5,63	> 0,05
ДАД через 12 нед	80,47±4,86	82,62±4,45	< 0,05
ДАД через 24 нед	78,59±5,6	82,38±4,31	< 0,001

Примечания. Ранд. - в момент рандомизации. АД представлено в мм рт. ст.

снизилось и по сравнению с его уровнем при предшествующем измерении (на 5,46%, $p<0,01$). Дальнейшее снижение утреннего САД в группе ГЗТ было незначительным и недостоверным. К концу наблюдения утреннее САД в группе ГЗТ по сравнению с моментом рандомизации достоверно снизилось на 11,7%, $p<0,01$. Динамика показателя в группе сравнения была менее выраженной и более равномерной. Через 4, 12 и 24 нед пострандомизационного периода утреннее САД, по сравнению с его уровнем в момент рандомизации, снизилось в этой группе на 2,45%, 4,6% и 6,13% соответственно ($p<0,01$ во всех случаях), при этом его снижение через 12 нед было достоверным по сравнению с предшествующим измерением (на 2,2%, $p<0,05$).

Достоверные различия между группами в уровне утреннего ДАД появлялись уже через 4 нед после рандомизации (88,91±6,45 мм рт. ст. в группе ГЗТ и 91,43±5,21 мм рт. ст. в группе сравнения, $p<0,05$) и сохранялись при дальнейшем наблюдении: 85,47±5,89 мм рт. ст. и 88,57±6,08 мм рт. ст. соответственно через 12 нед ($p<0,02$), 83,91±6,07 мм рт. ст. и 86,43±5,77 мм рт. ст. соответственно через 24 нед ($p<0,05$).

рис. 3.1. Динамика утреннего АД по сравнению с моментом рандомизации

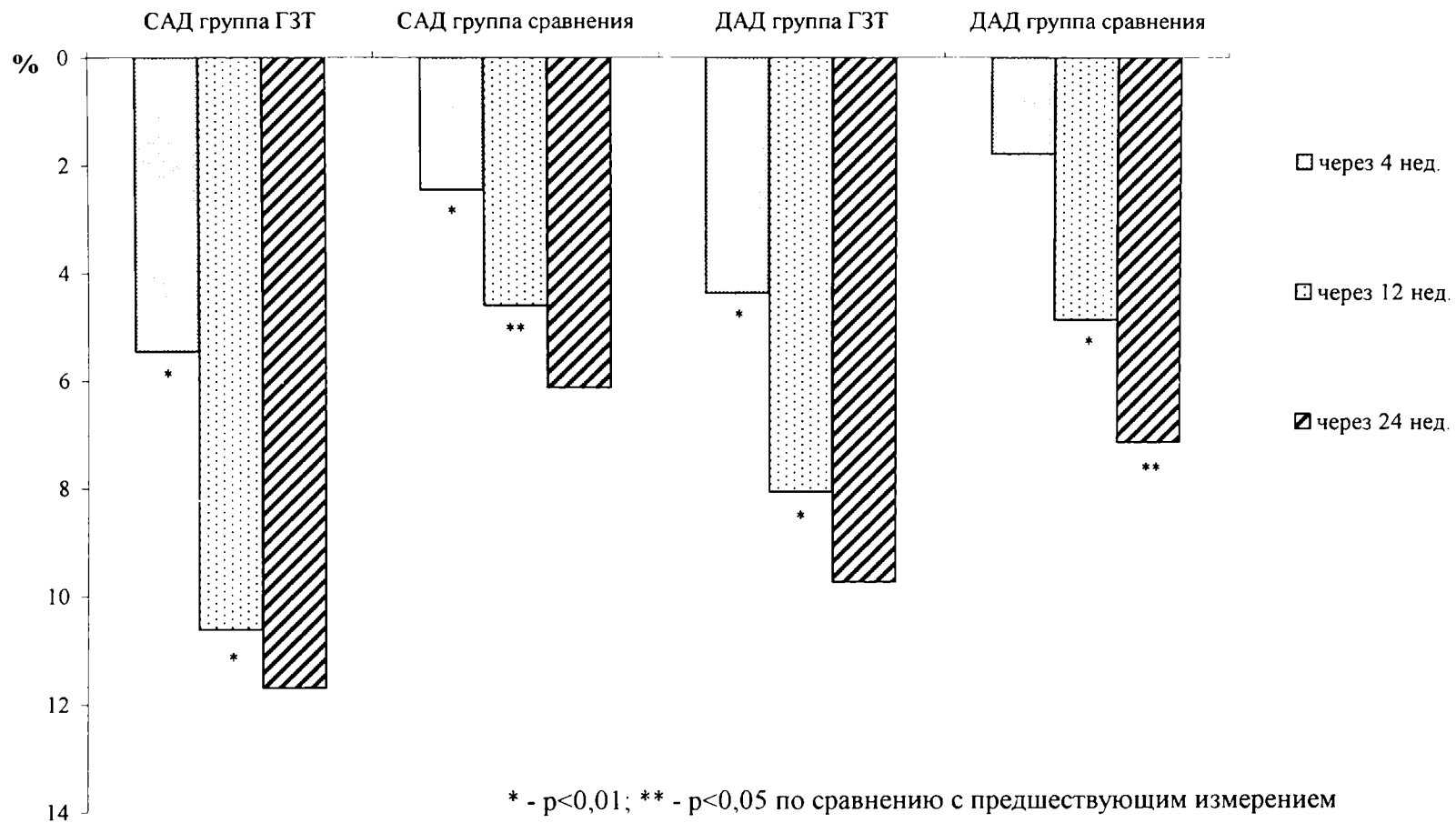


рис.3.2. Динамика дневного АД по сравнению с моментом рандомизации

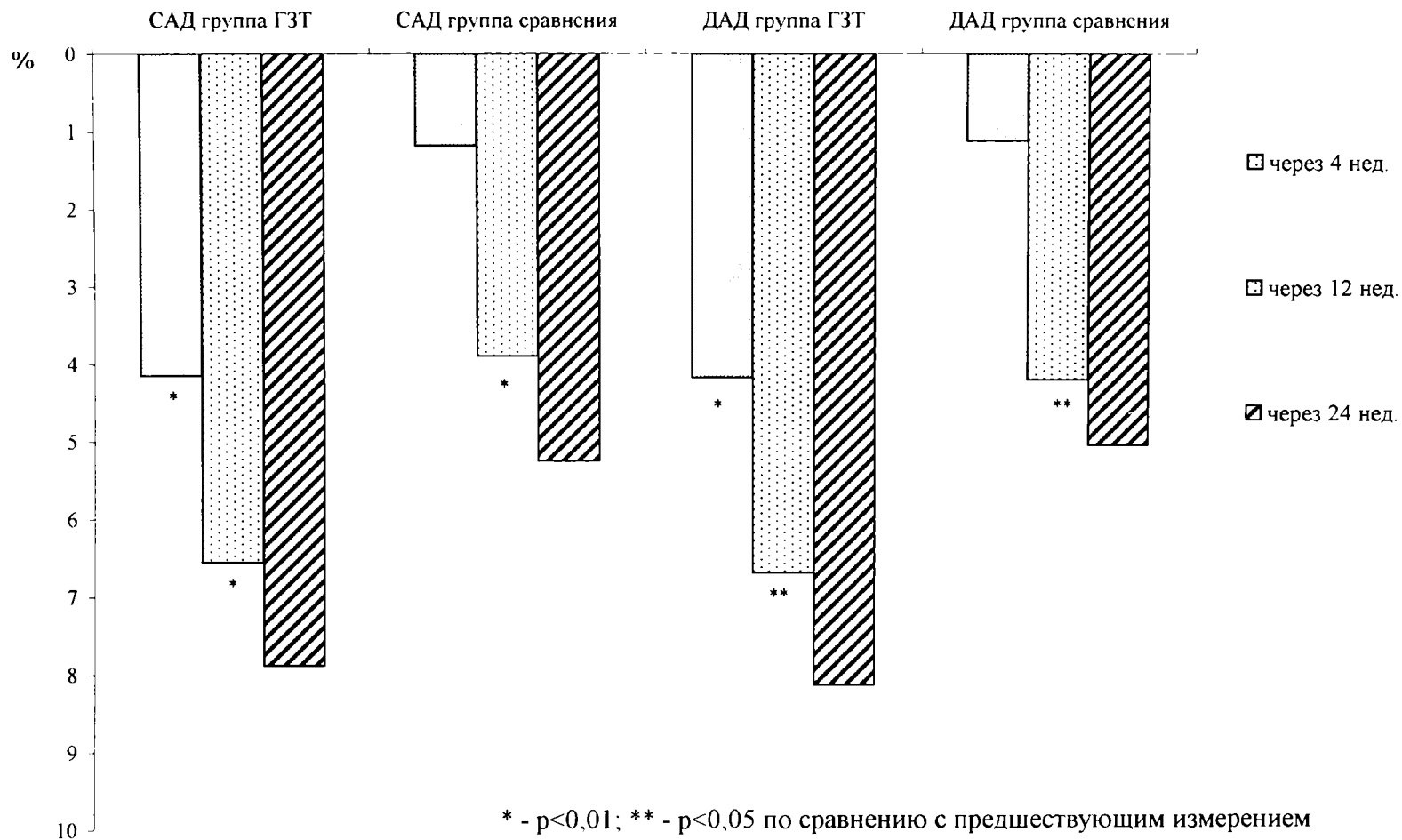
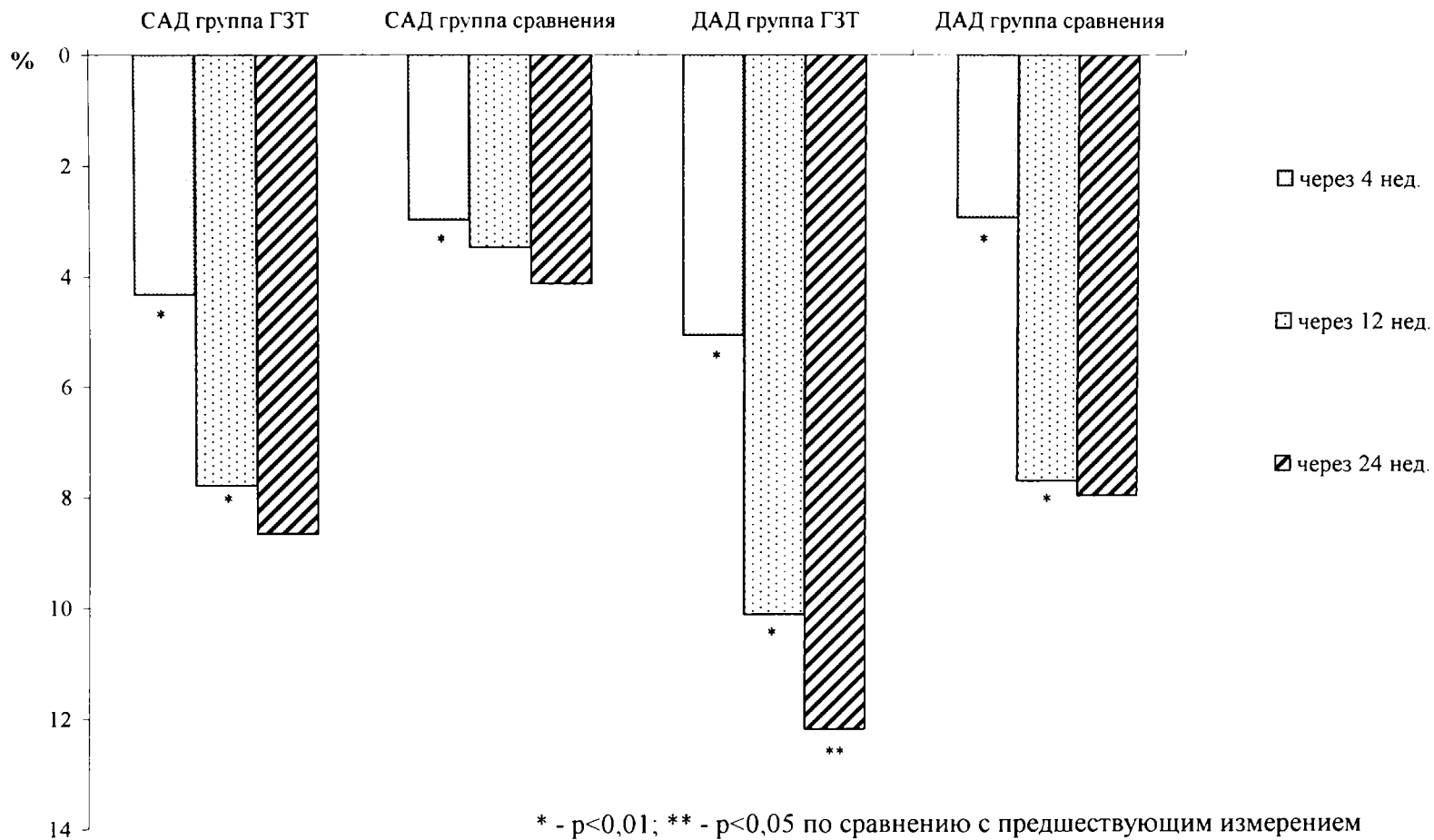


рис. 3.3. Динамика вечернего АД по сравнению с моментом рандомизации



Как следует из рис. 3.1, наиболее выраженная динамика утреннего ДАД, как и утреннего САД, в группе ГЗТ наблюдалась в первые 3 мес после рандомизации: через 4 нед оно снизилось на 4,37%, через 12 нед - на 3,87% по сравнению с предшествующим измерением и на 8,07% по сравнению с моментом рандомизации ($p < 0,01$ во всех случаях). В дальнейшем его снижение было незначительным и недостоверным. К концу наблюдения утреннее ДАД в группе ГЗТ по сравнению с моментом рандомизации достоверно снизилось на 9,75% ($p < 0,01$). В группе сравнения достоверное снижение утреннего ДАД по отношению к его уровню в момент рандомизации наблюдалось лишь через 12 нед и было менее выраженным, чем в группе ГЗТ (4,87%, $p < 0,01$). В течение последующих 3 мес утреннее ДАД в группе сравнения достоверно снизилось еще на 2,42% ($p < 0,01$), общее снижение показателя по сравнению с моментом рандомизации через 24 нед составило 7,16% ($p < 0,01$).

Как следует из табл. 3.2, в течение всего пострандомизационного периода не наблюдалось достоверных различий в уровне САД, измеренного в 14.00, между группами ГЗТ и сравнения. В то же время, снижение дневного САД относительно его уровня в момент рандомизации, как показано на рис. 3.2, в группе ГЗТ было через 4 нед более выраженным (на 4,15%, $p < 0,01$), в группе сравнения оно снизилось незначительно и недостоверно (на 1,18%, $p > 0,05$). В дальнейшем дневное САД снижалось в равной степени в обеих группах, при этом его снижение через 12 нед было достоверным по сравнению с предшествующим измерением (на 2,51% в группе ГЗТ и на 2,74% в группе сравнения, $p < 0,01$ в обоих случаях), по сравнению с моментом рандомизации дневное САД снизилось на 6,56% в группе ГЗТ и на 3,89% в группе сравнения ($p < 0,01$ в обоих случаях). В последующие 3 мес динамика показателя была незначительной и недостоверной (в обеих группах снижение на 1,41%, $p > 0,05$). В течение всего пострандомизационного периода дневное САД снизилось на 7,88% в группе ГЗТ ($p < 0,01$) и на 5,25% в группе сравнения ($p < 0,01$).

Дневное ДАД, как и дневное САД, в группах ГЗТ и сравнения достоверно не различалось в течение всего пострандомизационного периода, однако динамика показателя была неодинаковой. Как следует из рис. 3.2, наиболее выраженное снижение дневного ДАД в группе ГЗТ наблюдалось через 4 нед после рандомизации (на 4,17%, $p < 0,01$), через 12 нед оно достоверно снизилось еще на 2,63% ($p < 0,05$), а по сравнению с моментом рандомизации на 6,69% ($p < 0,01$). В течение последующих 3 мес достоверной динамики показателя не наблюдалось (снижение на 1,55%, $p > 0,05$). За 24 нед дневное ДАД в группе ГЗТ по сравнению с моментом рандомизации снизилось на 8,14% ($p < 0,01$). В группе сравнения достоверной динамики показателя через 4 нед после рандомизации не наблюдалось (снижение на 1,12%, $p > 0,05$), через 12 нед дневное ДАД достоверно снизилось, как по сравнению с моментом рандомизации (на 4,2%, $p < 0,01$), так и по сравнению с предшествующим измерением (на 3,12%, $p < 0,05$). В последующие 3 мес показатель в группе сравнения достоверно не изменился (снижение на 0,88%, $p > 0,05$). В течение всего пострандомизационного периода дневное ДАД в группе сравнения снизилось на 5,05% ($p < 0,01$).

Как следует из табл. 3.2, через 4 нед после рандомизации не наблюдалось достоверных различий между группами ГЗТ и сравнения по уровню САД, измеренного в 20.00 ($138,13 \pm 7,32$ мм рт. ст. против $140,0 \pm 6,63$ мм рт. ст., $p > 0,1$). Через 12 нед уровень вечернего САД в группе ГЗТ был достоверно ниже, чем в группе сравнения ($133,13 \pm 7,1$ мм рт. ст. и $139,29 \pm 6,77$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,001$), достоверные различия сохранялись и через 24 нед ($131,88 \pm 7,1$ мм рт. ст. и $138,33 \pm 6,6$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,001$). Как следует из рис. 3.3, наиболее выраженное снижение вечернего САД в группе ГЗТ наблюдалось в течение первых 3 мес после рандомизации. Через 4 нед оно достоверно снизилось на 4,33%, через 12 нед - еще на 3,62%, а по сравнению с моментом рандомизации - на 7,79% ($p < 0,01$ во всех случаях). Дальнейшее снижение вечернего САД в группе ГЗТ было незначительным и недостоверным

(0,94%, $p > 0,05$). В течение всего пострандомизационного периода оно снизилось на 8,66%, $p < 0,01$. В группе сравнения достоверное снижение вечернего САД наблюдалось лишь в течение первых 4 нед (на 2,97%, $p < 0,01$), в последующем оно изменялось незначительно и недостоверно (снижение на 0,5% и на 0,69% по сравнению с предшествующим измерением через 12 и 24 нед соответственно, $p > 0,05$), хотя и было достоверно ниже, чем в момент рандомизации (на 3,47% через 12 нед и на 4,13% через 24 нед, $p < 0,01$ в обоих случаях).

Вечернее ДАД в группах ГЗТ и сравнения через 4 нед после рандомизации различалось незначительно и недостоверно (85,0 мм рт. ст. и 86,9 мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$). Достоверные различия появлялись через 12 нед (80,47 мм рт. ст. в группе ГЗТ и 82,62 мм рт. ст. в группе сравнения, $p < 0,05$) и становились более выраженными к концу наблюдения (78,59 мм рт. ст. и 82,38 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,001$). Снижение вечернего ДАД в обеих группах наблюдалось преимущественно в первые 3 мес наблюдения (рис.3.3). В группе ГЗТ оно через 4 нед достоверно снизилось на 5,06%, через 12 нед - на 5,33% по сравнению с предшествующим измерением и на 10,12% по сравнению с моментом рандомизации ($p < 0,01$ во всех случаях). В течение последующих 3 мес снижение вечернего ДАД в группе ГЗТ было незначительным, но достоверным (на 2,34%, $p < 0,05$), и через 24 нед оно было на 12,22% ниже, чем в момент рандомизации ($p < 0,01$). В группе сравнения вечернее ДАД достоверно снизилось на 2,93% через 4 нед после рандомизации и еще на 4,93% через 12 нед, при этом через 12 нед оно было на 7,71% ниже, чем при рандомизации ($p < 0,01$ во всех случаях). В течение последующих 3 мес динамика показателя в группе сравнения была незначительной и недостоверной (снижение на 0,29%, $p > 0,05$), за 24 нед после рандомизации вечернее ДАД снизилось на 7,98% ($p < 0,01$).

Нормализация АД при всех трех измерениях в течение дня через 4 нед была достигнута у 17 (26,56%) женщин группы ГЗТ и только у 5 (11,9%) женщин группы сравнения ($p>0,05$). Через 12 нед оптимальный уровень АД в течение всего дня был отмечен у 48 (75%) больных, получавших ГЗТ и лишь у 13 (30,95%) женщин группы сравнения ($p<0,001$). К концу наблюдения АД нормализовалось соответственно у 52 (81,25%) и 16 (38,1%) женщин ($p<0,001$). Различия между группами в частоте достижения нормализации АД в дневные часы были менее выраженными. Нормальный уровень САД и ДАД, измеренных в 14.00, через 4 нед после рандомизации был отмечен у 57 (89,06%) женщин группы ГЗТ и у 37 (88,1%) женщин группы сравнения, через 12 нед - у 64 (100%) больных и у 40 (95,24%) больных соответственно, через 24 нед - у 64 (100%) женщин и у 41 (97,62%) женщины соответственно ($p>0,05$ во всех случаях).

Таким образом, сочетание ГЗТ с гипотензивными препаратами у женщин с АГ способствовало более раннему и более выраженному снижению САД и ДАД по сравнению с женщинами, получающими только гипотензивную терапию. Дополнительный гипотензивный эффект ГЗТ развивался преимущественно в течение первых 3 мес после ее назначения и был наиболее выраженным в утренние и вечерние часы. Нормализация АД в течение всего дня достоверно чаще достигалась у женщин, получавших ГЗТ.

3.3. Влияние ГЗТ на частоту гипертонических кризов и потребность в дополнительном приеме нифедипина

Гипертонические кризы являются одним из наиболее тяжелых клинических проявлений АГ, их наличие и частота в значительной степени определяют качество жизни больных, а динамика их на фоне лечения может служить одним из критериев эффективности антигипертензивной терапии.

Количество гипертонических кризов в течение 3-го и 6-го месяцев пострандомизационного периода оценивалось на основании дневников, заполнявшихся больными. В течение 24 нед после рандомизации ни в группе ГЗТ, ни в группе сравнения не было зарегистрировано осложненных кризов, кризов, потребовавших вызова СМП или экстренной госпитализации. Данные о средней частоте гипертонических кризов в соответствующие периоды наблюдения в группе ГЗТ и группе сравнения представлены в табл. 3.3.

Как следует из табл.3.3, частота гипертонических кризов в течение 3-го месяца после рандомизации в группе ГЗТ была почти в 3 раза меньше, чем в группе сравнения (0,44 против 1,31 соответственно, $p<0,001$), хотя до рандомизации их частота в группе ГЗТ была достоверно выше (1,8 против 1,49 в группе сравнения, $p<0,05$). Достоверные различия между группами сохранялись и к концу наблюдения (0,33 в группе ГЗТ и 0,98 в группе сравнения, $p<0,001$). По сравнению с месяцем, предшествующим рандомизации, количество кризов в группе ГЗТ уменьшилось на 75,56% через 12 нед и на 81,67% через 24 нед ($p<0,01$ в обоих случаях). Динамика показателя в группе сравнения была выражена значительно меньше. Через 12 нед количество кризов уменьшилось на 11,49%, а через 24 нед - на 33,78% ($p>0,05$ в

Таблица 3.3

Частота гипертонических кризов на фоне предварительной гипотензивной терапии и после рандомизации

Период оценки	Группа ГЗТ n=64 1	Группа сравнения n=42 2	P_{1-2}
Ранд.	1,8±0,89	1,48±0,74	<0,05
3-й мес	0,44±0,64	1,31±0,9	<0,001
6-й мес	0,33±0,59	0,98±0,98	<0,001

Примечание. Ранд. - в течение месяца, предшествующего рандомизации.

обоих случаях). Полное устранение кризов в течение 3-го месяца пострандомизационного периода было достигнуто у 40 (62,5%) больных группы ГЗТ и 9 (21,43%) больных группы сравнения ($p<0,001$), в течение 6-го месяца - соответственно у 47 (73,44%) больных и 9 (21,43%) больных ($p<0,001$).

Потребность в дополнительном приеме нифедипина (табл.3.4) в течение 3-го месяца после рандомизации в группе ГЗТ была значительно меньшей, чем в

Таблица 3.4

Потребность в дополнительном приеме нифедипина (мг) на фоне предварительной гипотензивной терапии и после рандомизации

Период оценки	Группа ГЗТ n=64 1	Группа сравнения n=42 2	P_{1-2}
Ранд.	22,03±9,62	19,05±8,5	>0,05
3-й мес	9,53±9,5	16,43±9,58	<0,001
6-й мес	8,91±9,61	15,0±10,18	<0,005

Примечание. Ранд. - в течение месяца, предшествующего рандомизации.

группе сравнения (9,53 мг и 16,43 мг соответственно, $p<0,001$). Достоверные различия сохранялись и в течение 6-го месяца: 8,91 мг в группе ГЗТ и 15 мг в группе сравнения, $p<0,005$.

Снижение потребности в нифедипине в группе ГЗТ происходило преимущественно в течение первых 12 нед после рандомизации. Через 12 нед она уменьшилась по сравнению с месяцем, предшествующим рандомизации, на 56,74% ($p<0,01$), а дополнительное снижение при последующем наблюдении составило лишь 6,5% и не было достоверным ($p>0,05$). В течение 24 нед пострандомизационного периода потребность в дополнительном приеме нифедипина в группе ГЗТ уменьшилась на 59,56% ($p<0,01$). В группе сравнения

динамика показателя была менее выраженной. Как и в группе ГЗТ, потребность в нифедипине снижалась преимущественно в течение первых 12 нед после рандомизации (на 13,75%, $p<0,05$), в дальнейшем она уменьшалась незначительно и недостоверно (на 8,7%, $p>0,05$). В течение 24 нед после рандомизации потребность в нифедипине в группе сравнения снизилась на 21,26% ($p<0,01$).

Таким образом, дополнительный прием ГЗТ у женщин с АГ в постменопаузе сопровождался значительным уменьшением количества гипертонических кризов даже по сравнению с результатами предварительного применения гипотензивной терапии в течение 4 нед, в то время, как у женщин, не получавших ГЗТ, гипотензивная терапия не вызвала достоверного дополнительного снижения этого показателя при последующем наблюдении. Потребность в дополнительном приеме нифедипина, косвенно отражающая частоту и выраженность подъемов АД, также была достоверно меньшей у женщин, получавших ГЗТ, чем у пациенток, получавших только гипотензивную терапию.

3.4. Влияние гипотензивной терапии в сочетании с ГЗТ и без такового на выраженность клинических проявлений климактерического синдрома

Для оценки степени тяжести климактерического синдрома используется индекс Купермана - показатель, определяющийся на основе оценки наличия и степени выраженности различных клинических проявлений патологического климакса. Опросник для определения индекса Купермана представлен в табл. 2.3. Некоторые симптомы, указанные в опроснике (головная боль, сердцебиение, потливость, нарушение сна), могут быть проявлением как климактерического синдрома, так и артериальной гипертензии и их динамика на фоне лечения может быть обусловлена влиянием как ГЗТ, так и гипотензивной терапии. В связи с этим нам представлялось важным оценить влияние

гипотензивной терапии в сочетании с ГЗТ и без такового на выраженность клинических проявлений климактерического синдрома, оцениваемую с помощью индекса Купермана.

Индекс Купермана рассчитывался в начале наблюдения, в момент рандомизации, через 12 и 24 нед после рандомизации. Средние значения индекса Купермана в группах ГЗТ и сравнения в соответствующие временные периоды представлены в табл. 3.5.

Как следует из табл. 3.5, в начале наблюдения и в момент рандомизации величина индекса Купермана в группе ГЗТ и группе сравнения достоверно не отличалась ($p>0,05$ и $p>0,1$ соответственно). Динамика показателя на фоне 4-недельной гипотензивной терапии была достоверной, но незначительной в обеих группах (снижение на 14,3% в группе ГЗТ и на 13,57% в группе сравнения, $p<0,01$ в обоих случаях).

Через 12 нед после рандомизации индекс Купермана в группе ГЗТ был достоверно меньшим, чем в группе сравнения ($p<0,001$), значимые различия сохранялись и через 24 нед ($p<0,001$). По сравнению с моментом рандомизации в обеих группах через 12 нед наблюдалось достоверное снижение

Таблица 3.5

Величина индекса Купермана у женщин основной группы

Время оценки	Группа ГЗТ	Группа сравнения	P_{1-2}
	n=64	n=42	
	1	2	
Исходно	33,2±4,31	31,76±3,97	>0,05
Ранд.	28,45±3,85	27,45±3,76	>0,1
Через 12 нед.	3,38±0,98	25,48±2,93	<0,001
Через 24 нед.	2,89±0,98	24,86±2,47	<0,001

Примечание. Ранд. - в момент рандомизации.

величины индекса, которое, однако, было значительно более выраженным в группе ГЗТ, чем в группе сравнения: 88,12% против 7,28% соответственно ($p < 0,01$ в обоих случаях); по сравнению с исходными значениями показатель снизился на 89,82% в группе ГЗТ и на 19,77% в группе сравнения ($p < 0,01$ в обоих случаях). При дальнейшем наблюдении достоверных изменений индекса Купермана не наблюдалось (снижение на 14,5% в группе ГЗТ и на 2,43% в группе сравнения, $p > 0,05$ в обоих случаях). К концу исследования индекс Купермана по сравнению с исходными значениями снизился на 91,3% в группе ГЗТ и на 21,73% в группе сравнения, по сравнению с моментом рандомизации - соответственно на 89,84% и 9,44% ($p < 0,01$ во всех случаях).

Таким образом, сочетанное применение гипотензивной терапии и ГЗТ у женщин с АГ в постменопаузе сопровождалось значительно более выраженным снижением индекса Купермана, чем применение обычной гипотензивной терапии, что очевидно обусловлено влиянием ГЗТ на специфические проявления климактерического синдрома. В то же время, заметное снижение величины индекса Купермана, очевидно за счет устранения симптомов, обусловленных повышением АД, наблюдалось и в группе больных, получавших только гипотензивную терапию, что свидетельствует о важности комплексного применения гипотензивной терапии и ГЗТ для коррекции субъективных проявлений заболевания у женщин с АГ и климактерическим синдромом.

3.5. Влияние ГЗТ на показатели СМАД

Метод суточного мониторинга АД позволяет получить более объективную информацию об уровне АД в условиях обычной жизнедеятельности больных, чем обычное (клиническое) измерение АД. Кроме того, показатели, определяемые при СМАД, теснее связаны с состоянием органов-мишеней, а изменение этих показателей - с регрессом обусловленных АГ поражений органов-мишеней [6].

СМАД проводилось в начале наблюдения и через 12 недель после рандомизации у 29 больных основной группы (15 женщин из группы ГЗТ и 14 женщин из группы сравнения) с наличием исходных нарушений диастолической функции ЛЖ по данным предварительно проведенного эхокардиографического исследования. Кроме того, СМАД проводилось однократно у всех женщин, включенных в контрольную группу. Средние величины показателей СМАД в основной и контрольной группах в начале наблюдения приведены в табл. 3.6.

Как следует из табл. 3.6, средние величины САД и ДАД в течение суток, в дневные и ночные часы, показатели нагрузки давлением в течение дня и в ночное время, величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД у больных основной группы достоверно превышали таковые в контрольной группе. У всех пациентов основной группы значения вышеуказанных показателей превышали общепринятый нормальный уровень[6]. Частота встречаемости нарушений суточного ритма АД была достоверно выше в основной группе. Таким образом, у женщин с АГ в постменопаузе, составивших основную группу, наблюдалось выраженное отклонение показателей СМАД как от общепринятых нормальных значений, так и от значений, полученных при проведении СМАД у здоровых женщин в пременопаузе, свидетельствующее о наличии повышенного риска развития поражений органов-мишеней и осложнений АГ.

Для оценки влияния ГЗТ на показатели СМАД анализировалась их динамика у 15 женщин основной группы с исходным нарушением диастолической функции левого желудочка, рандомизированных в группу ГЗТ и получавших гипотензивную терапию в сочетании с комбинированным эстроген-гестагенным препаратом Климонорм и у 14 женщин основной группы с диастолической дисфункцией левого желудочка, рандомизированных в группу сравнения и получавших только гипотензивную терапию.

Таблица 3.6

Результаты СМАД у женщин основной и контрольной групп в начале исследования

Показатель	Основная группа n=29 1	Контрольная группа n=10 2	P ₁₋₂
Среднесуточное САД	156,24±1,84	111,52±4,27	<0,001
Среднесуточное ДАД	96,25±1,94	69,47±2,31	<0,001
Среднедневное САД	158,11±1,88	116,49±4,52	<0,001
Среднедневное ДАД	97,34±2,11	71,1±2,42	<0,001
Среднечасовое САД	148,99±4,76	104,95±4,32	<0,001
Среднечасовое ДАД	92,04±3,36	63,14±1,98	<0,001
Величина УП САД	33,76±6,98	19,2±5,16	<0,001
Величина УП ДАД	20,41±6,2	15,5±4,22	<0,002
Время УП САД, ч	3,45±0,52	5,6±0,94	<0,001
Время УП ДАД, ч	3,21±0,71	5,2±1,16	<0,001
Скорость УП САД, мм/ч	9,91±2,16	3,46±0,81	<0,001
Скорость УП ДАД, мм/ч	6,51±2,09	3,03±0,67	<0,001

Примечание. АД и величина УП АД представлены в мм рт. ст.

Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных группы ГЗТ и группы сравнения представлена в табл. 3.7.

Для гипотензивной терапии использовались следующие ингибиторы АПФ:

- квинаприл - у 8 (53,33%) женщин группы ГЗТ и у 7 (50%) женщин группы сравнения;

лизиноприл - у 7 (46,67%) женщин группы ГЗТ и у 7 (50%) женщин группы сравнения.

Таблица 3.7

Клинико-демографическая характеристика больных группы ГЗТ и группы сравнения, обследованных с применением СМАД

Показатель	Группа ГЗТ n=15	Группа сравнения n=14
Возраст, лет	55,29±2,16	55,0±1,96
Продолжительность менопаузы, лет	4,14±1,56	3,5±1,79
Длительность заболевания АГ, лет	6,43±1,5	6,71±1,9
Степень тяжести АГ		
II ст.	9 (60%)	8 (57,14%)
III ст.	6 (40%)	6 (42,86%)
Факторы риска		
Отягощенный семейный анамнез	10 (66,67%)	8 (57,14%)
Сахарный диабет II типа	4 (26,67%)	4 (28,57%)
ожирение II-III ст.	2 (13,33%)	1 (7,14%)
малоподвижный образ жизни	15 (100%)	14 (100%)
Риск развития сердечно-сосудистых осложнений		
высокий (риск 3)	9 (60%)	8 (57,14%)
очень высокий (риск 4)	6 (40%)	6 (42,86%)

Гипотиазид в дозе 12,5 мг в сутки получали 12 (80%) больных группы ГЗТ и 12 (85,71%) больных группы сравнения; в дозе 25 мг в сутки - 3 (20%) больных группы ГЗТ и 2 (14,29%) больных группы сравнения.

Как следует из табл. 3.7, пациентки обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям.

Результаты СМАД у больных группы ГЗТ и группы сравнения приведены в табл. 3.8.

Таблица 3.8

Результаты СМАД у женщин основной группы

Показатель	Группа ГЗТ n=15 1	Группа сравнения n=14 2	P ₁₋₂
Среднесуточное САД			
исходно	156,76±2,27	155,68±1,04	>0,1
через 16 нед	132,51±2,24	137,32±3,74	<0,001
Среднесуточное ДАД			
исходно	96,98±1,71	95,62±1,92	>0,05
через 16 нед	79,77±3,01	84,21±3,05	<0,001
Среднедневное САД			
исходно	158,51±1,93	157,68±1,79	>0,2
через 16 нед	135,41±2,21	138,92±3,85	<0,01
Среднедневное ДАД			
исходно	98,12±1,62	96,5±2,29	<0,05
через 16 нед	82,06±2,86	85,8±3,06	<0,005
Средненочное САД			
исходно	149,98±5,57	147,93±3,59	>0,2
через 16 нед	121,3±3,05	131,11±4,65	<0,001
Средненочное ДАД			
исходно	92,57±4,15	91,48±2,28	>0,2
через 16 нед	70,91±4,19	78,01±3,63	<0,001
ИП САД дневной			
исходно	563,46±59,28	538,11±53,94	>0,2
через 16 нед	18,13±12,86	79,0±54,88	<0,001

Продолжение таблицы 3.8

Показатель	Группа ГЗТ n=15 1	Группа сравнения n=14 2	P ₁₋₂
ИП ДАД дневной			
исходно	246,8±49,27	203,61±69,21	>0,05
через 16 нед	6,29±10,3	32,5±27,23	<0,005
ИП САД ночной			
исходно	405,13±76,7	374,86±52,37	>0,2
через 16 нед	26,78±24,65	142,8±61,25	<0,001
ИП ДАД ночной			
исходно	305,73±59,57	292,46±34,81	>0,2
через 16 нед	30,11±36,78	103,63±47,36	<0,001
Доля dipper, %			
исходно	13,33	14,29	>0,5
через 16 нед	73,33	14,29	<0,01
Доля non-dipper, %			
исходно	86,67	85,71	>0,5
через 16 нед	26,67	85,71	<0,01
Величина УП САД			
исходно	31,67±7,45	36,0±5,9	>0,05
через 16 нед	28,8±6,3	32,79±5,28	>0,05
Величина УП ДАД			
исходно	21,13±6,65	19,64±5,81	>0,5
через 16 нед	22,73±6,32	22,29±4,12	>0,5
Время УП САД, ч			
исходно	3,37±0,55	3,54±0,5	>0,2

Продолжение таблицы 3.8

Показатель	Группа ГЗТ n=15 1	Группа сравнения n=14 2	P ₁₋₂
через 16 нед Время УП ДАД, ч	4,63±0,55	4,43±0,39	>0,2
исходно	3,27±0,59	3,14±0,84	>0,5
через 16 нед Скорость УП САД, мм/ч	4,8±0,56	4,43±0,39	<0,05
исходно	9,52±2,22	10,34±2,08	>0,2
через 16 нед Скорость УП ДАД, мм/ч	6,3±1,63	7,51±1,65	>0,05
исходно	6,62±2,46	6,39±1,68	>0,5
через 16 нед	4,75±1,3	5,09±1,17	>0,2

Примечание. АД и величина УП АД представлены в мм рт. ст.

Как следует из табл. 3.8, группы были сопоставимы по исходным значениям большинства показателей СМАД. Через 16 нед уровень среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД в группе ГЗТ был достоверно ниже, чем в группе сравнения, причем в наибольшей степени различались средненочные показатели. На рис. 3.4 представлена динамика средних САД и ДАД в разное время суток относительно исходного уровня. Как следует из рис.3.4, в обеих группах наблюдалось достоверное снижение среднесуточных величин САД и ДАД, но в группе ГЗТ оно было более выраженным (на 15,47% САД и на 17,75% ДАД против 11,79% и 11,93% соответственно в группе сравнения, $p<0,001$ во всех случаях). При этом динамика САД и ДАД в разное

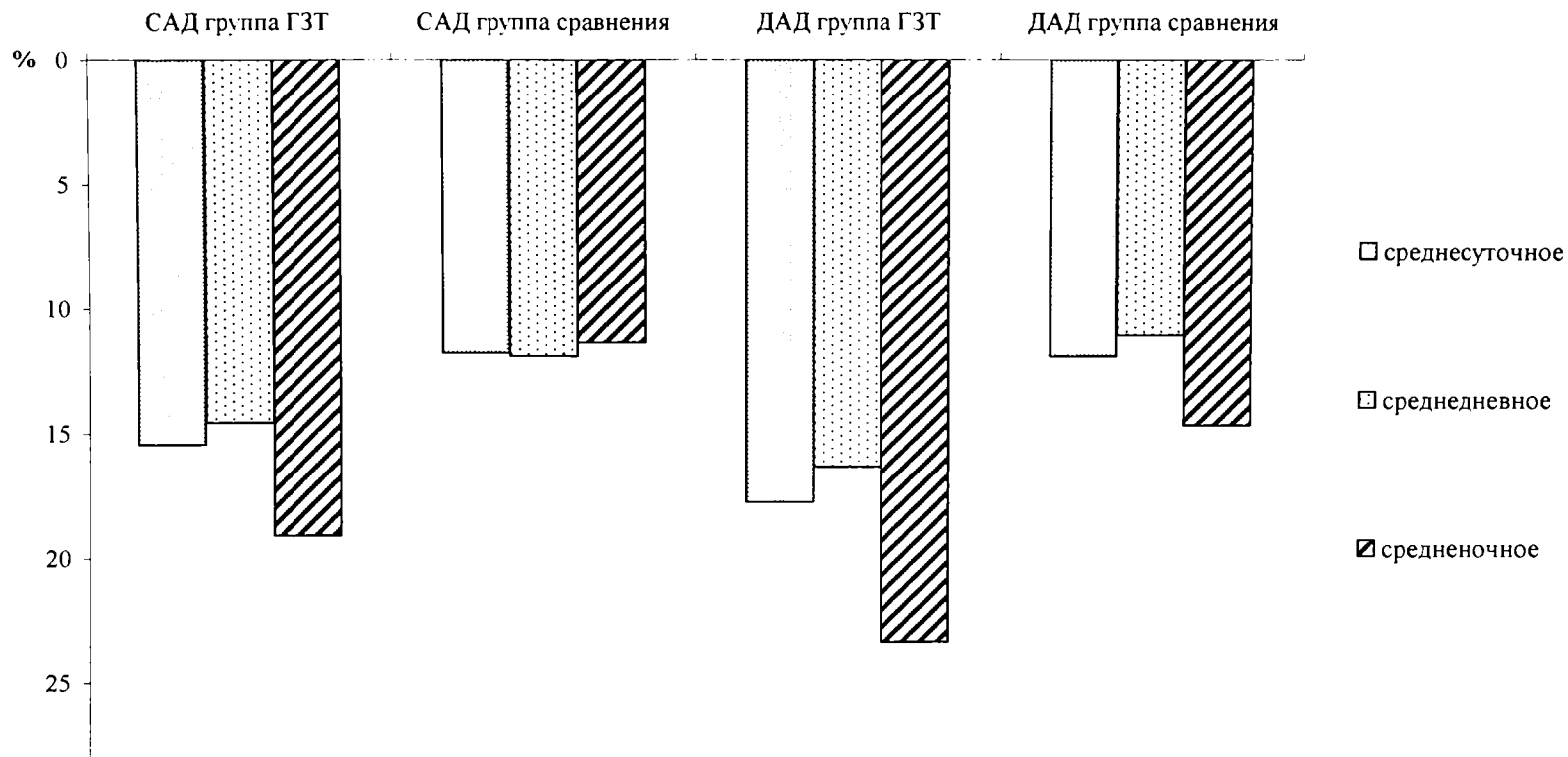
время суток мало различалась в группе сравнения: среднедневное САД снизилось на 11,9%, средненочное - на 11,37%, среднедневное ДАД снизилось на 11,09%, средненочное - на 14,72%, $p < 0,001$ во всех случаях. В то же время, в группе ГЗТ средненочные показатели снижались более значительно, чем среднедневные: САД соответственно на 19,12% и 14,57%, ДАД - соответственно на 23,4% и 16,37%, $p < 0,001$ во всех случаях.

Нормализация АД в течение суток (не более 135/85 мм рт. ст. во время бодрствования и не более 120/70 мм рт. ст. во время сна) через 16 нед наблюдалась у 7 женщин (46,67%) из группы ГЗТ и не была отмечена ни у одной больной в группе сравнения. Доля больных с нормальными цифрами среднедневного АД при повторном СМАД была более высокой в обеих группах, но в группе ГЗТ она была достоверно выше, чем в группе сравнения (60% и 21,43% соответственно, $p < 0,05$).

В начале исследования значения ИП дневного САД и дневного ДАД в группах ГЗТ и сравнения были сопоставимы ($p > 0,2$ и $p > 0,05$ соответственно), однако, через 16 нед ИП дневного САД и дневного ДАД в группе ГЗТ были достоверно меньшими, чем в группе сравнения ($p < 0,001$ и $p < 0,005$ соответственно). Снижение показателей "нагрузки давлением" в дневные часы относительно исходных значений в группе ГЗТ было более выраженным, чем в группе сравнения: ИП дневного САД снизился на 96,78% в группе ГЗТ ($p < 0,001$) и на 85,32% в группе сравнения ($p < 0,002$), ИП дневного ДАД - на 97,45% ($p < 0,001$) и 84,04% ($p < 0,002$) соответственно.

ИП ночного САД и ночного ДАД в начале исследования достоверно не отличались ($p > 0,2$ в обоих случаях). Через 16 нед ИП АД в группе ГЗТ стали достоверно меньшими, чем в группе сравнения ($p < 0,001$ для САД и ДАД). Показатели достоверно снизились в обеих группах, но в большей степени в группе ГЗТ: ИП ночного САД на 93,39% ($p < 0,001$) против 61,9% ($p < 0,002$) в

рис. 3.4. Динамика среднего АД в разные периоды суток относительно исходного уровня на фоне лечения по данным СМАД



группе сравнения, ИП ночного ДАД - на 90,15% ($p < 0,001$) против 64,57% ($p < 0,002$).

Таким образом, в обеих группах на фоне лечения "нагрузка давлением" в ночные часы снижалась в меньшей степени, чем в дневное время, однако различия между группами в динамике ИП ночного САД и ночного ДАД были более выраженными, чем в динамике "дневных" показателей.

Среди пациентов, которым было проведено СМАД, в обеих группах в начале исследования преобладали больные с недостаточным снижением АД в ночное время (non-dipper): 13 человек (86,67%) в группе ГЗТ и 12 человек (85,71%) в группе сравнения ($p > 0,5$). Через 16 нед суточный ритм АД нормализовался у 9 женщин из группы ГЗТ (69,23% от исходного числа non-dipper) и сохранился у 2 больных с исходно нормальным ночным снижением АД. Ни у одного больного из группы сравнения с исходным нарушением суточного ритма АД не наблюдалось его нормализации при повторном СМАД. В результате через 16 нед доля больных с нормальным суточным ритмом АД (dipper) в группе ГЗТ была достоверно выше, чем в группе сравнения (73,33% против 14,29% соответственно, $p < 0,01$).

Величины утреннего подъема САД и ДАД в группах ГЗТ и сравнения через 16 нед достоверно не различались. По сравнению с исходными значениями они изменились недостоверно: величина УП САД в группе ГЗТ уменьшилась на 9,32%, $p > 0,2$, в группе сравнения - на 8,92%, $p > 0,1$, УП ДАД увеличился на 7,04%, $p > 0,5$ и на 11,89%, $p > 0,1$ соответственно. Продолжительность УП САД и ДАД (время УП) достоверно увеличилась в обеих группах: на 27,21% и 31,88% соответственно в группе ГЗТ и на 20,09% и 29,12% соответственно в группе сравнения, $p < 0,001$ во всех случаях. При этом значимых различий между группами по времени УП САД через 16 нед. не наблюдалось, а время УП ДАД в группе ГЗТ достоверно, хотя и незначительно, превышало таковое в группе сравнения ($p < 0,05$). Значимых различий в скорости УП САД между группами

через 16 нед не наблюдалось, хотя снижение показателя относительно исходного уровня в группе ГЗТ было более выраженным, чем в группе сравнения (на 33,82% и на 27,37% соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях). Скорость УП ДАД через 16 нед в группе ГЗТ была несколько меньшей, чем в группе сравнения, различия находились на грани статистической достоверности. Снижение показателя было достоверным в обеих группах (на 28,25%, $p < 0,05$ в группе ГЗТ и на 20,34%, $p < 0,001$ в группе сравнения).

Таким образом, мы выявили, что достаточно большое количество женщин с АГ в климактерическом периоде (86,67% в группе ГЗТ и 85,71% в группе сравнения) имеют патологический циркадный ритм суточного АД (non-dipper), что неблагоприятно влияет на прогноз заболевания и состояние органов-мишеней [6]. Дополнительное применение ГЗТ у женщин с АГ в постменопаузе, получающих гипотензивную терапию ИАПФ в сочетании с гипотиазидом, способствует более выраженному снижению среднесуточных показателей СМАД, преимущественно за счет снижения их именно во время ночного сна. Это обуславливает более высокую частоту нормализации суточного ритма АД в группе ГЗТ. Динамика показателей, характеризующих изменения АД в утренние часы, существенно не отличалась в обеих группах.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ГЗТ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР

4.1. Влияние ГЗТ на внутрисердечную гемодинамику при исходном нарушении диастолической функции левого желудочка

В начале наблюдения эхокардиографическое исследование было проведено у 36 женщин основной группы, при этом у 29 из них (80,56%) была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ. Таким образом, данное нарушение внутрисердечной гемодинамики было довольно распространенным среди женщин с АГ в климактерическом периоде. Кроме того, исследование проводилось однократно у всех женщин контрольной группы. Средние значения эхокардиографических показателей 29 женщин основной группы с исходным нарушением диастолической функции ЛЖ и 10 женщин контрольной группы в начале наблюдения представлены в таблице 4.1.

Как следует из табл. 4.1, значения показателей, характеризующих величину ЛЖ и его систолическую функцию, в основной группе достоверно не отличались от таковых в контрольной группе здоровых лиц. В то же время, величина ЛП в основной группе, очевидно вследствие наличия диастолической дисфункции ЛЖ, достоверно превышала таковую в контрольной группе. Толщина стенок ЛЖ в основной группе была достоверно большей, чем в контрольной. Отношение Ve/Va и продолжительность IVRT у женщин основной группы достоверно отличались от таковых у здоровых женщин и отклонялись от общепринятых нормальных значений, отражая наличие диастолической дисфункции у больных основной группы.

Повторное эхокардиографическое исследование проводилось через 16 нед после начала лечения у 29 женщин основной группы с исходной диастолической дисфункцией ЛЖ.

Таблица 4.1

Результаты эхокардиографического исследования у женщин основной и контрольной групп в начале наблюдения

Показатель	Основная группа 1	Контрольная группа 2	P ₁₋₂
КДР, см	5,06±0,29	5,01±0,26	>0,5
КСР, см	3,55±0,29	3,53±0,15	>0,5
Размер ЛП, см	3,72±0,18	3,1±0,17	<0,001
Толщина ЗСЛЖ, см	1,27±0,08	0,83±0,09	<0,001
Толщина МЖП, см	1,31±0,09	0,84±0,05	<0,001
ФВ, %	58,34±4,13	61,2±3,12	<0,05
Ve, м/с	0,59±0,06	0,92±0,11	<0,001
Va, м/с	0,81±0,07	0,78±0,03	>0,05
Ve/Va	0,73±0,04	1,17±0,12	<0,001
IVRT, мс	109,55±1,53	76,3±6,91	<0,001

Для оценки влияния ГЗТ на показатели внутрисердечной гемодинамики анализировались их изменения у 15 из этих больных, рандомизированных в группу ГЗТ, и 14 больных, рандомизированных в группу сравнения. Клинико-демографическая характеристика групп представлена в табл. 3.7 (глава 3).

Результаты Эхо-КГ у больных группы ГЗТ и группы сравнения представлены в табл. 4.2.

Как следует из табл. 4.2, размеры ЛЖ в группе ГЗТ и в группе сравнения в начале исследования и через 16 нед достоверно не различались. В первой ни КДР, ни КСР не претерпели значимых изменений (уменьшение на 1,39% и на 1,65% соответственно, $p>0,05$ в обоих случаях), во второй КДР уменьшился достоверно, но незначительно (на 1,97%, $p<0,001$), динамики КСР не

наблюдалось. Размер ЛП в начале исследования был значимо большим в группе ГЗТ ($3,83 \pm 0,16$ см против $3,61 \pm 0,11$ см в группе сравнения, $p < 0,001$), через 16 нед он достоверно уменьшился в этой группе и мало изменился в группе сравнения (4,7%, $p < 0,001$ и 0,55%, $p > 0,5$ соответственно). Значимых различий в величине ЛП между группами через 16 нед не наблюдалось ($3,65 \pm 0,12$ см в группе ГЗТ и $3,59 \pm 0,08$ см в группе сравнения, $p > 0,2$).

Толщина ЗСЛЖ и МЖП в начале исследования и через 16 нед достоверно не различалась в обеих группах. Динамика показателей была достоверной, но незначительной, как в группе ГЗТ (уменьшение толщины ЗСЛЖ на 3,91%, $p < 0,05$, толщины МЖП - на 3,0%, $p < 0,005$), так и в группе сравнения (уменьшение толщины ЗСЛЖ на 2,4% и толщины МЖП на 2,34%, $p < 0,05$ в обоих случаях).

Величина фракции выброса ЛЖ в группе ГЗТ и группе сравнения исходно и через 16 нед достоверно не различалась, рост ее в обеих группах был достоверным, но незначительным (2,54%, $p < 0,001$ и 2,06%, $p < 0,01$ соответственно).

Диастолическая дисфункция ЛЖ была наиболее выраженным нарушением внутрисердечной гемодинамики у обследуемых больных, поэтому соотношение характеризующих ее показателей представляет наибольший интерес. Как следует из табл. 4.2, исходно максимальная скорость трансмитрального кровотока в период раннего диастолического наполнения (V_e) и в систолу предсердия (V_a) в группах ГЗТ и сравнения достоверно не различалась. Соответственно, не наблюдалось значимых различий в величине отношения V_e/V_a : $0,73 \pm 0,04$ в группе ГЗТ и $0,74 \pm 0,03$ в группе сравнения, $p > 0,2$. Динамика показателей трансмитрального кровотока относительно исходного уровня в группах ГЗТ и сравнения представлена на рис.4.1.

Таблица 4.2

Результаты эхокардиографического исследования у женщин основной группы

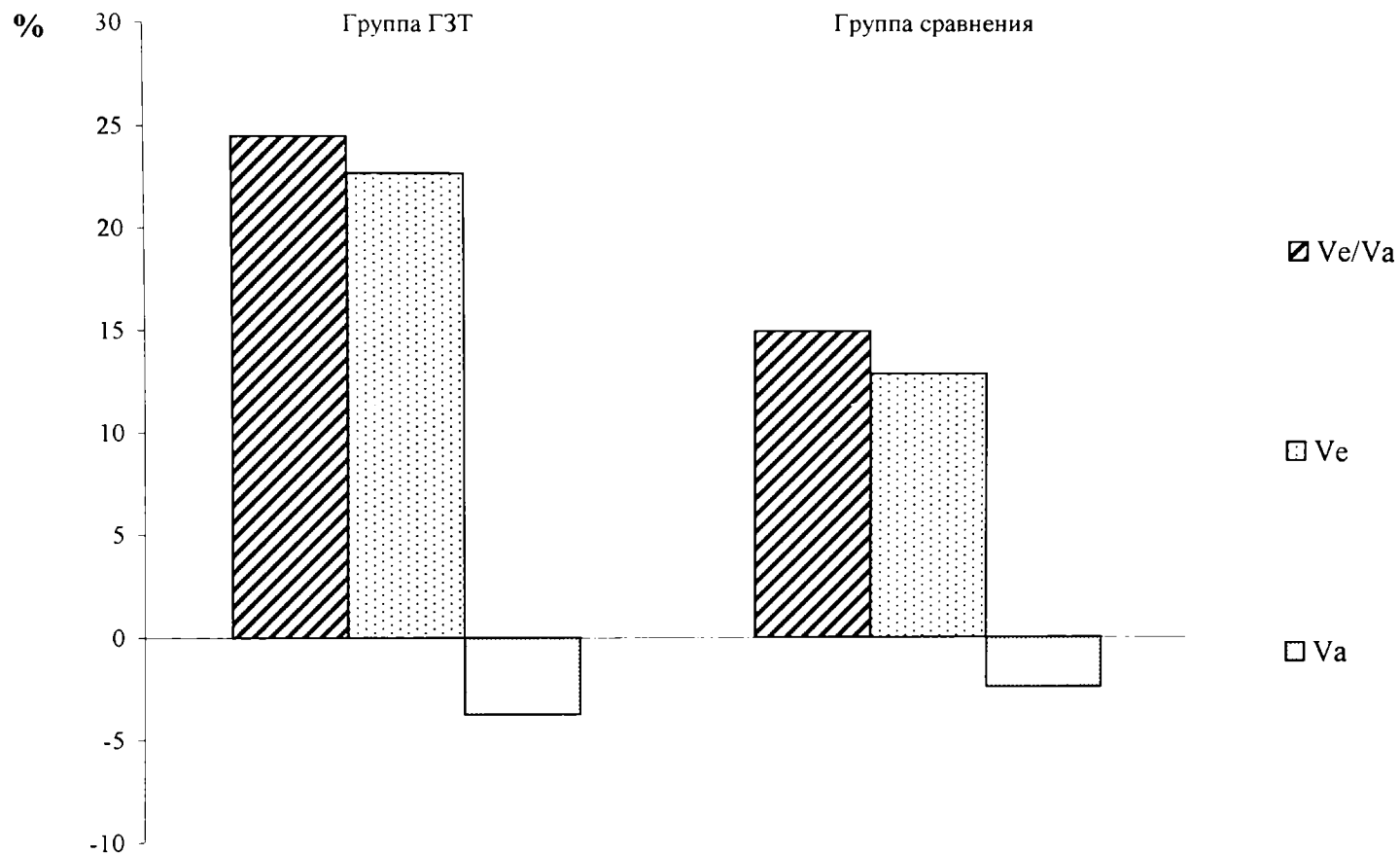
Показатель	Группа ГЗТ n=15 1	Группа сравнения n=14 2	P ₁₋₂
КДР, см			
исходно	5,04±0,33	5,09±0,25	> 0,5
через 16 нед	4,97±0,27	4,99±0,27	> 0,5
КСР, см			
исходно	3,63±0,33	3,46±0,2	> 0,1
через 16 нед	3,77±0,33	3,46±0,22	> 0,2
Размер ЛП, см			
исходно	3,83±0,16	3,61±0,11	< 0,001
через 16 нед	3,65±0,12	3,59±0,08	> 0,2
Толщина ЗСЛЖ, см			
исходно	1,28±0,09	1,25±0,07	> 0,2
через 16 нед	1,23±0,05	1,22±0,07	> 0,5
Толщина МЖП, см			
исходно	1,33±0,1	1,28±0,08	> 0,05
через 16 нед	1,29±0,07	1,25±0,07	> 0,1
ФВ ЛЖ, %			
исходно	59,13±5,1	57,5±2,68	> 0,2
через 16 нед	60,67±4,61	58,71±3,1	> 0,1
Va, м/с			
исходно	0,8±0,08	0,82±0,07	> 0,2

Продолжение таблицы 4.2

Показатель	Группа ГЗТ n=15 1	Группа сравнения n=14 2	P ₁₋₂
через 16 нед Ve/Va	0,77±0,07	0,8±0,07	> 0,2
исходно	0,73±0,04	0,74±0,03	> 0,2
через 16 нед IVRT, мс	0,97±0,05	0,87±0,03	< 0,001
исходно	110,07±1,39	109,0±1,52	>0,05
через 16 нед	90,8±3,05	98,14±3,11	<0,001

Через 16 нед Ve в группе ГЗТ увеличилась в большей степени, чем в группе сравнения (22,67% и 12,86% соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях), хотя различия оставались недостоверными. Снижение Va в обеих группах было достоверным, но незначительным: на 3,75% ($p < 0,005$ по сравнению с исходной) в группе ГЗТ и на 2,44% ($p < 0,002$ по сравнению с исходной) в группе сравнения, различия через 16 нед оставались незначимыми. Отношение Ve/Va в группе ГЗТ увеличилось на 24,47% ($p < 0,001$) и стало достоверно большим, чем в группе сравнения: $0,97 \pm 0,05$ против $0,87 \pm 0,03$ соответственно, $p < 0,001$. Рост показателя в группе сравнения был достоверным, но менее выраженным (на 14,94%, $p < 0,001$). Таким образом, увеличение показателя Ve/Va происходило преимущественно за счет увеличения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ.

рис. 4.1. Динамика показателей трансмитрального кровотока относительно исходного уровня на фоне лечения



Исходные значения IVRT в группе ГЗТ и в группе сравнения достоверно не различались: $110,07 \pm 1,39$ мс и $109,0 \pm 1,52$ мс, $p > 0,05$ соответственно. Через 16 нед наблюдалось значимое уменьшение IVRT в обеих группах, более выраженное в группе ГЗТ (17,5% против 9,96% в группе сравнения, $p < 0,001$ в обоих случаях), величина показателя в группе ГЗТ стала достоверно меньшей, чем в группе сравнения ($90,8 \pm 3,05$ мс и $98,14 \pm 3,11$ мс соответственно, $p < 0,001$).

Таким образом, у женщин в постменопаузе с АГ, по сравнению с практически здоровыми женщинами репродуктивного возраста, при проведении эхокардиографического исследования выявляются изменения, свидетельствующие о нарушении структуры и функции сердца: увеличение толщины стенок ЛЖ, размера ЛП. Характерна высокая частота встречаемости диастолической дисфункции ЛЖ. Применение ГЗТ в сочетании с гипотензивной терапией ингибиторами АПФ и гипотиазидом способствует достоверно более выраженному улучшению диастолической функции ЛЖ, преимущественно за счет увеличения раннего диастолического наполнения, что, очевидно, обуславливает и более значительное, чем в группе сравнения, уменьшение размера ЛП. Динамика других показателей Эхо-КГ была слабо выраженной и существенно не отличалась в обеих группах.

4.2. Влияние ГЗТ на показатели липидного обмена

Исследование липидного спектра проводилось в начале наблюдения и через 12 недель после рандомизации у 50 больных основной группы, в том числе у всех больных, отобранных для проведения СМАД. Кроме того показатели липидного спектра исследовались однократно у всех женщин контрольной группы. Средние значения показателей липидного спектра в основной и контрольной группах в начале наблюдения представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3

Показатели липидного спектра у женщин основной и контрольной групп в начале исследования

Показатель	Основная группа	Контрольная	P ₁₋₂
	n=50	группа	
	1	n=10	
		2	
ОХС, ммоль/л	6,08±0,39	4,15±0,7	<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,05±0,4	2,09±0,49	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,24±0,16	1,72±0,27	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,11	1,29±0,29	<0,005
ИАТ	5,03±0,8	2,3±0,52	<0,001

Как следует из табл. 4.3, уровни ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ плазмы крови у женщин основной группы достоверно превышали таковые у здоровых женщин пременопаузального возраста. У всех женщин основной группы величина этих показателей превышала общепринятые нормальные значения. Уровень ХС-ЛПВП в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной группе, при этом показатель не достигал общепринятых нормальных значений у 50% женщин основной группы. Индекс атерогенности у всех женщин основной группы превышал нормальный уровень, а его среднее значение было достоверно более высоким, чем в контрольной группе.

Для оценки влияния ГЗТ на показатели липидного обмена анализировалась динамика липидного спектра плазмы крови у 25 женщин основной группы, рандомизированных в группу ГЗТ и у 25 женщин основной группы, рандомизированных в группу сравнения. При этом 10 больных из группы ГЗТ с заместительной целью принимали Климен, 15 больных этой группы принимали Климонорм, что позволило также провести сравнительный анализ липидных

эффектов этих препаратов, содержащих разные по химической структуре и спектру гормональной активности гестагенные компоненты. Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных группы ГЗТ и группы сравнения, у которых проводилось исследование показателей липидного спектра, представлена в табл. 4.4.

Таблица 4.4

Клинико-демографическая характеристика больных основной группы, у которых проводилось исследование показателей липидного спектра

Показатель	Группа ГЗТ n=25	Группа сравнения n=25
Возраст, лет	54,46±2,26	54,48±1,92
Продолжительность менопаузы, лет	3,79±1,64	3,64±1,91
Длительность заболевания АГ, лет	6,58±1,82	6,76±1,9
Степень тяжести АГ		
II ст.	13 (52%)	13 (52%)
III ст.	12 (48%)	12 (48%)
Факторы риска		
Отягощенный семейный анамнез	13 (52%)	12 (48%)
сахарный диабет 2 типа	4 (16%)	4 (16%)
ожирение II-III ст.	7 (28%)	7 (28%)
малоподвижный образ жизни	25 (100%)	25 (100%)
Риск развития сердечно-сосудистых осложнений		
высокий (риск 3)	13 (52%)	13 (52%)
очень высокий (риск 4)	12 (48%)	12 (48%)

Как следует из табл.4.4, больные обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям.

Результаты исследования липидного спектра у больных группы ГЗТ и группы сравнения представлены в табл. 4.5. Динамика показателей липидного спектра относительно исходного уровня представлена на рис. 4.2.

Как следует из табл. 4.5, исходный уровень ОХС достоверно не различался в обеих группах. Через 16 нед он достоверно снизился в группе ГЗТ (на 6,45%, $p < 0,001$) и значимо не изменился в группе сравнения ($p > 0,2$). В результате уровень ОХС в группе ГЗТ при повторном исследовании был достоверно ниже, чем в группе сравнения: $5,66 \pm 0,39$ ммоль/л и $6,06 \pm 0,41$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$. Нормализация ОХС наблюдалась у 3 (12%) больных группы ГЗТ и не была достигнута ни у одной больной группы сравнения. Концентрация ХС-ЛПНП в начале исследования также достоверно не различалась в обеих группах. Через 16 нед показатель достоверно снизился в группе ГЗТ (на 15,35%, $p < 0,001$) и мало изменился в группе сравнения (снижение на 0,99%, $p > 0,2$). Различия в уровне ХС-ЛПНП между группами при повторном исследовании были достоверными: $3,42 \pm 0,48$ ммоль/л в группе ГЗТ и $4,02 \pm 0,45$ ммоль/л в группе сравнения, $p < 0,001$. Снижение показателя до рекомендуемых значений было достигнуто у 5 (20%) больных группы ГЗТ и не наблюдалось у больных группы сравнения.

В начале исследования уровень ТГ превышал нормальные значения у 4 (16%) больных группы ГЗТ и 6 (24%) больных группы сравнения. Значимых различий между группами в уровне ТГ, как в начале исследования, так и через 16 нед, не наблюдалось, в обеих группах показатель изменился незначительно и недостоверно (снижение на 1,35%, $p > 0,1$, в группе ГЗТ и на 2,22%, $p > 0,05$, в группе сравнения). При повторном исследовании повышенный уровень ТГ был выявлен у 2 (8%) больных группы ГЗТ и 5 (20%) больных группы сравнения. Незначительное повышение ТГ за время наблюдения было отмечено у 6 (24%) женщин, принимавших ГЗТ, и у 5 (20%) женщин из группы сравнения.

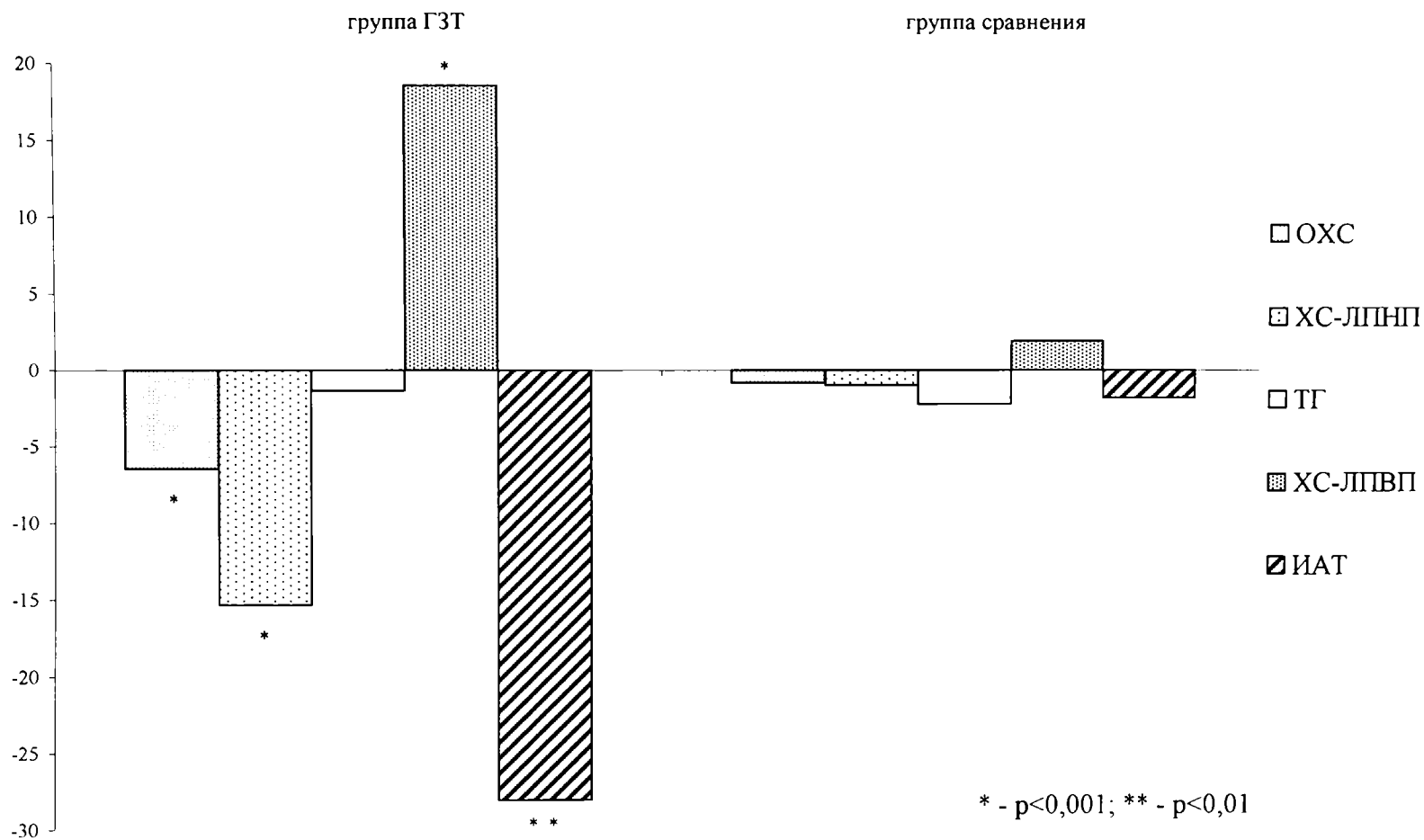
Таблица 4.5

Показатели липидного спектра у женщин основной группы

Показатель	Группа ГЗТ n=25 1	Группа сравнения n=25 2	P ₁₋₂
ОХС, ммоль/л			
исходно	6,05±0,43	6,11±0,36	> 0,5
через 16 нед	5,66±0,39	6,06±0,41	< 0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л			
исходно	4,04±0,45	4,06±0,36	> 0,5
через 16 нед	3,42±0,48	4,02±0,45	< 0,001
ТГ, ммоль/л			
исходно	2,23±0,16	2,25±0,16	> 0,5
через 16 нед	2,2±0,15	2,2±0,2	> 0,5
ХС-ЛПВП, ммоль/л			
исходно	1,01±0,11	1,03±0,1	> 0,2
через 16 нед	1,24±0,17	1,05±0,13	< 0,001
ИАТ			
исходно	5,08±0,89	4,97±0,72	>0,5
через 16 нед	3,65±0,81	4,88±1,0	<0,001

Уровень ХС-ЛПВП в начале исследования достоверно не различался в обеих группах, у 15 (60%) женщин группы ГЗТ и 10 (40%) женщин группы сравнения он не достигал общепринятых нормальных значений. Через 16 нед ХС-ЛПВП в группе ГЗТ достоверно повысился на 18,55% ($p < 0,001$), в группе сравнения показатель изменился незначительно и недостоверно (повышение на 1,9%, $p > 0,2$). Различия в уровне ХС-ЛПВП между группами при повторном исследовании были достоверными: 1,24±0,17 ммоль/л в группе ГЗТ и

рис. 4.2. Динамика показателей липидного спектра по сравнению с исходными значениями на фоне лечения



1,05 ммоль/л в группе сравнения, $p < 0,001$. Нормальные значения ХС-ЛПВП через 16 нед определялись у 24 (96%) больных группы ГЗТ и у 17 (68%) больных группы сравнения, у 3 (12%) женщин, принимавших ГЗТ, уровень ХС-ЛПВП достигал 1,5 ммоль/л.

Индекс атерогенности в начале исследования достоверно не различался в обеих группах. Через 16 нед. этот показатель достоверно снизился на 28,15% в группе ГЗТ ($p < 0,01$) и мало изменился в группе сравнения (снижение на 1,81%, $p > 0,5$). При повторном исследовании липидного спектра ИАТ был достоверно меньшим у женщин, принимавших ГЗТ, по сравнению с не принимавшими (3,65 против 4,88, $p < 0,001$). Нормализация ИАТ через 16 нед. отмечена у 6 (24%) женщин группы ГЗТ, в группе сравнения показатель при повторном исследовании во всех случаях превышал нормальное значение.

Таким образом, ГЗТ оказывала достоверное благоприятное действие на большинство показателей липидного спектра плазмы крови (ОХС, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, ИАТ), при этом у части больных с ее помощью удалось добиться нормализации этих показателей. Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов не сопровождалось достоверным изменением уровня ТГ.

4.2.1. Особенности изменений липидного спектра при использовании препаратов, содержащих гестагенные компоненты с разными свойствами

Представляет интерес сравнительный анализ влияния Климена и Климонорма на липидный спектр плазмы крови, поскольку свойства гестагенных компонентов этих препаратов существенно различаются. Входящий в состав Климонорма левоноргестрел представляет собой производное нортестостерона (С-19 стероид), характеризуется относительно высокой андрогенной активностью и способностью уменьшать выраженность благоприятного влияния эстрогенов на липидный спектр. Ципротерона ацетат,

гестагенный компонент Климена, является производным прогестерона и обладает антиандрогенным действием, что позволяет предположить меньшую выраженность его негативного влияния на липидные эффекты эстрогенов [3].

В табл. 4.6 представлены данные исследования липидного спектра у женщин, принимавших препараты для ГЗТ, содержащие разные гестагенные компоненты, сопоставленные с результатами исследования липидного спектра в группе сравнения.

Как следует из табл. 4.6, исходный уровень ОХС достоверно не различался во всех представленных группах. Через 16 нед после начала лечения уровень ОХС достоверно снизился в обеих группах, получавших ГЗТ, при этом его снижение на фоне приема Климена было более выраженным (на 8,01% против 5,66% в группе Климонорма, $p < 0,001$ в обоих случаях). При повторном исследовании значение показателя в группах Климена и Климонорма достоверно не различалось, в обеих группах, получавших ГЗТ, уровень ОХС был значимо меньшим, чем в группе сравнения. Целевой уровень ОХС был достигнут у 2 (20%) женщин из группы Климена и у 1 (6,67%) женщины из группы Климонорма.

Исходный уровень ХС-ЛПНП достоверно не различался во всех 3-х группах. Через 16 нед ХС-ЛПНП достоверно снизился в обеих группах, получавших ГЗТ, в большей степени на фоне приема Климена (на 17,89% против 13,47% в группе Климонорма, $p < 0,001$ в обоих случаях), и был в каждой из этих групп значимо ниже, чем в группе сравнения. При этом в группе Климена уровень ХС-ЛПНП через 16 нед. был достоверно более низким, чем в группе Климонорма ($p < 0,05$). Целевые значения ХС-ЛПНП были достигнуты у 3 (30%) женщин из группы Климена и у 3 (20%) женщин из группы Климонорма.

Таблица 4.6

Показатели липидного спектра в группах с различными вариантами ГЗТ и в группе сравнения

Показатель	Климен n=10 1	Климонорм n=15 2	Группа сравнения n=25 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ОХС						
исходно	6,12±0,41	6,01±0,45	6,11±0,36	>0,05	>0,05	>0,05
через 16 нед	5,63±0,42	5,67±0,39	6,06±0,41	>0,05	<0,05	<0,01
ХС-ЛПНП						
исходно	4,04±0,44	4,01±0,46	4,06±0,36	>0,05	>0,05	>0,05
через 16 нед.	3,35±0,53	3,47±0,45	4,02±0,45	<0,05	<0,01	<0,01
ТГ						
исходно	2,21±0,15	2,25±0,17	2,25±0,16	>0,05	>0,05	>0,05
через 16 нед.	2,14±0,15	2,25±0,13	2,2±0,2	<0,01	<0,01	<0,01
ХС-ЛПВП						
исходно	1,04±0,12	0,99±0,11	1,03±0,1	>0,05	>0,05	>0,05
через 16 нед.	1,32±0,2	1,19±0,13	1,05±0,13	<0,01	<0,01	<0,01
ИАТ						
исходно	4,95±0,88	5,18±0,91	4,97±0,72	>0,05	>0,05	>0,05
через 16 нед.	3,4±0,92	3,82±0,71	4,88±1,0	<0,01	<0,01	<0,01

Достоверных различий между группами в уровне ТГ в начале исследования не наблюдалось. Снижение ТГ в группе Климена было достоверным, но незначительным (на 3,17%, $p<0,05$), в группе Климонорма среднее значение показателя не изменилось. При этом повышение уровня ТГ было зарегистрировано у 5 (33,33%) женщин, получавших Климонорм, и лишь у 1

(10%) женщины, получавшей Климен. Снижение показателя наблюдалось у 6 (60%) женщин из группы Климена и у 4 (26,67%) женщин из группы Климонорма. Уровень ТГ через 16 нед. в группе Климена был достоверно более низким, а в группе Климонорма - достоверно более высоким, чем в группе сравнения, ($p < 0,01$ в обоих случаях), хотя абсолютная величина различий была незначительной. Соответственно, величина показателя у женщин, принимавших Климен, была значимо большей, чем у женщин, принимавших Климонорм ($p < 0,01$).

Уровень ХС-ЛПВП исходно не различался во всех 3-х группах. Через 16 нед. было отмечено достоверное увеличение показателя в обеих группах, получавших ГЗТ, при этом его динамика была более выраженной у женщин, принимавших Климен (повышение на 21,21%, $p < 0,001$), чем у женщин, принимавших Климонорм (повышение на 16,81%, $p < 0,001$). Значение показателя при повторном исследовании в обеих группах, получавших ГЗТ, было достоверно большим, чем в группе сравнения. В группе Климена уровень ХС-ЛПВП через 16 нед. был значимо большим, чем в группе Климонорма (1,32 ммоль/л против 1,19 ммоль/л, $p < 0,01$).

Индекс атерогенности в начале исследования достоверно не различался во всех 3-х группах. Через 16 нед. показатель достоверно снизился у женщин, принимавших ГЗТ, причем в большей степени на фоне применения Климена (на 31,31%, $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем), чем в группе Климонорма (на 26,26%, $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем), и был в каждой из этих групп достоверно меньшим, чем в группе сравнения. При этом в группе Климена через 16 нед. ИАТ был значимо более низким, чем в группе Климонорма (3,4 против 3,82 соответственно, $p < 0,01$).

Таким образом, степень выраженности положительной динамики липидного спектра на фоне применения ГЗТ у женщин в постменопаузе с АГ в определенной степени зависела от свойств гестагенного компонента

используемых гормональных препаратов: прием Климена, содержащего ципротерона ацетат, обладающий антиандрогенным эффектом, сопровождался значимо большим липиднормализующим действием, чем применение Климонорма, включающего левоноргестрел.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Артериальная гипертония является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое, помимо самостоятельного отрицательного влияния на качество жизни больных, характеризуется высоким риском развития таких осложнений, как ИБС, нарушения мозгового кровообращения, сердечная недостаточность, в связи с чем ее профилактика и эффективное лечение представляют собой важную задачу. Разработанные в настоящее время подходы к лечению АГ, основанные на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, позволяют, при их широком использовании, значительно улучшить самочувствие и прогноз пациентов. Тем не менее, применение стандартных подходов часто не позволяет достигнуть поставленных целей, в том числе полноценной коррекции АД и субъективных проявлений заболевания. В связи с этим представляет интерес изучение особенностей течения АГ, эффективности антигипертензивной терапии и возможных способов ее оптимизации у больных отдельных клинических и демографических групп.

Наступление менопаузы у женщин ассоциируется с увеличением распространенности АГ и возрастанием ее значения, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, происходит формирование комплекса дополнительных факторов риска, так называемого менопаузального метаболического синдрома с эндотелиальной дисфункцией, гиперлипидемией, инсулинорезистентностью и коагуляционными нарушениями, одной из причин которого считается снижение уровня эстрогенов [137]. Оптимальные подходы к лечению АГ у больных этой группы не разработаны. С учетом результатов эпидемиологических исследований, свидетельствующих о возможной положительной роли ГЗТ при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, имеющейся информации о благоприятном влиянии эстрогенов на

активность нейрогуморальных систем и профиль метаболических факторов риска, представляется оправданным использование ГЗТ в комплексном лечении АГ. Однако, данные о гипотензивном действии эстрогенов и их влиянии на состояние органов-мишеней немногочисленны и противоречивы, недостаточно изучено применение при АГ пероральных форм этих гормонов. Информация о взаимодействии ГЗТ и гипотензивных препаратов разных фармакологических групп ограничена данными немногочисленных исследований, проводившихся без использования параллельного или перекрестного контроля. Применение эстрогенов у женщин в постменопаузе с АГ III ст. тяжести не изучено.

5.1. ГЗТ и эффективный контроль АД

Результаты обследования репрезентативной выборки [14] и исходные данные рандомизированных исследований свидетельствуют о невысокой эффективности лечения АГ у женщин в постменопаузе [27, 107]. Однако даже эти показатели эффективности получены на основании результатов "случайного" измерения АД, которые не в полной мере отражают его динамику и адекватность его коррекции в течение суток [6]. В то же время, у женщин в постменопаузе выявлены характерные изменения суточного ритма АД с уменьшением степени его физиологического снижения в ночные часы [50], неблагоприятное прогностическое значение которых в этой категории больных, очевидно, более выражено, чем у мужчин сопоставимого возраста [28]. В связи с вышеизложенным, при лечении АГ у женщин в постменопаузе представляется важным не только снижение случайно измеренного АД на фоне гипотензивной терапии, но и достижение его контроля в разное время суток с восстановлением его физиологического ритма. Поэтому в нашей работе в качестве основного критерия эффективности лечения использовалась нормализация АД при трех измерениях в течение суток. Кроме того, у части больных для более

объективной оценки динамики АД в дневные и ночные часы и его суточного ритма применялось СМАД.

Как свидетельствуют полученные нами результаты, достижение контроля за АД в течение суток представляет собой сложную задачу даже при применении комбинированной гипотензивной терапии. Нормализация АД через 4 нед. терапии ингибиторами АПФ и диуретиками по данным измерений, проведенных в середине дня, которые, как правило, используются для контроля гипотензивной терапии в реальной врачебной практике, определялась у 71,7% больных основной группы (76 женщин). В то же время, эффективность лечения по данным трехкратного измерения составила лишь 8,49% (9 женщин). Подобное соотношение в группе сравнения сохранялось и при последующем наблюдении (табл. 5.1). Это различие в первую очередь было обусловлено недостаточным снижением утреннего САД, средние значения которого в группе сравнения превышали нормальные в течение всего периода наблюдения.

Таблица 5.1

Процент пациенток группы сравнения с нормальным уровнем АД в
пострандомизационном периоде

Сроки обследования	При измерении в 14.00	При трехкратном измерении
Через 4 нед	88,1	11,9
Через 12 нед	95,24	30,95
Через 24 нед	97,62	38,1

Контроль эффективности гипотензивной терапии в группе сравнения с помощью СМАД показал еще менее благоприятные результаты. Снижение среднедневного АД до нормальных значений через 16 нед. лечения было достигнуто только у 21,43% больных, при этом ни в одном случае не было отмечено нормализации средненочных показателей, имеющих более важное

прогностическое значение. Средние значения САД и ДАД в группе сравнения при повторном обследовании превышали нормальные как в дневные, так и в ночные часы. Ни у одной больной с исходным нарушением суточного ритма АД по типу non-dipper не было отмечено его нормализации на фоне лечения.

Поскольку гипертонические кризы представляют собой тяжелое и опасное осложнение АГ, их устранение является одной из целей ее лечения. В течение 4 нед., предшествовавших рандомизации, полное устранение гипертонических кризов было достигнуто лишь у 11,32% женщин основной группы, хотя их частота достоверно снизилась, в том числе и у женщин, рандомизированных в последующем в группу сравнения (на 36,48%, $p < 0,01$). В дальнейшем, несмотря на проведение гипотензивной терапии, кризы сохранялись у большинства больных группы сравнения, снижение их частоты было недостоверным (через 24 нед - на 33,78% по сравнению с месяцем, предшествующим рандомизации, $p > 0,05$).

Таким образом, у большинства женщин группы сравнения длительное применение стандартной гипотензивной терапии не позволило обеспечить адекватный контроль АД в течение суток, особенно в утренние и ночные часы, и восстановление его нормального суточного ритма. Устранение таких тяжелых проявлений заболевания, как гипертонические кризы, в большинстве случаев также не было достигнуто. В качестве причин недостаточной эффективности гипотензивной терапии можно рассматривать неадекватный выбор препаратов для лечения АГ у женщин в постменопаузе, недостаточную дозу и кратность приема этих препаратов и собственно наличие состояния постменопаузы с проявлениями климактерического синдрома, сопровождающегося комплексом характерных нейрогуморальных и метаболических нарушений, обусловленных дефицитом эстрогенов.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют об отсутствии обусловленных полом различий эффективности и переносимости

гипотензивных препаратов [1, 14, 23]. В рандомизированных двойных слепых исследованиях, проведенных в рамках программы MADAM, гипотензивный эффект ингибитора АПФ мозексиприла у женщин в постменопаузе оказался сопоставимым с таковым гидрохлортиазида, атенолола и нитрендипина, причем была отмечена тенденция к большей выраженности снижения АД на фоне приема ингибитора АПФ по сравнению с β -блокатором и антагонистом кальция [73, 160, 161]. По мнению А. Pines и соавт. [137] ингибиторы АПФ могут рассматриваться, как препараты выбора для лечения АГ у женщин в постменопаузе. Сочетание ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков рекомендовано, как одна из предпочтительных комбинаций гипотензивных препаратов [8, 14]. Дозы гипотензивных препаратов, использовавшиеся в нашем исследовании, и кратность их приема соответствовали рекомендациям производителей данных лекарственных средств и отечественных руководств [8]. Таким образом, нет оснований для предположения о неадекватности применявшейся в нашей работе гипотензивной терапии в исследовавшейся группе больных. Кроме того, наблюдавшееся в группе сравнения усиление, хотя и довольно медленное, гипотензивного эффекта при длительном приеме используемых препаратов, очевидно, обусловленное не столько возрастанием гемодинамического компонента их действия, сколько процессами обратного ремоделирования органов-мишеней, может служить косвенным подтверждением обоснованности выбора терапевтической схемы. Представленные соображения позволили нам рассматривать обусловленный состоянием постменопаузы гормональный дисбаланс в качестве основной причины недостаточной эффективности гипотензивной терапии у больных группы сравнения и рассчитывать на улучшение результатов лечения АГ после коррекции эстрогенного дефицита с помощью ГЗТ.

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о способности эстрогенов улучшать функцию

эндотелия сосудов [20, 55, 119, 120], подавлять активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [65, 103, 170], стимулировать калликреин-кининовую систему [58, 104], оказывать благоприятное действие на вегетативную активность [88, 89]. Наличие этих механизмов потенциально может обеспечить снижение АД при проведении ГЗТ у женщин в постменопаузе, в том числе и при АГ. В то же время, далеко не во всех исследованиях, посвященных изучению влияния эстрогенов на уровень АД, выявлено их гипотензивное действие, для его верификации в большинстве случаев требовалось применение 24-часового мониторингирования АД. Наиболее убедительные доказательства благоприятного эффекта ГЗТ в отношении АД и его суточного ритма, особенно у женщин с АГ, были получены при использовании трансдермальных форм эстрогенов [47, 79, 136]. Некоторые исследователи считают трансдермальное введение эстрогенов более безопасным вариантом ГЗТ при наличии АГ, поскольку оно не оказывает влияния на синтез в печени ангиотензиногена и факторов свертывания [65, 72]. С другой стороны, этот путь введения имеет некоторые недостатки. Отсутствие эффекта первичного прохождения через печень обуславливает значительно меньшую, чем при пероральном приеме, выраженность изменений липидного спектра [179], что может ограничивать профилактическое действие трансдермальных эстрогенов. Длительное лечение эстрадиолом в пластырях было менее эффективным в отношении восстановления функции эндотелия, чем прием таблетированной формы [45].

В нашем исследовании таблетированные препараты Климен и Климонорм назначались через 4 нед. после начала гипотензивной терапии женщинам основной группы, рандомизированным к приему ГЗТ. При анализе результатов 3-х-кратного измерения АД наиболее заметным было различие между группами ГЗТ и сравнения в величине и динамике его утренних и вечерних значений. Снижение этих показателей при дополнительном применении гормональных препаратов происходило преимущественно в течение первых 3-х мес.

пострандомизационного периода (снижение утренних САД и ДАД, по сравнению с моментом рандомизации, на 10,62% и на 8,07% соответственно, $p < 0,01$ в обоих случаях против 1,22% и 1,83% соответственно, $p > 0,05$ в обоих случаях, в течение последующих 12 нед; снижение вечерних САД и ДАД на 7,79% и на 10,12% соответственно, $p < 0,01$ в обоих случаях, против 0,94% и 0,29% соответственно, $p > 0,05$ в обоих случаях, в течение последующих 12 нед), в то время как продолжение стандартной гипотензивной терапии сопровождалось более равномерной в течение 6 мес. и значительно менее выраженной динамикой утреннего и вечернего АД. В результате средние значения САД и ДАД, измеренных в 8.00 и 20.00, через 12 нед. после рандомизации в группе ГЗТ были достоверно меньшими, чем в группе сравнения, значимые различия между группами сохранялись и к концу наблюдения. В то же время, применение гормональных препаратов не оказало заметного влияния на уровень и динамику АД, измеренного в середине дня. Дополнительное, по сравнению со стандартной гипотензивной терапией, снижение этих показателей в группе ГЗТ наблюдалось лишь в течение первых 4 нед. после назначения Климена и Климонорма (снижение дневного САД на 4,15%, $p < 0,01$, против 1,18%, $p > 0,05$, в группе сравнения, снижение дневного ДАД на 4,17%, $p < 0,01$, против 1,12%, $p > 0,05$, в группе сравнения), дальнейшая динамика дневного АД в группах ГЗТ и сравнения была почти одинаковой: через 12 нед дневное САД, по сравнению с предшествующим измерением снизилось на 2,51% и на 2,74% соответственно, $p < 0,01$ в обоих случаях, дневное ДАД - на 2,63% и на 3,12% соответственно, $p < 0,05$ в обоих случаях; в течение последующих 12 нед дневное САД в обеих группах снизилось на 1,41%, $p > 0,05$, дневное ДАД - на 1,55% в группе ГЗТ и на 0,88% в группе сравнения, $p > 0,05$ в обоих случаях. Достоверных различий в уровне дневных САД и ДАД не отмечалось в течение всего пострандомизационного периода. Преимущественное влияние ГЗТ на уровень АД в утренние и вечерние часы при

незначительных изменениях показателей в дневное время свидетельствуют, по нашему мнению, не столько о наличии дополнительного гипотензивного эффекта, сколько о модулирующем действии гормональных препаратов на эффективность антигипертензивной терапии.

Результаты 24-часового мониторингирования АД также можно рассматривать, как подтверждение этого предположения. При проведении СМАД через 16 нед. после начала лечения в обеих группах было отмечено достоверное снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей по сравнению с исходными данными, однако во всех случаях оно оказалось более выраженным у женщин, получавших эстроген-гестагенные препараты. Распределение гипотензивного эффекта в зависимости от времени суток было неодинаковым в группах ГЗТ и сравнения. Средненочное АД у женщин, принимавших ГЗТ, снижалось в большей степени, чем среднедневное (на 19,12% САД и на 23,4% ДАД против 14,57% и 16,37% соответственно, $p < 0,001$ во всех случаях), в то время как в группе сравнения существенных различий эффекта лечения в дневные и ночные часы не отмечалось (снижение средненочного САД на 11,37%, среднедневного - на 11,9%, средненочного ДАД на 14,72%, среднедневного - на 11,09%, $p < 0,001$ во всех случаях). Средние уровни АД в группе ГЗТ были достоверно меньшими, чем в группе сравнения, независимо от времени суток, однако абсолютные значения дневных показателей, в отличие от ночных, различались незначительно. В то же время уменьшение "нагрузки давлением", определявшейся по динамике ИП АГ на фоне лечения, в обеих группах было более выраженным в дневное время (снижение ИП дневного САД на 96,78%, $p < 0,001$, в группе ГЗТ и на 85,32%, $p < 0,002$, в группе сравнения против снижения ночных показателей на 93,39%, $p < 0,001$, и на 61,9%, $p < 0,002$, соответственно; снижение ИП дневного ДАД на 97,45%, $p < 0,001$, в группе ГЗТ и на 84,04%, $p < 0,002$, в группе сравнения против снижения ночных показателей на 90,15%, $p < 0,001$, и на 64,57%, $p < 0,002$, соответственно), однако

дополнительное влияние ГЗТ в большей степени проявлялось в отношении ночных показателей. Средние значения ИП АГ, как в дневное, так и в ночное время в группе ГЗТ при повторном обследовании были значимо меньшими, чем в группе сравнения. Следствием выраженного влияния сочетанного приема гормональных и гипотензивных препаратов на уровень АД в ночные часы стала нормализация суточного ритма АД у большей части больных группы ГЗТ с его исходным нарушением по типу non-dipper (в 69,23% случаев).

Обращает на себя внимание отсутствие при повторном СМАД достоверных различий большинства показателей, характеризующих утренний подъем АД, несмотря на очевидно более значительную эффективность лечения в группе ГЗТ. По нашему мнению, это может быть обусловлено различием между группами в степени ночного снижения АД, вследствие которого перепад между более низкими значениями минимального и максимального утреннего АД в группе ГЗТ заметно не отличался от перепада между более высокими значениями в группе сравнения.

Нормализация АД по данным 3-х-кратного измерения достоверно чаще наблюдалась при сочетанном применении гипотензивных препаратов и ГЗТ на протяжении всего пострандомизационного периода, достигая 81,25% через 24 нед. Учитывая наличие у всех женщин, которым проводилось СМАД, диастолической дисфункции левого желудочка, свидетельствующей о значительной выраженности обусловленных АГ изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, достижение целевых значений АД по данным суточного мониторирования в группе ГЗТ в 46,67% случаев можно считать вполне удовлетворительным результатом. Нормализация среднедневных показателей АД на фоне сочетанного приема гормонов и гипотензивных препаратов наблюдалась достоверно чаще, чем в группе сравнения (у 60% больных против 21,43% соответственно, $p < 0,05$).

Чрезвычайно важной особенностью действия ГЗТ у женщин с АГ представляется ее влияние на частоту гипертонических кризов и потребность в дополнительном приеме нифедипина при симптоматических подъемах АД, способствующее стабилизации достигнутого гипотензивного эффекта. Дополнительное снижение частоты кризов при присоединении эстроген-гестагенных препаратов по сравнению с первым месяцем обычной гипотензивной терапии в группе ГЗТ составило 75,56% в течение 3-го мес. и 81,67% в течение 6-го мес. пострандомизационного периода и значительно превосходило эффект в отношении этого показателя, наблюдавшийся при продолжении стандартной гипотензивной терапии в группе сравнения. Частота кризов в течение 3-го и 6-го месяцев пострандомизационного периода в группе ГЗТ была почти в 3 раза меньшей, чем в группе сравнения с высокой степенью достоверности различий (0,44 против 1,31 соответственно в течение 3-го мес и 0,33 против 0,98 соответственно в течение 6-го мес, $p < 0,001$ в обоих случаях). Полное устранение кризов при дополнительном применении гормональных препаратов у большей части больных (64,06%) было достигнуто уже через 12 нед., через 24 нед. доля больных без кризов составила 75%. О значительном снижении частоты симптоматических подъемов АД свидетельствует также достоверное уменьшение потребности в нифедипине, которое в группе ГЗТ было значительно более выраженным, чем в группе сравнения (в течение 24 нед пострандомизационного периода на 59,56% в группе ГЗТ против 21,26% в группе сравнения, $p < 0,01$ в обоих случаях). Значимые различия суммарной дозы принятого в течение месяца нифедипина появлялись через 12 нед. после рандомизации и сохранялись к концу исследования. Обращает на себя внимание несколько меньшая выраженность динамики потребления нифедипина по сравнению с динамикой частоты кризов в группе ГЗТ в течение всего пострандомизационного периода. По нашему мнению это может быть свидетельством уменьшения на фоне приема гормональных препаратов

удельного веса субъективно наиболее тяжелых подъемов АД с выраженными вегетативными проявлениями, которые расценивались как гипертонические кризы, среди всех эпизодов симптоматического повышения АД, требующих внепланового применения гипотензивных средств. Следует отметить, что в группе сравнения также имело место аналогичное различие динамики частоты кризов и потребности в нифедипине, однако оно появлялось только к концу исследования и было значительно менее выраженным, чем в группе ГЗТ.

О способности эстроген-гестагенных препаратов оказывать благоприятное влияние на качество жизни женщин в постменопаузе с АГ и клиническими проявлениями климактерического синдрома свидетельствует также значительное уменьшение величины индекса Купермана, характеризующего степень выраженности последних, отмеченное у больных группы ГЗТ к концу наблюдения (на 91,3% по сравнению с исходным уровнем и на 89,84% по сравнению с моментом рандомизации, $p < 0,01$ в обоих случаях). Уменьшение клинических проявлений климактерического синдрома, наблюдавшееся в группе сравнения, было менее выраженным (на 21,73% по сравнению с исходным уровнем и на 9,44% по сравнению с моментом рандомизации, $p < 0,01$ в обоих случаях), что может обуславливать меньшую приверженность к лечению при применении стандартной гипотензивной терапии в этой группе больных.

Таким образом, применение эстроген-гестагенных препаратов у женщин в постменопаузе с АГ II-III ст. тяжести и клиническими проявлениями климактерического синдрома, получающих гипотензивную терапию ингибиторами АПФ в сочетании с гипотиазидом, приводило к значительному улучшению контроля АД в течение суток, уменьшению частоты симптоматических подъемов АД, особенно гипертонических кризов, и сопровождалось более быстрым снижением большинства показателей, характеризующих величину АД, по сравнению с обычной гипотензивной

терапией. Этот эффект достигался преимущественно за счет модулирующего влияния ГЗТ на действие гипотензивных препаратов. В качестве механизмов такого влияния можно рассматривать нормализацию реактивности сосудов, обусловленную улучшением функции эндотелия, предупреждение "ускользания" РААС от действия ингибиторов АПФ за счет подавления образования ренина и экспрессии 1-го типа ангиотензиновых рецепторов, усиление эффектов этой группы препаратов, связанных с накоплением брадикинина, вследствие активации калликреин-кининовой системы, а также снижение тонуса симпатической нервной системы. Способность ГЗТ уменьшать выраженность субъективных проявлений АГ и климактерического синдрома у женщин в постменопаузе позволяет рассчитывать на повышение качества жизни этих больных при применении эстроген-гестагенных препаратов.

5.2. ГЗТ и состояние ЛЖ

Поражение ЛЖ с развитием его гипертрофии представляет собой одно из наиболее характерных проявлений АГ. Значение гипертрофии ЛЖ обусловлено не только ее ролью самостоятельного фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений [114], но и связанными с ней функциональными нарушениями, преимущественно по типу диастолической дисфункции, которые рассматриваются как патофизиологический механизм развития сердечной недостаточности на фоне АГ [4, 18].

Согласно данным исследования MISCHF [135], этиологическая роль АГ была наиболее заметной именно при диастолической сердечной недостаточности. Обращает на себя внимание также преобладание среди больных с сердечной недостаточностью, обусловленной диастолической дисфункцией, женщин пожилого возраста. Эти данные свидетельствуют о необходимости уделять особое внимание нарушениям структуры ЛЖ и его

функции, особенно диастолической, и возможности их коррекции на фоне антигипертензивной терапии у женщин с АГ в постменопаузе.

Оценка влияния гипотензивной терапии и ее сочетания с ГЗТ на структуру и функцию ЛЖ в нашем исследовании проводилась на основании динамического наблюдения с повторным эхокардиографическим обследованием женщин основной группы с исходными диастолическими нарушениями. Следует отметить, что распространенность этих нарушений среди наших пациенток, которым проводилась ЭхоКГ, оказалась чрезвычайно высокой (82,86%), что свидетельствует об актуальности проблемы их коррекции для большинства женщин в постменопаузе с АГ II-III ст. тяжести.

За 16 нед. лечения размеры ЛЖ в обеих группах не претерпели существенной динамики. Достоверных различий этих показателей при повторной ЭхоКГ отмечено не было. Размер ЛП через 16 нед. также значимо не различался. В то же время динамика показателя на фоне сочетанного приема Климонорма и гипотензивных препаратов была достоверной и более выраженной, чем на фоне обычной гипотензивной терапии (уменьшение на 4,7%, $p < 0,001$, и на 0,55%, $p > 0,5$, соответственно). Для больных с диастолической дисфункцией ЛЖ данное различие имеет большое значение, поскольку размер ЛП, предсердно-желудочковое отношение и их динамика в настоящее время рассматриваются как критерии выраженности этого нарушения [7, 12].

Продолжительность наблюдения, очевидно, оказалась недостаточной для выявления клинически значимого регресса гипертрофии ЛЖ на фоне лечения. Уменьшение толщины стенок ЛЖ в обеих группах было незначительным. Несколько большая выраженность этого эффекта в группе ГЗТ не приводила к появлению достоверных различий при повторном обследовании. Очевидно, для реализации синергического действия эстрогенов и гипотензивных препаратов в

отношении гипертрофии ЛЖ, которое отмечалось M.G. Modena и соавт. [72], необходим их более продолжительный прием.

При проведении ЭхоКГ в начале исследования ни в группе ГЗТ, ни в группе сравнения не было отмечено существенных нарушений систолической функции ЛЖ. Возможно, поэтому динамика ФВ на фоне лечения была незначительной и мало отличалась в обеих группах (увеличение на 2,54%, $p < 0,001$, в группе ГЗТ и на 2,06%, $p < 0,01$, в группе сравнения).

Применение гипотензивной терапии или ее сочетания с ГЗТ через 16 нед. сопровождалось достоверным улучшением показателей диастолической функции ЛЖ. Увеличение отношения V_e/V_a как в обеих группах было обусловлено преимущественно улучшением раннего диастолического наполнения ЛЖ, что может свидетельствовать об уменьшении "жесткости" миокарда на фоне лечения. Однако этот эффект был более выраженным при сочетанном приеме Климонорма и гипотензивных препаратов (увеличение V_e на 22,67% против 12,86% в группе сравнения, $p < 0,001$ в обоих случаях), поэтому увеличение отношения V_e/V_a в группе ГЗТ также было более значительным (24,47% против 14,94% в группе сравнения, $p < 0,001$ в обоих случаях) и приводило к появлению достоверных различий между группами в величине этого показателя при повторной ЭхоКГ ($0,97 \pm 0,05$ в группе ГЗТ и $0,87 \pm 0,03$ в группе сравнения, $p < 0,001$). Нормализация спектра трансмитрального потока, свидетельствующая о восстановлении нормальной диастолической функции ЛЖ, отмечалась лишь при сочетании гипотензивных препаратов с ГЗТ, в 33,33% случаев.

Сочетание Климонорма с гипотензивной терапией усиливало положительное влияние последней на процесс активного расслабления ЛЖ. Уменьшение продолжительности изоволюметрической релаксации ЛЖ в группе ГЗТ было более выраженным (на 17,5% против 9,96%, $p < 0,001$ в обоих

случаях), а величина показателя через 16 нед. достоверно меньшей ($90,8 \pm 3,05$ мс против $98,14 \pm 3,11$ мс, $p < 0,001$), чем в группе сравнения.

Улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне лечения АГ может быть обусловлено двумя группами факторов: уменьшением постнагрузки за счет снижения системного АД и увеличением эластических характеристик миокарда за счет обратного развития его гипертрофии и фиброза [4]. Реализация последнего механизма может быть связана как с уменьшением перегрузки ЛЖ давлением, особенно в ночные часы, так и с непосредственным, не связанным с гипотензивным действием, влиянием используемых препаратов на структуру миокарда. Все перечисленные свойства в той или иной мере присущи как гипотензивным препаратам, в особенности ингибиторам АПФ, так и эстрогенам, применявшимся в нашем исследовании. В связи с этим представляет интерес выявление преобладающих механизмов улучшения диастолической функции ЛЖ при сравнительно кратковременном применении гипотензивной терапии или ее сочетания с ГЗТ. С этой целью нами проведен анализ зависимости между динамикой показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ (отношение V_e/V_a , IVRT) и снижением среднесуточных, среднедневных и средненочных САД и ДАД на фоне лечения в каждой из групп.

При проведении корреляционного анализа в группе сравнения обнаружена достоверная парная линейная обратная корреляционная связь между снижением среднесуточного САД и увеличением отношения V_e/V_a - $r = -0,7$, $p = 0,005$. Несколько менее сильная обратная корреляция выявлена между динамикой последнего показателя и снижением среднедневного САД ($r = -0,66$, $p = 0,01$), средненочного САД ($r = -0,63$, $p = 0,016$) и уменьшением ИП дневного САД ($r = -0,58$, $p = 0,029$). Корреляционная связь между изменениями отношения V_e/V_a и средних величин ДАД была значительно более слабой: для среднесуточного ДАД $r = -0,55$, $p = 0,043$, для среднедневного ДАД $r = -0,56$, $p = 0,038$.

Достоверной корреляции между динамикой средненочного ДАД и отношения Ve/Va не обнаружено - $r = -0,38$, $p=0,18$. Также не было выявлено связи между изменением спектра трансмитрального потока и ИП ночного САД ($r = -0,5$, $p=0,07$), дневного ДАД ($r = -0,27$, $p=0,36$) и ночного ДАД ($r = -0,19$, $p=0,52$). Не обнаружено достоверной корреляции между динамикой IVRT и изменениями среднесуточного ($r = +0,21$, $p=0,48$), среднедневного ($r = +0,18$, $p=0,55$) и средненочного ($r = +0,29$, $p=0,31$) САД, среднесуточного ($r = +0,08$, $p=0,8$), среднедневного ($r = +0,06$, $p=0,83$) и средненочного ($r = +0,12$, $p=0,68$) ДАД, а также уменьшением ИП дневного АД ($r = +0,24$, $p=0,41$ для САД и $r = +0,08$, $p=0,79$ для ДАД) и ночного АД ($r = +0,26$, $p=0,37$ для САД и $r = +0,14$, $p=0,64$ для ДАД).

Как показывает проведенный анализ, улучшение диастолической функции ЛЖ в относительно ранние сроки после начала приема гипотензивной терапии было очевидно в большей степени обусловлено уменьшением преднагрузки за счет снижения уровня АД в течение 24 часов. Несколько меньшее значение имел гипотензивный эффект в ночное время, влияние которого на динамику спектра трансмитрального потока возможно связано с уменьшением гипертрофии и фиброза ЛЖ. Таким образом, положительное влияние гипотензивной терапии ингибиторами АПФ в сочетании с гипотиазидом на диастолическую функцию ЛЖ в ранние сроки после начала лечения в первую очередь обусловлено гипотензивным эффектом этого лечения. Независимое от снижения АД действие гипотензивных препаратов на структуру миокарда в этот период, очевидно, не имеет самостоятельного значения.

Корреляционный анализ, проведенный в группе ГЗТ, не показал наличия достоверной парной линейной корреляции между динамикой отношения Ve/Va и снижением среднесуточного ($r = -0,37$, $p=0,17$), среднедневного ($r = -0,26$, $p=0,35$) и средненочного ($r = -0,41$, $p=0,13$) САД. Корреляция между изменениями спектра трансмитрального потока и средних показателей ДАД

также была недостоверной: $r = -0,28$, $p=0,32$ для среднесуточного ДАД, $r = -0,15$, $p=0,6$ для среднедневного ДАД, $r = -0,45$, $p=0,09$ для средненочного ДАД. Достоверной корреляционной связи между динамикой отношения V_e/V_a и большинства показателей "нагрузки давлением" выявлено не было: $r = -0,16$, $p=0,56$ для ИП дневного САД, $r = -0,46$, $p=0,083$ для ИП ночного САД, $r = -0,002$, $p=0,99$ для дневного ДАД. В то же время обнаружена достоверная парная линейная обратная корреляция между изменениями спектра трансмитрального потока и ИП ночного ДАД - $r = -0,57$, $p=0,028$. Корреляционной связи между динамикой IVRT и показателей СМАД в группе ГЗТ, как и в группе сравнения выявлено не было: $r = +0,41$, $p=0,12$ для среднесуточного САД, $r = +0,37$, $p=0,18$ для среднедневного САД, $r = +0,33$, $p=0,23$ для средненочного САД, $r = +0,21$, $p=0,45$ для среднесуточного ДАД, $r = +0,15$, $p=0,59$ для среднедневного ДАД, $r = +0,25$, $p=0,37$ для средненочного ДАД, $r = +0,12$, $p=0,66$ для ИП дневного САД, $r = +0,29$, $p=0,3$ для ИП ночного САД, $r = +0,33$, $p=0,24$ для ИП дневного ДАД, $r = +0,15$, $p=0,6$ для ИП ночного ДАД.

Отсутствие корреляции между динамикой спектра трансмитрального потока и большинства показателей СМАД в группе ГЗТ, по нашему мнению, свидетельствует, что ведущую роль в улучшении диастолической функции ЛЖ при сочетанном применении ингибиторов АПФ и эстрогенов уже через 12 нед. после начала приема этой комбинации начинают играть механизмы, обусловленные непосредственным влиянием обоих компонентов терапии на структуру и эластические свойства миокарда, не связанные с собственно гипотензивным эффектом препаратов.

5.3. Роль ГЗТ в коррекции липидных нарушений у женщин с АГ

Согласно современным представлениям лечение АГ должно обеспечивать не только эффективную коррекцию повышенного АД и связанных с ним изменений органов мишеней, но и устранение других факторов,

увеличивающих риск сердечно-сосудистых осложнений [14]. Наступление менопаузы ассоциируется с формированием комплекса метаболических нарушений, способствующего развитию атеросклеротического поражения сосудов и, соответственно, осложнений АГ, который некоторые авторы обозначают термином "менопаузальный метаболический синдром" [90]. Одним из компонентов этого синдрома являются нарушения липидного обмена, приводящие к развитию атерогенных дислипидемий, распространенность которых у женщин с наступлением менопаузы значительно увеличивается [39, 169].

Полученные нами результаты также свидетельствуют о большой распространенности нарушений липидного обмена у женщин в постменопаузе с АГ и клиническими проявлениями климактерического синдрома. При исходном исследовании липидного спектра у всех женщин основной группы было выявлено повышение концентрации ОХС и ХС-ЛПНП, в 50% случаев отмечен низкий уровень антиатерогенного ХС-ЛПВП. Последнее нарушение для женщин считается особенно неблагоприятным [32]. Уровни ОХС и ХС-ЛПНП в основной группе были достоверно более высокими, а уровень ХС-ЛПВП - достоверно более низким, чем у практически здоровых женщин репродуктивного возраста. Таким образом, все женщины основной группы, которым было проведено исследование липидного спектра, в начале наблюдения нуждались в коррекции дислипидемий.

Применение гипотензивной терапии ингибиторами АПФ в сочетании с гипотиазидом в группе сравнения не привело к достоверным изменениям показателей липидного спектра плазмы крови, распространенность липидных нарушений также не изменилась. Эти результаты, с одной стороны, могут рассматриваться, как свидетельство безопасности использовавшейся в нашем исследовании лекарственной комбинации в отношении метаболических нарушений у женщин в постменопаузе. В то же время, сочетание дислипидемии

и АГ требует активного лечения обоих состояний с использованием всего комплекса мероприятий для достижения целевых уровней липидов [14].

Благоприятное влияние, оказываемое эстрогенами на липидный спектр плазмы крови, хорошо известно и рассматривается как один из основных механизмов их кардиопротективного действия [2, 3, 64, 158]. Применение эстроген-гестагенных препаратов в комплексном лечении АГ у части больных в нашем исследовании позволило нам оценить возможности ГЗТ при коррекции липидных нарушений у женщин с АГ в постменопаузе.

Дополнительный прием ГЗТ в течение 12 нед. сопровождался небольшим, но достоверным снижением уровня ОХС (на 6,45%, $p < 0,001$), преимущественно за счет уменьшения плазменной концентрации ХС-ЛПНП (на 15,35%, $p < 0,001$). Чрезвычайно важным представляется довольно значительное (на 18,55%) повышение уровня ХС-ЛПВП. Следует отметить, что повторное исследование липидного спектра проводилось в фазу сочетанного приема эстрадиола и гестагенов, в связи с чем полученные результаты отражают благоприятное действие эстрогена с учетом ограничивающих его эффектов гестагенов.

Наряду с благоприятными изменениями липидного спектра эстрогены могут вызывать повышение уровня ТГ, что рассматривается, как фактор, ограничивающий безопасность их применения [157]. С другой стороны, одновременное применение гестагенов может предупреждать этот эффект [57]. В нашем исследовании применение эстроген-гестагенных препаратов не сопровождалось достоверным повышением уровня ТГ. Незначительное увеличение концентрации ТГ было отмечено в 24% случаев, несмотря на это количество женщин с высокими значениями этого показателя даже уменьшилось в 2 раза.

Различие свойств гестагенов, входящих в состав использовавшихся гормональных препаратов, имело определенное значение для влияния последних на показатели липидного спектра. Динамика показателей липидного

спектра на фоне лечения была более выраженной у больных, принимавших Климен, содержащий в качестве гестагенного компонента ципротерона ацетат, обладающий антиандрогенными свойствами. При повторном исследовании липидного спектра уровень ХС-ЛПНП у женщин, принимавших Климен, был достоверно более низким ($3,35 \pm 0,53$ ммоль/л против $3,47 \pm 0,45$ ммоль/л в группе Климонорма, $p < 0,05$), а уровень ХС-ЛПВП – достоверно более высоким, чем на фоне приема Климонорма ($1,32 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,19 \pm 0,13$ ммоль/л соответственно, $p < 0,01$). В то же время, достоверных различий в уровне ОХС в зависимости от используемого препарата через 12 нед. не отмечалось ($5,63 \pm 0,42$ ммоль/л в группе Климена и $5,67 \pm 0,39$ ммоль/л в группе Климонорма, $p > 0,05$). Концентрация ТГ у женщин, принимавших Климен, при повторном исследовании липидного спектра оказалась достоверно более низкой, чем при применении Климонорма ($2,14 \pm 0,15$ ммоль/л против $2,25 \pm 0,13$ ммоль/л соответственно, $p < 0,01$), хотя динамика этого показателя на фоне лечения обоими препаратами была незначимой. Таким образом, сочетание эстрадиола с ципротерона ацетатом, производным прогестерона, обладающим антиандрогенным эффектом, (в составе препарата Климен) оказывало более выраженное благоприятное действие на липидный спектр плазмы крови, чем сочетание эстрадиола с С-19 стероидом левоноргестрелом, оказывающим незначительное андрогенное действие, в препарате Климонорм. В то же время, большинство показателей липидного спектра в обеих подгруппах, получавших ГЗТ, при повторном исследовании достоверно отличались от таковых в группе сравнения.

Следует отметить, что нормализация уровней липидов крови на фоне приема ГЗТ отмечалась не всегда. Если концентрация ХС-ЛПВП > 1 ммоль/л была достигнута у 98% женщин группы ГЗТ, то значения ХС-ЛПНП, соответствующие европейским рекомендациям, при повторном исследовании

отмечены лишь в 20% случаев. Нормализация уровня ОХС была достигнута только у 12% женщин группы ГЗТ.

Таким образом, присоединение ГЗТ Клименом и Климонормом к метаболически нейтральной комбинации ингибиторов АПФ и гипотиазида у женщин в постменопаузе с АГ и клиническими проявлениями климактерического синдрома сопровождалось положительной динамикой липидного спектра, выраженность которой в определенной степени зависела от химической структуры гестагенов, входящих в состав используемых гормональных препаратов, без сопутствующего повышения уровня ТГ. Однако этот эффект в отношении большинства показателей, за исключением ХС-ЛПВП, был весьма умеренным и далеко не всегда приводил к их нормализации.

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение распространенности АГ у женщин в постменопаузе, повышение ее прогностического значения, частое сочетание с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний обуславливают необходимость эффективного лечения этого заболевания с достижением целевого уровня АД и комплексной коррекцией имеющихся метаболических и нейрогуморальных нарушений. В то же время, полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что даже применение нескольких лекарственных препаратов, которые рассматриваются, как средства выбора для лечения АГ в данной группе больных, не позволяет добиться этих целей у большинства пациентов. Эффективный контроль АД в течение суток был достигнут лишь у небольшого числа больных, принимавших только гипотензивную терапию (38,1% через 24 нед после рандомизации по данным трехкратного измерения АД и ни в одном случае по данным повторного СМАД). Суточный ритм АД с недостаточным его снижением в ночное время при повторном СМАД сохранялся у всех больных группы сравнения, имевших подобное нарушение при первичном исследовании. Атерогенные изменения липидного спектра, имевшие место в начале наблюдения у всех обследованных больных, в группе сравнения не претерпели значимых изменений. Сохранение у большинства больных группы сравнения на фоне длительной гипотензивной терапии гипертонических кризов (в 78,57% случаев в течение последнего месяца наблюдения), потребности в дополнительном приеме нифедипина для снижения АД, высоких значений индекса Купермана, который может рассматриваться как показатель субъективного состояния пациентки, позволяют сделать вывод о незначительном влиянии терапии, требующей существенных материальных затрат, на качество жизни больных, что значительно снижает их приверженность к лечению.

Улучшение прогноза больных АГ на фоне лечения в большой степени определяется влиянием гипотензивной терапии на состояние органов-мишеней. В частности, улучшение диастолической функции ЛЖ позволяет рассчитывать на предупреждение или замедление развития ХСН у больных с АГ. Как свидетельствуют полученные нами данные, применение гипотензивной терапии ингибиторами АПФ в сочетании с гипотиазидом в течение 3 мес сопровождалось положительной динамикой показателей, характеризующих жесткость ЛЖ и его способность к активному расслаблению, однако ни в одном случае не приводила к их полной нормализации.

С учетом наличия многочисленных доказательств адекватности применявшейся нами в данной группе больных гипотензивной терапии, основной причиной ее недостаточной эффективности мы считали гормональный дисбаланс, характеризующийся эстрогенным дефицитом, и рассчитывали на улучшение результатов лечения после его коррекции с помощью ГЗТ. Применение препаратов Климен и Климонорм в сочетании с гипотензивной терапией позволило повысить эффективность контроля АД в утренние и вечерние часы, добиться нормализации АД в течение суток у значительной части больных (81,25% через 24 нед после рандомизации по данным трехкратного измерения АД и 46,67% по данным повторного СМАД). Нормализация суточного ритма АД при повторном СМАД была отмечена у большей части (69,23%) больных группы ГЗТ с его исходным нарушением по типу non-dipper. Включение ГЗТ в комплексную терапию АГ у женщин в постменопаузе с клиническими проявлениями климактерического синдрома сопровождалось также более быстрым развитием гипотензивного эффекта, преимущественно в течение первых 3-х месяцев лечения, в то время как действие гипотензивной терапии без сопутствующего применения ГЗТ развивалось более равномерно. Дополнительное использование гормональных препаратов позволило также значительно улучшить качество жизни пациенток,

о чем свидетельствуют полное устранение у большинства из них гипертонических кризов, достоверное снижение потребности в дополнительном приеме нифедипина в группе ГЗТ по сравнению с группой, получавшей только гипотензивную терапию, более выраженная, чем в группе сравнения, динамика индекса Купермана.

Сочетанное применение ГЗТ и гипотензивных препаратов было более эффективным, чем обычная гипотензивная терапия, при коррекции нарушений диастолической функции ЛЖ. В группе ГЗТ наблюдалось более значительное, чем в группе сравнения, увеличение отношения V_e/V_a и уменьшение продолжительности изоволюметрического расслабления ЛЖ. Об уменьшении выраженности нарушений внутрисердечной гемодинамики свидетельствует также достоверное сокращение размера ЛП, отмеченное в группе ГЗТ. Отсутствие корреляции между динамикой показателей СМАД и диастолической функции ЛЖ на фоне сочетанного применения ГЗТ и гипотензивных препаратов позволило предположить участие в реализации органопротективного действия механизмов, связанных с непосредственным, независимым от динамики АД, влиянием обоих компонентов терапии на структуру миокарда ЛЖ, уже через 16 нед после начала лечения, в то время как в группе сравнения основная роль принадлежала изменениям, связанным с гипотензивным действием использовавшихся препаратов.

Применение ГЗТ в сочетании с метаболически нейтральной комбинацией ингибиторов АПФ и гипотиозида сопровождалось также положительной динамикой липидного спектра плазмы крови с уменьшением выраженности его атерогенных изменений, что имеет важное значение с точки зрения комплексного подхода к лечению АГ, требующего, помимо коррекции уровня АД, устранения других модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом препарат Климен, содержащего в качестве гестагенного компонента обладающий антиандрогенными свойствами ципротерона ацетат,

оказался более эффективным в отношении улучшения липидного спектра, чем Климонорм, содержащий более андрогенный левоноргестрел, что свидетельствует о необходимости учета свойств гестагенного компонента при выборе препарата для проведения ГЗТ у женщин с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Полная нормализация липидного спектра на фоне применения гормональных препаратов была отмечена лишь у немногих больных (12% женщин группы ГЗТ), что свидетельствует о необходимости сочетанного применения ГЗТ и гиполипидемической терапии статинами для достижения оптимального эффекта.

ВЫВОДЫ

1. Применение гипотензивной терапии ингибиторами АПФ и гипотиазидом у женщин в постменопаузе с АГ II-III степени тяжести и клиническими проявлениями климактерического синдрома в течение нескольких месяцев в большинстве случаев не позволяет обеспечить адекватный контроль АД в течение суток, восстановление его нормального суточного ритма и устранение гипертонических кризов.

2. Присоединение ГЗТ препаратами Климен и Климонорм к комбинации ингибиторов АПФ и гипотиазида оказывает модулирующее влияние на гипотензивный эффект последней, вызывая его усиление преимущественно в утренние и ночные часы. Это позволяет улучшить контроль АД и способствует нормализации суточного ритма АД у большинства больных с его исходным нарушением.

3. Дополнительное применение ГЗТ способствует более быстрому развитию гипотензивного эффекта при длительном приеме комбинации ингибиторов АПФ и гипотиазида.

4. Сочетанное применение ГЗТ и гипотензивной терапии позволяет добиться устранения гипертонических кризов у большинства больных, уменьшения удельного веса кризов среди всех симптоматических подъемов АД, снижения частоты симптоматических подъемов АД, требующих дополнительного приема нифедипина, а также уменьшения тяжести клинических проявлений климактерического синдрома, что способствует повышению качества жизни больных.

5. Дополнительный прием Климонорма сопровождается усилением положительного действия гипотензивной терапии ингибиторами АПФ и гипотиазидом на показатели диастолической функции ЛЖ при наличии ее

исходных нарушений у женщин в постменопаузе с АГ II-III степени тяжести и клиническими проявлениями климактерического синдрома.

6. Включение ГЗТ в комплексную терапию АГ у женщин в постменопаузе сопровождается положительной динамикой показателей липидного спектра плазмы крови, при этом наиболее важным представляется повышение уровня ХС-ЛПВП. Выраженность этого эффекта в определенной степени определяется свойствами гестагенов, входящих в состав гормональных препаратов. Гиполипидемическое действие ГЗТ в большинстве случаев является недостаточным для полной нормализации патологических изменений липидного спектра.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Женщинам в постменопаузе с АГ II-III степени тяжести и клиническими проявлениями климактерического синдрома рекомендуется консультация гинеколога-эндокринолога для решения вопроса о назначении гормонально-заместительной терапии, поскольку коррекция эстрогенного дефицита, обусловленного менопаузой, позволит значительно улучшить результаты гипотензивной терапии и качество жизни этих пациенток.

При проведении гипотензивной терапии у женщин в постменопаузе с АГ, получающих ГЗТ, предпочтительно назначение ингибиторов АПФ, в случае необходимости, в комбинации с тиазидными диуретиками. Данное сочетание позволяет использовать модулирующее действие эстрогенов на эффект ингибиторов АПФ и улучшить результаты лечения АГ.

Решение о назначении нормолипидемической терапии с целью первичной профилактики ИБС у женщин в постменопаузе с АГ и клиническими проявлениями климактерического синдрома, которым планируется проведение

ГЗТ, целесообразно принимать после оценки влияния последней на уровень липидов крови через 3 мес после начала лечения.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быстрова М.М. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе/ М.М. Быстрова, А.Н. Бритов // Кардиология. - 1999. - Т. 39, №5. - С. 72-80.
2. Грацианский Н.А. Гормональная заместительная терапия эстрогенами как метод профилактики (и лечения) атеросклеротических заболеваний сосудов у женщин в менопаузе / Н.А. Грацианский // Кардиология. - 1996. - Т. 36, №6. - С. 4-18.
3. Грацианский Н.А. Заместительная терапия эстрогенами в менопаузе: реальный метод первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин или только интересная тема для обсуждения? / Н.А. Грацианский // Клин. фарм. тер. - 1994. - Т. 3, №3. - С. 30-39.
4. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Л.Г. Александрия, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т. 1, №2. - С. 61-65.
5. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца / В.И. Капелько // Кардиология. - 2000. - Т. 40, №9. - С. 78-90.
6. Кобалава Ж. Д. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. - М., 1999. - 234 с.
7. Лечение ишемической болезни сердца у женщин в менопаузе / Ю.В. Доценко, В.Г. Наумов, А.А. Лякишев, М.Г. Болотина, Т.В. Братчикова // Кардиология. - 2001. - Т. 41, №10. - С. 64-70.
8. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В.И. Метелица. - М.: Медпрактика, 1996. - 784 с.

9. Овчинников А.Г. Методические аспекты применения Допплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т.1, №2. – С. 76-81.
10. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца / Р.Г. Оганов. - М.: Медицина, 1990. - 160 с. - Библиотека практического врача. Сердечно-сосудистые заболевания.
11. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике / Р.Г. Оганов // Кардиология. - 1999. - Т. 39, №2. - С. 4-10.
12. Ольбинская Л.И. Прогностические критерии развития и тяжести течения диастолической формы сердечной недостаточности больных артериальной гипертонией / Л.И. Ольбинская, Н.И. Соломахина, В.Ю. Каплунова // Ежегодная конференция Общества специалистов по сердечной недостаточности "От артериальной гипертонии к сердечной недостаточности." Тез. докл. - М. - 2001. - С. 29.
13. Постнов Ю.В. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран / Ю.В. Постнов, С.Н. Орлов. - М.: Медицина, 1987. - 189 с.
14. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации / Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1) // Клин. фарм. тер. - 2000. - Т. 9, №3. - С. 5-30.
15. Рандомизированное испытание эффективности эстрогена в комбинации с прогестином для вторичной профилактики ишемической болезни сердца у женщин в постклимактерическом периоде / S. Hulley, D. Grady, T. Bush, C. Furberg, D. Herrington, B. Riggs, E. Vittinghoff // JAMA-Россия. - 1999. - №2. - С. 13-24.

16. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности / Доклад экспертной группы Европейского общества кардиологов // Сердечная недостаточность. - 2001. - Т. 2, №6. - С. 251-276.
17. Суточное мониторирование артериального давления: Методические вопросы / А.Н. Рогоза, В.П. Никольский, Е.В. Ощепкова, О.Н. Епифанова, Н.К. Рунихина, В.В. Дмитриев. - М., 1997. - 156 с.
18. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения / В.Г. Флоря // Кардиология. - 1997. - Т. 37, №5. - С. 63-70.
19. Acute effects of transdermal estradiol administration on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women / E. Cicinelli, L.J. Ignarro, M. Lograno, G. Matteo, N. Falco, L.M. Schonauer // Fertil. Steril. - 1997. - Vol. 67, №1. - P. 63-66.
20. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women / D.M. Gilligan, D.M. Badar, J.A. Panza, A.A. Quyyumi, R.O. Cannon 3rd // Circulation. - 1994. - Vol. 90, №2. - P. 786-791.
21. Ambulatory-not office-blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women / F.J. van Ittersum, W.M. van Baal, P. Kenemans, V. Mijatovic, A.J. Donker, M.J. van der Mooren, C.D. Stehouwer // Am. J. Hypertens. - 1998. - Vol. 11, №10. - P. 1147-1152.
22. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women / A.A. Nabulsi, A.R. Folsom, A. White, W. Patsch, G. Heiss, K.K. Wu, M. Szklo // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 328, №15. - P. 1069-1075.
23. August P. Hypertension in women / P. August, S. Oparil // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1999. - Vol. 84, №6. - P. 1862-1866.

24. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease / G.M.C. Rosano, P.M. Sarrel, P.A. Poole-Wilson, P. Collins // *Lancet*. - 1993. - Vol. 342, №8864 - P. 133-136.
25. Biological effects of estradiol-17B in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration / B.D. Lignieres, A. Basdevant, G. Thomas, J.C. Thalabard, C. Mercier-Bodard, J. Conard, T.T. Guyene, N. Mairon, P. Corvol, B. Guy-Grand // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1986. - Vol. 62, №3. - P. 536-541.
26. Blakely J.A. The heart and estrogen-progestin replacement study revisited: hormone replacement therapy produced net harm consistent with observational data / J.A. Blakely // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160, №19. - P. 2897-2900.
27. Blood pressure exceeding national guidelines among women after stroke / W.N. Kernan, C.M. Viscoli, L.M. Brass, R.W. Makuch, P.M. Sarrel, R.I. Horwitz // *Stroke*. - 2000. - Vol. 31, №2. - P. 415-419.
28. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events / P. Verdecchia, G. Schillaci, C. Gatteschi, I. Zampi, M. Battistelli, C. Bartoccini, C. Porcellati // *Circulation*. - 1993. - Vol. 88, №3. - P. 986-992.
29. Both raloxifene and estrogen reduces major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women: a 2-year, placebo-controlled study / G.W. de Valk-de Roo, C.D. Stehouwer, P. Meijer, V. Mijatovic, C. Kluft, P. Kenemans, F. Cohen, S. Watts, C. Netelenbos // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1999. - Vol. 19, №12. - P. 2993-3000.
30. Brons M. Changes in plasma renin concentration, activity and substrate after twenty-eight days' treatment with micronized estrogen, ethinylestradiol and norethisterone-acetate in postmenopausal women / M. Brons, J.G. Jacobsen, K. Kristoffersen // *Acta Med. Scand.* - 1981. - Vol. 646, suppl. - P. 94-97.

31. Butkevich A. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women / A. Butkevich, C. Abraham, R.A. Phillips // *Am. J. Hypertens.* - 2000. - Vol. 13, №9. - P. 1039-1041.
32. Cardiovascular disease in women / E.D. Eaker, J.H. Chesebro, F.M. Sacks, N.K. Wenger, J.P. Whisnant, M. Winston // *Circulation.* - 1993. - Vol. 88, №4, pt. 1. - P. 1999-2009.
33. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study / T.L. Busch, E. Barrett-Connor, L.D. Cowan, M.H. Criqui, R.B. Wallace, C.M. Suchindran, H.A. Tyroler, B.M. Rifkind // *Circulation.* - 1987. - Vol. 75, №6. - P. 1102-1109.
34. Cardiovascular responses of perimenopausal women to hormonal replacement therapy / P. Kamali, T. Muller, U. Lang, J.F. Clapp 3rd // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2000. - Vol. 182, №1, pt. 1. - P. 17-22.
35. Case J. Estrogen alters relative contributions of nitric oxide and cyclooxygenase products to endothelium-dependent vasodilation / J. Case, C.A. Davison // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1999. - Vol. 291, №2. - P. 524-530.
36. Cheng D.Y. Chronic estrogen alters contractile responsiveness to angiotensin II and norepinephrine in female rat aorta / D.Y. Cheng, C.A. Gruetter // *Eur. J. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 215, №№2-3. - P. 171-176.
37. Chronic estrogen treatment increases levels of endothelial nitric oxide synthase protein in rat cerebral microvessels / A.M. McNeil, N. Kim, S.P. Duckles, D.N. Krause, H.A. Kontos // *Stroke.* - 1999. - Vol. 30, №10. - P. 2186-2190.
38. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17beta-estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study / M. Rosselli, B. Imthurn, P.J. Keller, E.K. Jackson, R.K. Dubey // *Hypertension.* - 1995. - Vol. 25, №4, pt. 2. - P. 848-853.

39. Coronary heart risk factors and menopause: a study in 1684 French women / F.A. Tremollieres, J.M. Pouilles, C. Cauneille, C. Ribot // *Atherosclerosis*. - 1999. - Vol. 142, №2. - P. 415-423.
40. Dannenberg A.L. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study) / A.L. Dannenberg, D. Levy, R.J. Garrison // *Am. J. Cardiol.* - 1989. - Vol. 64, №16. - P. 1066-1068.
41. Determinant of left ventricular hypertrophy in the hypertensive woman. Influence of hormone replacement therapy for menopause / G. du Cailar, J. Ribstein, J.L. Pasquie, A. Mimran // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1999. - Vol. 92, №8. - P. 975-977.
42. Diet, menopause and serum cholesterol levels in women: the Framingham Study / B.M. Posner, L.A. Cupples, D.R. Miller, J.L. Cobb, K.J. Lutz, R.B. d'Agostino // *Am. Heart J.* - 1993. - Vol. 125, №4, pt. 1. - P. 483-489.
43. Differential effects of estrogen and progesterone on AT1 receptor gene expression in vascular smooth muscle cells / G. Nickenig, K. Strehlow, S. Wassmann, A.T. Baumer, K. Albory, H. Sauer, M. Bohm // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102, №15. - P. 1828-1833.
44. Differential effects of hormone-replacement therapy on endogenous nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate / B. Imthurn, M. Rosselli, A.W. Jaeger, P.J. Keller, R.K. Dubey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1997. - Vol. 82, №2. - P. 388-394.
45. Differential effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women / S. Vehkavaara, T. Hakala-Ala-Pietila, A. Virkamaki, R. Bergholm, C. Ehnholm, O. Hovatta, M.R. Taskinen, H. Yki-Jarvinen // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102, №22. - P. 2687-2693.

46. Differential regulation of kininogen gene expression by estrogen and progesterone in vivo / L.M. Chen, P. Chung, S. Chao, L. Chao, J. Chao // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1992. - Vol. 1131, №2. - P. 145-151.
47. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen therapy / A.A. Akkad, A.W. Halligan, K. Abrams, F. al-Azzawi // *Obstet. Gynecol.* - 1997. - Vol. 89, №1. - P. 97-103.
48. Double-blind randomized placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women / M.G. Modena, R. Molinari, N.Jr. Muia, A. Castelli, F. Pala, R. Rossi // *Am. J. Hypertens.* - 1999. - Vol. 12, №10, pt. 1. - P. 1000-1008.
49. Dubey R.K. Estrogen-induced cardiorenal protection: potencial cellular, biochemical, and molecular mechanisms / R.K. Dubey, E.K. Jackson // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2001. - Vol. 280, №3. - P. F365-F388.
50. Early cardiac changes after menopause / G. Schillaci, P. Verdecchia, C. Borgioni, A. Giucci, C. Porcellati // *Hypertension.* - 1998. - Vol. 32, №4. - P. 764-769.
51. Effect of age on the exercise response in normal postmenopausal women during estrogen replacement therapy / N.A. Seminario, R.R. Sciacca, M.R. de Tullio, S. Homma, E.G. Giardina // *J. Womens Health Gend. Based Med.* - 1999. - Vol. 8, №10. - P. 1273-1279.
52. Effect of continuous combined estrogen and desogestrel hormone replacement therapy on serum lipids and lipoproteins / M.S. Marsh, D. Crock, S.I. Whitcroft, M. Worthington, M.I. Whitehead, J.C. Stevenson // *Obstet. Gynecol.* - 1994. - Vol. 83, №1. - P. 19-23.
53. Effect of estrogen on isoforms of nitric oxide synthase: possible mechanism of anti-atherosclerotic effect of estrogen / T. Hayashi, K. Yamada, T. Esaki, E. Mutoh, A. Iguchi // *Gerontology.* - 1997. - Vol. 43, suppl. 1. - P. 24-34.

54. Effect of estrogen replacement therapy on cardiac function in postmenopausal women with and without flushes / T. Beljic, D. Babic, J. Marincovic, G.M. Prelevic // *Gynecol. Endocrinol.* - 1999. - Vol. 13, №2. - P. 104-112.
55. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive women / Y. Higashi, M. Sanada, S. Sasaki, K. Nakagawa, Ch. Goto, H. Matsuura, K. Ohama, K. Chayama, T. Oshima // *Hypertension.* - 2001. - Vol. 37, №2, pt. 2. - P. 651-657.
56. Effect of ethinyl estradiol on renin activity and on the concentrations of renin substrate and aldosterone in plasma of ovariectomized women / H. Kaulhausen, H.J. Veun, W. Muhlbauer, K.J. Beck, H. Breuer // *Arch. Gynecol. Obstet.* - 1980. - Vol. 229, №1. - P. 29-36.
57. Effect of hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and lipids in postmenopausal women / C.J. Kim, H.C. Jang, D.H. Cho, Y.K. Min // *Arterioscler. Thromb.* - 1994. - Vol. 14, №2. - P. 275-281.
58. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin -converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women / N. Nogawa, H. Sumino, S. Ichikawa, H. Kumakura, Y. Takayama, T. Nakamura, T. Kanda, H. Mizunuma, M. Kurabayashi // *Menopause.* - 2001. - Vol. 8, №3. - P. 210-215.
59. Effect of sequential estrogen/progestin treatment on biochemical vasoactive markers in postmenopausal women comparing oral and transdermal application / H. Seeger, A.O. Mueck, A.T. Teichmann, T.H. Lippert // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* - 2000. - Vol. 27, №1. - P. 17-20.
60. Effect of short-term hormone replacement therapy on left ventricular mass and contractile function / C.K. Sites, M.D. Tischler, J.A. Blackman, J. Niggel, J.T. Fairbank, M. O'Connell, T. Ashikaga // *Fertil. Steril.* - 1999. - Vol. 71, №1. - P. 137-143.
61. Effects of a single dose of oral estrogen on left ventricular diastolic function in hypertensive postmenopausal women with diastolic dysfunction / A.S. Fak, M.

- Erenus, H. Tezcan, O. Caymaz, S. Oktay, A. Oktay // *Fertil. Steril.* - 2000. - Vol. 73, №1. - P. 66-71.
62. Effects of chronic hormone replacement on the renin-angiotensin system in cynomolgus monceys / K.B. Brosnihan, D. Weddle, M.S. Anthony, C. Heise, P. Li, C.M. Ferrario // *J. Hypertens.* - 1997. - Vol. 15, №7. - P. 719-726.
63. Effects of deprivation and replacement by percutaneous 17 beta estradiol and oral progesterone on blood pressure and metabolic parameters in menopause patients with non-insulin-dependent diabetes / H. Mosnier-Pudar, B. Faguer, T.T. Guyenne, G. Tchobroutsky // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1991. - Vol. 84, №8. - P. 1111-1115.
64. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women / The Writing Group for the PEPI Trial // *JAMA.* - 1995. - Vol. 273, №3. - P. 199-208.
65. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women / H. Schunkert, A.H. Danser, H.W. Hense, F.H. Derkx, S. Kurzinger, G.A. Riegger // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95, №1. - P. 39-45.
66. Effects of hormone replacement therapy on ambulatory blood pressure and vascular responses in normotensive women / P. Manwaring, L. Morfis, T. Diamond, L.G. Howes // *Blood Press.* - 2000. - Vol. 9, №1. - P. 22-27.
67. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women / K.K. Koh, R. Mincemoyer, M.N. Bui, G. Csako, F. Pucino, V. Guetta, M. Waclawiw, R.O. Cannon 3rd // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 336, №10. - P. 683-690.
68. Effects of natural estrogen/gestagen and thiazide on coronary risk factors in normal postmenopausal women / C. Christiansen, M.S. Christensen, C. Hagen, K.E. Stocklund, I. Transbol // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* - 1981. - Vol. 60, №4. - P. 407-412.

69. Effects of oral and transdermal 17 beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion and elimination in postmenopausal women / C.P. Spencer, I.F. Godsland, A.J. Cooper, D. Ross, M.I. Whitehead, J.C. Stevenson // *Metabolism*. - 2000. - Vol. 49, №6. - P. 742-747.
70. Effects of short-term transdermal estradiol administration on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women / E. Cicinelli, L.J. Ignarro, L.M. Schonauer, M.G. Matteo, P. Galantino, G. Balzano // *Fertil. Steril.* - 1998. - Vol. 69, №1. - P. 58-61.
71. Effects of simvastatin only or in combination with continuous combined hormone replacement therapy on serum lipid levels in hypercholesterolaemic postmenopausal women / A.S. Fak, M. Erenus, H. Tezcan, O. Caymaz, P. Atagunduz, S. Oktay, A. Oktay // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21, №3. - P. 190-197.
72. Effects of transdermal 17 beta-estradiol on left ventricular anatomy and performance in hypertensive women / M.G. Modena, N.Jr. Muia, P. Aveta, R. Molinari, R. Rossi // *Hypertension*. - 1999. - Vol. 34, №5. - P. 1041-1046.
73. Efficacy and tolerability of moexipril and nitrendipine in postmenopausal women with hypertension. MADAM study group. Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause / E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, A. Pirelli, M. Stimpel, A. Zanchetti // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 55, №3. - P. 185-189.
74. Electron paramagnetic resonance investigation on modulatory effect of 17 beta-estradiol on membrane fluidity of erythrocytes in postmenopausal women / K. Tsuda, Y. Kinoshita, K. Kimura, I. Nishio, Y. Masuyama // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2001. - Vol. 21, №8. - P. 1306-1312.
75. Estradiol attenuates angiotensin-induced aldosterone secretion in ovariectomized rats / D.M. Roesch, Y. Tian, W. Zheng, M. Shi, J.G. Verbalis, K. Sandberg // *Endocrinology*. - 2000. - Vol. 141, №12. - P. 4629-4636.
76. Estradiol metabolites inhibit endothelin synthesis by an estrogen receptor-independent mechanism / R.K. Dubey, E.K. Jackson, P.J. Keller, B. Imthurn, M. Rosselli // *Hypertension*. - 2001. - Vol. 37, №2, pt. 2. - P. 640-644.

77. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women / M.D. Gerhard, B.W. Walsh, A. Tawakol, E.A. Haley, S.J. Creager, E.W. Seely, P. Ganz, M.A. Creager // *Circulation*. - 1998. - Vol. 98, №12. - P. 1158-1163.
78. Estradiol valerate therapy and the renin-aldosterone system in castrated women / R. Punnonen, R. Lammintausta, R. Erkkola, L. Rauramo // *Maturitas*. - 1980. - Vol. 2, №2. - P. 91-94.
79. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women / H. Seeger, A.O. Mueck, A.T. Teichmann, T.H. Lippert // *Hypertension*. - 1999. - Vol. 33, №5. - P. 1190-1194.
80. Estradiol-17 beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension / G. Mercuro, S. Zoncu, D. Piano, I. Pilia, A. Lao, G.B. Melis, A. Cherchi // *Am. J. Hypertens*. - 1998. - Vol. 11, №8, pt. 1. - P. 909-913.
81. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women / K. Sudhir, G.L. Jennings, J.W. Funder, P.A. Komesaroff // *Hypertension*. - 1996. - Vol. 28, №3. - P. 330-334.
82. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo / G. Nickenig, A.T. Baumer, C. Grohe, S. Kahlert, K. Strehlow, S. Rosenkranz, A. Stablein, F. Beckers, J.F. Smits, M.J. Daemen, H. Vetter, M. Bohm // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97, №22. - P. 2197-2201.
83. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen / Z. Chen, I.S. Yuhanna, Z.I. Galcheva-Gargova, R.H. Karas, M.E. Mendelsohn, P.W. Shaul // *J. Clin. Invest*. - 1999. - Vol. 103, №3. - P. 401-406.
84. Estrogen receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis / I. Spyridopoulos, A.B. Sullivan, M. Kearney, J.M. Isner, D.W. Losordo // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95, №6. - P. 1505-1514.

85. Estrogen regulates angiotensin AT1 receptor via cytosolic proteins that bind to the 5' leader sequence of the receptor mRNA / K. Krishnamurthi, J.G. Verbalis, W. Zheng, Z. Wu, L.B. Clerch, K. Sandberg // *Endocrinology*. - 1999. - Vol. 140, №11. - P. 5435-5438.
86. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA / P.E. Gallagher, P. Li, J.R. Lenhart, M.C. Chappell, K.B. Brosnihan // *Hypertension*. - 1999. - Vol. 33, №1, pt. 2. - P. 323-328.
87. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women / J.M. Sullivan, R. van der Zwaag, J.P. Hughes, V. Maddock, F.W. Kroetz, K.B. Ramanathan, D.M. Mirvis // *Arch. Intern. Med.* - 1990. - Vol. 150, №12. - P. 2557-2562.
88. Estrogen replacement therapy improves baroreflex regulation of vascular sympathetic outflow in postmenopausal women / B.E. Hunt, A. Taylor, J.W. Hamner, M. Gagnon, L.A. Lipsitz // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103, №24. - P. 2909-2914.
89. Estrogen supplementation decreases norepinephrine-induced vasoconstriction and total body norepinephrine spillover in perimenopausal women / K. Sudhir, M.D. Elser, G.L. Jennings, P.A. Komesaroff // *Hypertension*. - 1997. - Vol. 30, №6. - P. 1538-1543.
90. Exercise echocardiography in postmenopausal hormone users with mild systemic hypertension / A. Pines, E.Z. Fisman, I. Sharipa, Y. Drory, A. Weiss, N. Eckstein, Y. Levo, M. Averbuch, M. Motro, H.H. Rotmensch, D. Ayalon // *Am. J. Cardiol.* - 1996. - Vol. 78, №12. - P. 1385-1389.
91. Friedwald W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge / W.T. Friedwald, R.Y. Levy, D.S. Fredrickson // *Clin. Chem.* - 1972. - №18. - P. 499-502.
92. Garnier L.F. [Vascular risk and menopause: role of hormone replacement therapy] / L.F. Garnier, O. Bourges // *Presse Med.* - 2000. - Vol. 29, №18. - P. 1013-1018.

93. Gilligan D.M. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women / D.M. Gilligan, A.A. Quyyumi, R.O. Cannon 3rd // *Circulation*. - 1994. - Vol. 89, №6. - P. 2545-2551.
94. Harrison-Bernard L.M. Postmenopausal hypertension / L.M. Harrison-Bernard, L. Raij // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2000. - Vol. 2, №2. - P. 202-207.
95. Hayward C.S. Effect of sex hormones on cardiac mass / C.S. Hayward, C.M. Webb, P. Collins // *Lancet*. - 2001. - Vol. 357, №9265. - P. 1354-1356.
96. Hemodynamic effect of 17beta-estradiol in absence of NO in ovariectomized rats: role of angiotensin II / I. Hernandez, J.L. Delgado, L.F. Carbonell, M.C. Perez, T. Quesada // *Am. J. Physiol.* - 1998. - Vol. 274, №4, pt. 2. - P. R970-R978.
97. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel / M. Tikkanen, E. Nikkila, T. Kuusi, S. Sipinen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1982. - Vol. 54, №6. - P. 1113-1117.
98. Hormone replacement improves hemodynamic profile and left ventricular geometry in hypertensive and normotensive postmenopausal women / K.C. Light, A.L. Hinderliter, K.M. Grewen, J.F. Steege, A. Sherwood, S.S. Girdler // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19, №2. - P. 269-278.
99. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women / G.Y. Lip, M. Beevers, D. Churchill, D.G. Beevers // *J. Hum. Hypertens.* - 1994. - Vol. 8, №7. - P. 491-494.
100. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction / C. Varas-Lorenzo, L.A. Garsia-Rodriguez, S. Perez-Gutthann, A. Duque-Oliart // *Circulation*. - 2000. - Vol. 101, №22. - P. 2572-2578.
101. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study / R.H. Straub, H.W. Hense, T. Andus, J. Scholmerich, G.A. Riegger, H. Schunkert // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2000. - Vol. 85, №3. - P. 1340-1344.

102. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women / A. Scuteri, A.J. Bos, L.J. Brant, L. Talbot, E.G. Lacatta, J.L. Fleg // *Ann. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 135, №4. - P. 229-238.
103. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women / A.J. Proudler, A.I. Ahmed, D. Crook, I. Fogelman, J.M. Rymer, J.C. Stevenson // *Lancet.* - 1995. - Vol. 346, №8967. - P. 89-90.
104. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with essential hypertension increases circulating plasma levels of bradykinin / H. Sumino, S. Ichikawa, T. Kanda, T. Sakamaki, T. Nakamura, K. Sato, I. Kobayashi, R. Nagai // *Am. J. Hypertens.* - 1999. - Vol. 12, №10, pt. 1. - P. 1044-1047.
105. Hormone replacement therapy reduces 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension / B. Szekacs, Z. Vajo, N. Acs, P. Hada, L. Csuzi, J. Bezeredi, Z. Magyar, E.A. Brinton // *Menopause.* - 2000. - Vol. 7, №1. - P. 31-35.
106. Hormone therapy in women in the menopause transition. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects on body weight, blood pressure, lipoprotein levels, antithrombin III activity, and the endometrium / S.K. Khoo, M.J. Coggan, G.R. Wright, K.N. de Voss, D. Battistutta // *Med. J. Aust.* - 1998. - Vol. 168, №5. - P. 216-220.
107. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from Women Health Initiative / S. Wassertheil-Smoller, G. Anderson, B.M. Psaty, H.R. Black, J. Manson, N. Wong, J. Francis, R. Grimm, T. Kotchen, R. Langer, N. Lasser // *Hypertension.* - 2000. - Vol. 36, №5. - P. 780-789.
108. Hypertension and menopausal syndrome: effects of hormone-replacement therapy and antihypertensive drugs / A. Amoroso, P. Garzia, G.M. Ferri, C. Clementia, T. Battaglia, G. Clemenzia // *Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol.* - 1996. - Vol. 18, №4. - P. 149-152.

109. Indirect evidence that estrogen replacement therapy stimulates nitric oxide synthase in postmenopausal women / F. Piccinini, L. Rovati, A. Zanni, A. Cagnacci, A. Volpe, F. Facchinetti // *Gynecol. Endocrinol.* - 2000. - Vol. 14, №2. - P. 142-146.
110. Individual and combined effects of estrogen-progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease / D.M. Herrington, B.L. Werbel, W.A. Riley, B.E. Pusser, T.M. Morgan // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33, №7. - P. 2030-2037.
111. Influence of female sex hormones on endothelium-derived vasoconstrictor prostanoid generation in microvessels of spontaneously hypertensive rats / A.P. Dantas, R. Scivoletto, Z.B. Fortes, D. Nigro, M.H. Carvalho // *Hypertension.* - 1999. - Vol. 34, №4, pt. 2. - P. 914-919.
112. Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women / C.T. Minson, J.R. Halliwill, T.M. Young, M.J. Joyner // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101, №8. - P. 862-868.
113. Influence of the presence of hot flashes during menopause on the metabolism of nitric oxide. Effects of hormonal replacement treatment / M. Leal Hernandez, J. Abellan Aleman, L.F. Carbonell Meseguer, J. Diaz Fernandez, F.A. Garcia Sanchez, J.M. Martinez Selva // *Med. Clin. (Barc.).* - 2000. - Vol. 114, №2. - P. 41-45.
114. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience / W.B. Kannel // *J. Hypertens.* - 1991. - Vol. 9, suppl. 2. - P. S3-S9.
115. Koch B. Co-administration of an ACE-inhibitor (moexipril) and hormonal replacement therapy in postmenopausal women/ B. Koch, S. Oparil, M. Stimpel // *J. Hum. Hypertens.* - 1999. - Vol. 13, №5. - P. 337-342.
116. Lerner D.J. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingem population / D.J. Lerner, W.B. Kannel // *Am. Heart J.* - 1986. - Vol. 111, №2. - P. 383-390.

117. Lobo R.A. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy / R.A. Lobo // *Obstet. Gynecol.* - 1990. - Vol. 75, suppl. 4. - P. S18-S25.
118. Luotola H. Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol-17 beta substitution / H. Luotola // *Ann. Clin. Res.* - 1983. - Vol. 15, suppl. 38. - P. 101-121.
119. Majmudar N.G. Effects of the menopause, gender, and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity / N.G. Majmudar, S.C. Robson, G.A. Ford // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2000. - Vol. 85, №4. - P. 1577-1583.
120. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women / A. Viridis, L. Ghiadoni, S. Pinto, M. Lombardo, F. Petraglia, A. Gennazzani, S. Buralli, S. Taddei, A. Salvetti // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101, №19. - P. 2258-2263.
121. Membrane estrogen receptor engagement activates endothelial nitric oxide synthase via the PI3-kinase-Akt pathway in human endothelial cells / M.P. Haynes, D. Sinha, K.S. Russell, M. Collinge, D. Fulton, M. Morales-Ruiz, W.C. Sessa, J.R. Bender // *Circ. Res.* - 2000. - Vol. 87, №8. - P. 677-682.
122. Mendelsohn M.E. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system / M.E. Mendelsohn, R.H. Karas // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340, №23. - P. 1801-1811.
123. Menopause and risk factors for coronary heart disease / K.A. Matthews, E. Meilahn, L.H. Kuller, S.F. Kelsey, A.W. Caggiula, R.R. Wing // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 321, №10. - P. 641-646.
124. Menopause and the risk of coronary heart disease in women / G.A. Colditz, W.C. Willett, M.J. Stampfer, B. Rosner, F.E. Speizer, C.H. Hennekens // *N. Engl. J. Med.* - 1987. - Vol. 316, №18. - P. 1105-1110.
125. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni, P. Mattei, I. Sudano, G. Bernini, S. Pinto, A. Salvetti // *Hypertension.* - 1996. - Vol. 28, №4. - P. 576-582.

126. Mercurio G. Mechanisms of cardiovascular activity of ovarian hormones / G. Mercurio, S. Zoncu, G.M.C. Rosano // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 2, suppl. G. - P. G7-G14.
127. Mohamed M.K. Estrogen enhancement of baroreflex sensitivity is centrally mediated / M.K. Mohamed, M.M. El-Mas, A.A. Abdel-Rachman // *Am. J. Physiol.* - 1999. - Vol. 276, №4, pt. 2. - P. R1030-R1037.
128. Nakagomi A. Interferon-and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein / A. Nakagomi, S.B. Freedman, C.L. Geczy // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101, №15. - P. 1785-1791.
129. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension / J. Chalmers, S. MacMahon, G. Mancia, J. Whitworth, L. Beilin, L. Hansson, B. Neal, A. Rodgers, C. Ni Mhurchu, T. Clark // *Clin. Exp. Hypertens.* - 1999. - Vol. 21, №№5-6. - P. 1009-1060.
130. Nitric oxide accounts for dose-dependent estrogen-mediated coronary relaxation after acute estrogen withdrawal / P. Collins, J. Shay, C. Jiang, J. Moss // *Circulation.* - 1994. - Vol. 90, №4. - P. 1964-1968.
131. Oparil S. Hypertension in postmenopausal women: pathophysiology and management / S. Oparil // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 1995. - Vol. 4, №5. - P. 438-442.
132. Osorio-Wender M.C. Percutaneous 17 beta-estradiol replacement therapy in hypertensive postmenopausal women / M.C. Osorio-Wender, D. Vitola, P.M. Spritzer // *Braz. J. Med. Biol. Res.* - 1997. - Vol. 30, №9. - P. 1047-1053.
133. Ovarian hormones modulate endothelin-1 vascular reactivity and m-RNA expression in DOCA-salt hypertensive rats / F.L. David, M.H. Carvalho, A.L. Cobra, D. Nigro, Z.B. Fortes, N.A. Reboucas, R.C. Tostes // *Hypertension.* - 2001. - Vol. 38, №3, pt. 2. - P. 692-696.

134. Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide / F.C. Tanner, G. Noll, C.M. Boulanger, T.F. Luscher // *Circulation*. - 1991. - Vol. 83, №6. - P. 2012-2020.
135. Philbin E.F. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function / E.F. Philbin, T.A. Jr. Rocco // *Am. Heart J.* - 1997. - Vol. 134, №2, pt. 1. - P. 188-195.
136. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women / A. Cagnacci, L. Rovati, A. Zanni, S. Malmusi, F. Facchinetti, A. Volpe // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* - 1999. - Vol. 276, №4. - P. H1355-H1360.
137. Pines A. Hypertension in menopausal women - a special case for special treatment? / A. Pines, E.Z. Fisman // *Gynecol. Endocrinol.* - 2001. - Vol. 15, №5. - P. 397-405.
138. Plasma Lp(a) concentration after estrogen and progestogen in postmenopausal women / M. Soma, R. Fumagalli, R. Paoletti, M. Meschia, M.C. Maini, P. Crosignani, K. Ghanem, J. Gaubatz, J.D. Morrisett // *Lancet*. - 1991. - Vol. 337, №8741. - P. 612-615.
139. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease / F. Grodstein, M.J. Stampfer, J.E. Manson, G.A. Colditz, W.C. Willett, B. Rosner, F.E. Speizer, C.H. Hennekens // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 335, №7. - P. 453-461.
140. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study / M.J. Stampfer, G.A. Colditz, W.C. Willett, J.E. Manson, B. Rosner, F.E. Speizer, C.H. Hennekens // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 325, №11. - P. 756-762.

141. Postmenopausal hormonal replacement decreases plasma levels of endothelin-1 / O. Ylikorkala, A. Orpana, J. Puolakka, T. Pyorala, L. Viinikka // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1995. - Vol. 80, №11. - P. 3384-3387.
142. Postmenopausal hormone replacement therapy and the vascular wall: epidemiology and clinical studies / M. Joswig, V. Hach-Wunderle, T. von Holst, P.P. Nawroth // Vasa. - 2000. - Vol. 29, №4. - P. 243-251.
143. Postmenopausal hormone therapy and mortality / F. Grodstein, M.J. Stampfer, G.A. Colditz, W.C. Willett, J.E. Manson, M. Joffe, B. Rosner, C. Fuchs, S.E. Hankinson, D.J. Hunter, C.H. Hennekens, F.E. Speizer // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336, №25. - P. 1769-1775.
144. Quantitative and qualitative changes in lipids, lipoproteins, apolipoprotein A-I, and sex hormone-binding globulin due to two doses of conjugated equine estrogen with and without a progestin / V.T. Miller, R.A. Muesing, J.C. La Rosa, D.B. Stoy, S.E. Fowler, R.J. Stillman // Obstet. Gynecol. - 1994. - Vol. 83, №2. - P. 173-179.
145. Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure / J.F. Reckelhoff // Hypertension. - 2001. - Vol. 37, №5. - P. 1199-1208.
146. Relationship between endothelial function and female hormone level in very old females: evaluation from ischaemic reactive hyperemic response in forearm vessels / S. Ohata, Y. Ishibashi, Y. Hirano, T. Sakane, N. Takahashi, T. Sugamori, S. Inoue, H. Katoh, K. Ochiai, K. Sano, Y. Muracami, T. Shimada // J. Cardiol. - 2000. - Vol. 35, №6. - P. 417-424.
147. Safety and efficacy of oestril for symptoms of natural or surgically induced menopause / K. Takahashi, M. Okada, T. Ozaki, H. Kurioka, A. Manabe, H. Kanasaki, K. Miyazaki // Hum. Reprod. - 2000. - Vol. 15, №5. - P. 1028-1036.
148. Saltevo J. Plasma endothelin in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a comparison of oral combined and transdermal oestrogen-only replacement therapy / J. Saltevo, J. Puolakka, O. Ylikorkala // Diabetes Obes. Metab. - 2000. - Vol. 2, №5. - P. 293-298.

149. Schenck-Gustafsson K. Guidelines for the European cardiologist concerning hormone replacement therapy in postmenopausal women / K. Schenck-Gustafsson, E. Swahn // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 2, suppl. G. - P. G15-G16.
150. Scientific contributions evidence for a difference in nitric oxide biosynthesis between healthy women and men / P. Forte, B.J. Kneale, E. Milne, P.J. Chowienczyk, A. Johnston, N. Benjamin, J.M. Ritter // *Hypertension.* - 1998. - Vol. 32, №4. - P. 730-734.
151. Sclavo M. Cardiovascular risk factors and prevention in women: similarities and differences / M. Sclavo // *Ital. Heart J.* - 2001. - Vol. 2, suppl. 2. - P. 125-141.
152. Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) / Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // *Circulation.* - 1994. - Vol. 89, №3. - P. 1333-1445.
153. 17beta-Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease / P. Collins, G.M.C. Rosano, P.M. Sarrel, L. Ulrich, S. Adamopoulos, C.M. Beale, J.G. McNeil, P.A. Poole-Wilson // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92, №1. - P. 24-30.
154. 17Beta-estradiol, its metabolites, and progesterone inhibit cardiac fibroblast growth / R.K. Dubey, D.G. Gillespie, E.K. Jackson, P.J. Keller // *Hypertension.* - 1998. - Vol. 31, №1, pt. 2. - P. 522-528.
155. 17Beta-estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells / A.S. Bilsel, H. Moini, E. Tetik, F. Aksungar, B. Kaynak, A. Ozer // *Cardiovasc. Res.* - 2000. - Vol. 46, №3. - P. 579-584.
156. Sex, plasma lipoproteins, and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions / I.F. Godsland, V. Wynn, D. Crook, N.E. Miller // *Am. Heart J.* - 1987. - Vol. 114, №6. - P. 1467-1503.

157. Sharma A.M. Hormone replacement therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive women / A.M. Sharma, V. Homuth, F.C. Luft // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001. - Vol. 16, №5. - P. 888-890.
158. Simon T. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials / T. Simon, P. Jaillon // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 2, suppl. G. - P. G2-G6.
159. Stampfer M.J. Menopause and heart disease. A review / M.J. Stampfer, G.A. Colditz, W.C. Willett // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* - 1990. - Vol. 592. - P. 193-203.
160. Stimpel M. Antihypertensive treatment in postmenopausal women: results from a prospective, randomized, double-blind, controlled study comparing an ACE inhibitor (moexipril) with a diuretic (hydrochlorothiazide) / M. Stimpel, B. Koch, S. Oparil // *Cardiology.* - 1998. - Vol. 89, №4. - P. 271-276.
161. Stimpel M. Comparison between moexipril and atenolol in obese postmenopausal women with hypertension / M. Stimpel, B. Koch, M.A. Weber // *Maturitas.* - 1998. - Vol. 30, №1. - P. 69-77.
162. Study of myocardial contractility by pulsed wave Doppler tissue imaging does not reveal an inotropic effect of estrogen at physiologic dose / G. Mercuro, S. Zoncu, A.M. Paoletti, G.B. Melis, A.M. Vacca, A. Cherchi // *Am. J. Cardiol.* - 1999. - Vol. 83, №12. - P. 1677-1679.
163. Sybil L. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women / L. Sybil, Crawford B. Johannes, Catherine B. Johannes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1999. - Vol. 84, №6. - P. 1803-1806.
164. Sympathoadrenal response of postmenopausal women prior and during prolonged administration of estradiol / R. Menozzi, A. Cagnacci, A.L. Zanni, M. Bondi, A. Volpe, G. Del Rio // *Maturitas.* - 2000. - Vol. 34, №3. - P. 275-281.
165. The acute effects of sublingual estradiol on left ventricular diastolic function in normotensive and hypertensive postmenopausal women / E.Z. Fisman, A.

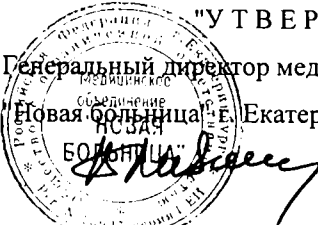
- Tenenbaum, I. Shapira, M. Motro, A. Pines // *Maturitas*. - 1999. - Vol. 33, №2. - P. 145-152.
166. The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in postmenopausal women / P.J. Best, P.B. Berger, V.M. Miller, A. Lerman // *Ann. Intern. Med.* - 1998. - Vol. 128, №4. - P. 285-288.
167. The effect of hormone replacement therapy on blood pressure and cardiovascular risk factors in menopausal women with moderate hypertension / C. Kornhauser, J.M. Malacara, M.E. Garay, E.L. Perez-Luque // *J. Hum. Hypertens.* - 1997. - Vol. 11, №7. - P. 405-411.
168. The effect of hormone replacement therapy on diastolic left ventricular function in hypertensive and normotensive postmenopausal women / T. Beljic, D. Babic, J. Marincovic, G.M. Prelevic // *Maturitas*. - 1998. - Vol. 29, №3. - P. 229-238.
169. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. The Icarus Study Group / D. de Aloisio, M. Gambacciani, M. Meschia, F. Pansini, A. Bacchi Modena, P.F. Bolis, M. Massobrio, G. Maiocchi, E. Peruzzi // *Atherosclerosis*. - 1999. - Vol. 147, №1. - P. 147-153.
170. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women / P.J. Harvey, I.M. Wing, J. Savage, D. Molloy // *J. Hypertens.* - 1999. - Vol. 17, №3. - P. 405-411.
171. The effects of hormone replacement therapy on echocardiographic basic cardiac functions in postmenopausal women / O. Taskin, R. Gokdeniz, H. Muderrisoglu, M.E. Korkmaz, I. Uryan, R. Atmaca, A. Kafkasli // *Hum. Reprod.* - 1998. - Vol. 13, №9. - P. 2399-2401.
172. The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type II diabetes / P. Manwaring, L. Morfis, T. Diamond, L.G. Howes // *Maturitas*. - 2000. - Vol. 34, №3. - P. 239-247.

173. The long-term effect of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure / C. Hassager, B.J. Riis, V. Strom, T.T. Guyene, C. Christiansen // *Circulation*. - 1987. - Vol. 76, №4. - P. 756-758.
174. The long-term effects of oral and transdermal postmenopausal hormone replacement therapy on nitric oxide, endothelin-1, prostacyclin and thromboxane / O. Ylikorkala, B. Cacciatore, I. Paakkari, M.J. Tikkanen, L. Viinikka, J. Toivonen // *Fertil. Steril*. - 1998. - Vol. 69, №5. - P. 883-888.
175. The six report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI) / Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // *Arch. Intern. Med*. - 1997. - Vol. 157, №22. - P. 2413-2446.
176. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women / W. Vongpatanasin, M. Tuncel, Y. Mansour, D. Arbique, R.G. Victor // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103, №24. - P. 2903-2908.
177. Transdermal oestrogen reduces daytime blood pressure in hypertensive women / K. Manhem, H. Ahlm, I. Milsom, A. Svensson // *J. Hum. Hypertens*. - 1998. - Vol. 12, №5. - P. 323-327.
178. 2000 Heart and Stroke statistical update / American Heart Association. - Dallas, Texas, 1999. - 214 p.
179. Walsh B.W. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism / B.W. Walsh, H. Li, F.M. Sacks // *J. Lipid. Res*. - 1994. - Vol. 35, №11. - P. 2083-2093.
180. Wolfe B.M. Effects of adding C-19 versus C-21 progestin to conjugated estrogen in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women / B.M. Wolfe, J.J. Koval, J.A. Nisker // *Am. J. Obstet. Gynecol*. - 1998. - Vol. 178, №4. - P. 787-792.

181. Yang S. Estrogen increases eNOS and Nox release in human coronary artery endothelium / S. Yang, L. Bae, L. Zhang // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2000. - Vol. 36, №2. - P. 242-247.

"УТВЕРЖДАЮ"

Генеральный директор медицинского объединения
"Новая больница" г. Екатеринбурга

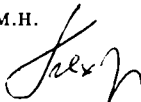
 /В.Р. Лившиц/

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практику работы МО "Новая больница" результатов диссертационной работы Грачева Вадима Геннадьевича на тему: "Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: место гормонально-заместительной терапии".

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель - заместитель генерального директора по лечебной работе к.м.н. Т.В. Бехтер и члены - заведующая кардиологическим отделением, к.м.н. Е.Г. Фокина, заведующий отделением функциональной диагностики, к.м.н. А.А. Липченко удостоверяем, что в 2002 году внедрены в работу консультирование женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией и климактерическим синдромом у гинеколога-эндокринолога для решения вопроса о назначении гормонально-заместительной терапии и сочетанное применение гипотензивной терапии ингибиторами АПФ и комбинированными эстроген-гестагенными препаратами у этих пациенток.

Председатель - зам. генерального директора
по лечебной работе, к.м.н.

 /Т.В. Бехтер/

Члены комиссии:

зав. кардиологическим отделением, к.м.н.

 /Е.Г. Фокина/

зав. отделением функциональной диагностики, к.м.н.

 /А.А. Липченко/

РОССИЯ
Свердловская область
Областная больница
лечения
"Озеро Чусовское"

СЕРТИФИЦИРУЮ

Главный врач Свердловской областной больницы
восстановительного лечения "Озеро Чусовское"

В.Б. Аретинский/

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практику работы ОБВЛ "Озеро Чусовское" результатов диссертационной работы Грачева Вадима Геннадьевича на тему "Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: место гормонально-заместительной терапии".

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель - заместитель главного врача по лечебной работе, д.м.н., проф. В.Ф. Антюфьев и члены - заведующая 1-м кардиологическим отделением И.Г. Кармазина, заведующий 2-м кардиологическим отделением В.Н. Фарберов удостоверяем, что в 2002 году внедрены в работу консультирование женщин в постменопаузе с артериальной гипертонией и климактерическим синдромом у гинеколога-эндокринолога для решения вопроса о назначении гормонально-заместительной терапии и сочетанное применение гипотензивной терапии ингибиторами АПФ и комбинированных эстроген-гестагенных препаратов у этих пациенток.

Председатель - зам. главного врача
по лечебной работе д.м.н. проф.

/В.Ф. Антюфьев/

Члены комиссии:

зав. 1-м кардиологическим отделением

/И.Г. Кармазина/

зав. 2-м кардиологическим отделением

/В.Н. Фарберов/

"УТВЕРЖДАЮ"

Главный врач Свердловской областной
больницы №2

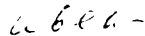
/Л.Ф. Гусева/

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практику работы ОБ №2 результатов диссертационной работы Грачева Вадима Геннадьевича на тему: "Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: место гормонально-заместительной терапии".

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель - заместитель главного врача по лечебной работе А.Л. Северьянова и члены - заместитель главного врача по поликлинике Г.П. Насонова, заведующая терапевтическим отделением Т.А. Устиненко удостоверяем, что в 2002 году внедрены в работу консультирование женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией и климактерическим синдромом у гинеколога-эндокринолога для решения вопроса о назначении гормонально-заместительной терапии и сочетанное применение гипотензивной терапии ингибиторами АПФ и комбинированных эстроген-гестагенных препаратов у этих пациенток.

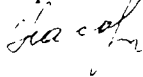
Председатель - зам. главного врача по лечебной работе



/А.Л. Северьянова/

Члены комиссии:

зам. главного врача по поликлинике



/Г.П. Насонова/

зав. терапевтическим отделением



/Т.А. Устиненко/