

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 618.173:616.1-055.2

## Возможности применения менопаузальной гормональной терапии у женщин высокого сердечно-сосудистого риска

**С. В. Миронова, Н. А. Козиолова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

**Контактная информация:**

Козиолова Наталья Андреевна,  
ФГБОУ ВПО Пермский ГМУ  
им. акад. Е. А. Вагнера,  
ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь,  
Россия, 614000.  
E-mail: [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru)

*Статья поступила в редакцию  
14.07.22 и принята к печати 29.08.22.*

### Резюме

В обзорной статье представлены этапы применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с позиций первичной и вторичной профилактики риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и смертельных исходов. На основании полученных данных был обновлен ряд рекомендаций и согласительных документов, отражающих необходимость соблюдения «временной гипотезы» при назначении МГТ в целях улучшения прогноза. Показаны аргументы возможного применения МГТ как в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с кардиоваскулярными факторами риска, так и у пациенток с ИБС в анамнезе, перенесенными инфарктами миокарда, при развитии хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий. В 2021 году было выдвинуто предложение определять выбор МГТ в зависимости от групп сердечно-сосудистого риска (ССР). Однако такой подход к выбору МГТ исключает персонификацию и индивидуализацию возможности применения данного метода лечения при наличии отдельных факторов низкого, промежуточного ССР, таких как АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2-го типа и других, особенно при их хорошем контроле. Поэтому принятие клинических решений о применении МГТ в условиях высокого ССР и наличии индивидуальных клинически значимых факторов риска должно осуществляться мультидисциплинарной командой, что позволит исключить как немотивированные запреты, так и назначения при наличии противопоказаний.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная терапия, высокий сердечно-сосудистый риск

*Для цитирования:* Миронова С. В., Козиолова Н. А. Возможности применения менопаузальной гормональной терапии у женщин высокого сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):357–375. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-357-375

---

---

## The use of menopausal hormone therapy in women at high cardiovascular risk

S. V. Mironova, N. A. Koziolova  
Perm State Medical University named  
after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author:  
Natalya A. Koziolova,  
Perm State Medical University named  
after Academician E. A. Wagner,  
26 Petropavlovskaya street, Perm,  
614000 Russia.  
E-mail: [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru)

Received 14 July 2022;  
accepted 29 August 2022.

---

---

### Abstract

The review article presents the stages of the use of menopausal hormone therapy (MHT) from the standpoint of primary and secondary prevention of the risk of developing coronary heart disease (CHD) and deaths. Based on the data obtained, a number of guidelines and statement documents have been updated to reflect the need to comply with the “time hypothesis” in the appointment of MHT in order to improve the prognosis. The arguments of the possible use of MHT are shown both in the primary prevention of cardiovascular diseases in women with cardiovascular risk factors, and in patients with a history of coronary artery disease, myocardial infarctions, with the development of chronic heart failure and atrial fibrillation. In 2021, a proposal was put forward to determine the choice of MHT depending on the cardiovascular risk groups (CVR). However, such an approach to the choice of MHT excludes the personification and individualization of the possibility of using this method of treatment in the presence of certain factors of low, intermediate CVR, such as arterial hypertension, hypercholesterolemia, type 2 diabetes mellitus and others, especially with their good control. Therefore, the adoption of clinical decisions on the use of MHT in conditions of high CVR and the presence of individual clinically significant risk factors should be carried out by a multidisciplinary team, which will exclude both unmotivated prohibitions and appointments in the presence of contraindications.

**Key words:** menopausal hormone therapy, high cardiovascular risk

*For citation: Mironova SV, Koziolova NA. The use of menopausal hormone therapy in women at high cardiovascular risk. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):357–375. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-357-375*

### Введение

Продолжительность жизни женщин растет во всем мире. Естественная менопауза наступает в среднем в возрасте 49 лет. По прогнозам к 2050 году в мире число женщин в возрасте 50 лет и старше составит 1,6 миллиарда, по сравнению с 1 миллиардом в 2020 году [1]. Вазомоторные симптомы, включая приливы и ночную потливость, встречаются примерно у 75% женщин в перименопаузе и могут сохраняться в течение десятилетия или дольше. Кроме того, до 84% женщин в постменопаузе испытывают мочеполовые симптомы, такие как вульвовагинальная атрофия и недержание мочи. Бремя симптомов

менопаузы может негативно влиять не только на личную, социальную и трудовую жизнь женщин, но и быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является наиболее эффективным методом лечения не только вазомоторных и мочеполовых симптомов, но и методом, обеспечивающим профилактику остеопороза [2, 3]. В странах с высоким уровнем дохода в период с 1970 по 2019 годы частота применения МГТ составляла около 600 миллионов женщин/лет, а с 2010 года — около 12 миллионов женщин принимали МГТ [4, 5].

### Эволюция применения менопаузальной гормональной терапии с позиций кардиолога

Хорошо известные кардиопротективные эффекты эстрогенов в составе комбинированной МГТ предполагали их благоприятное влияние на прогноз у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в период перименопаузы. Однако рандомизированное клиническое исследование (РКИ) HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), в котором в течение 4,1 года оценивалась возможность вторичной профилактики ИБС у 2743 женщин в постменопаузе с помощью комбинированной МГТ в сравнении с плацебо, показало, что в первый год лечения применение комбинированной МГТ увеличивало риск нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и смертельных исходов, в целом на фоне МГТ в 2,89 раза чаще возникали тромбоэмболические осложнения [6]. Другие РКИ также не продемонстрировали благоприятное влияние на прогноз комбинированной МГТ у женщин, как с факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), так и с атеросклеротическими ССЗ, а в некоторых РКИ было отмечено даже увеличение риска больших сердечно-сосудистых событий и венозных тромбозов (ВТЭ) [7–9]. Эти данные значительно ограничили применение комбинированной МГТ не только у пациенток с ИБС в анамнезе, но и у женщин с факторами ССР, такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, метаболический синдром.

Результаты большого РКИ WHI (Women's Health Initiative), посвященного влиянию МГТ на прогноз пациенток, находящихся в перименопаузе, дополнительные анализы которого цитируются до настоящего времени, оказали драматичное влияние на возможность применения комбинированной МГТ как метода первичной профилактики ИБС [10]. Первые результаты РКИ WHI показали возможность МГТ предупреждать развитие ИБС, поэтому в ряде согласительных документов этот метод лечения был рекомендован для профилактики ИБС.

Дальнейшие промежуточные анализы РКИ WHI продемонстрировали увеличение риска инсульта в группе пациенток, получавших эстрогены, и рака молочной железы в группе, комбинированной МГТ [11]. Поэтому был сделан вывод о том, что профиль риска и пользы комбинированной МГТ не поддерживает ее использование для первичной профилактики хронических заболеваний у женщин в постменопаузе [12].

Тем не менее повторный анализ РКИ WHI вновь привлек внимание кардиологов, в котором было обнаружено, что абсолютный избыточный риск неблагоприятных исходов, включая смертность от всех причин, был низким у женщин, если МГТ назнача-

лась в возрасте 50–59 лет, и преимущества в этой возрастной группе сохранялись в течение 18 лет [13].

За последние несколько лет было обновлено несколько рекомендаций и согласительных документов, отражающих необходимость соблюдения «временной гипотезы» при назначении МГТ в целях улучшения прогноза [14–17].

Суммируя полученные научные данные, в России также был создан ряд нормативных документов, таких как «Менопауза и климактерическое состояние у женщины (2021)», «Профилактика преждевременного старения у женщин (2018)», «Менопаузальная гормонотерапия и сохранения здоровья женщины в зрелом возрасте (2015)», в которых отражены ССР при использовании МГТ [18–20].

Американская ассоциация сердца в 2020 году представила научное досье «Переход к менопаузе и риск сердечно-сосудистых заболеваний: последствия для сроков ранней профилактики», Европейские общества кардиологов, гинекологов и эндокринологов в 2021 году опубликовали консенсус «Сердечно-сосудистое здоровье после перехода к менопаузе, при патологиях беременности и других гинекологических заболеваниях», в которых не рекомендуется применять МГТ пациенткам высокого ССР [21, 22].

На основании этих согласительных документов А. Н. Е. М. Маас и соавторы (2021) предложили определять выбор МГТ в зависимости от групп ССР, которые были представлены в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике (табл. 1) [22, 23].

Однако такой подход к выбору МГТ исключает персонализацию и индивидуализацию возможности применения данного метода лечения при наличии отдельных факторов низкого, промежуточного и высокого ССР, таких как АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД) 2-го типа и других, особенно при их хорошем контроле, что лишает женщину, особенно с выраженными симптомами менопаузы, как минимум высокого качества жизни на долгие годы [21, 22]. Кроме этого, в последних согласительных документах [14–20] не учтены последние субанализы и метаанализы РКИ, в которых МГТ даже у женщин с ССЗ не увеличивает риски общей, сердечно-сосудистой смерти и ИМ [1, 24, 25].

### Менопаузальная гормональная терапия и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В статье R. A. Lobo и соавторов (2016) собрано большинство наблюдательных РКИ, а также их метаанализов, которые аргументируют эффективность и безопасность применения МГТ в различных ре-

**ВЫБОР МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ГРУППЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ**

Категории ССР	Критерии риска	Рекомендации по использованию МГТ
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Предшествующие ССЗ (ИМ, инсульт)</li> <li>▫ Клинически значимые ССЗ</li> <li>▫ Документированные ССЗ с помощью визуализирующих методик</li> <li>▫ SCORE <math>\geq 10\%</math></li> </ul>	Только местная МГТ (вагинальные эстрогены) Вторичная профилактика и контроль факторов ССР
Высокий риск	<p>Факторы ССР:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ОХ <math>&gt; 8</math> ммоль/л</li> <li>▫ АД <math>\geq 180/110</math> мм рт. ст.</li> <li>▫ СД 2-го типа + факторы ССР</li> <li>▫ СКФ 30–59 мл/мин/1,75 м<sup>2</sup></li> <li>▫ SCORE <math>\geq 5\%</math> и <math>&lt; 10\%</math></li> <li>▫ ВТЭ в анамнезе</li> </ul>	Только местная МГТ (вагинальные эстрогены) При необходимости трансдермальные схемы МГТ на персонализированной основе Первичная/вторичная профилактика факторов ССР
Промежуточный (умеренный) риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ SCORE <math>\geq 1\%</math> и <math>&lt; 5\%</math></li> <li>▫ Многие женщины среднего возраста относятся к этой категории</li> </ul>	Любая МГТ Первичная профилактика факторов ССР
Низкий риск	SCORE $\leq 1\%$	Любая МГТ

**Примечание:** ССР — сердечно-сосудистый риск; МГТ — менопаузальная гормональная терапия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ОХ — общий холестерин; АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ВТЭ — венозные тромбозы; SCORE — systematic coronary risk estimation.

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА РИСК  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ У ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ 50–59 ЛЕТ И/ИЛИ  
ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ МЕНОПАУЗЫ МЕНЕЕ 10 ЛЕТ**

Исследования	ИБС	Общая смертность
	% снижения (ОР; 95% ДИ)	% снижения (ОР; 95% ДИ)
DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study, РКИ), 10 лет [26]	↓ 52% (0,48; 0,27–0,89)	↓ 43% (0,57; 0,30–1,08)
DOPS, 16 лет [26]	↓ 39% (0,61; 0,39–0,94)	↓ 34% (0,66; 0,41–1,08)
WHI-E (Women's Health Initiative-Estrogen, РКИ), 11 лет [27]	↓ 41% (0,59; 0,38–0,90)	↓ 27% (0,73; 0,53–1,00)
WHI-E, 13 лет [27]	↓ 35% (0,65; 0,44–0,96)	↓ 22% (0,78; 0,59–1,03)
WHI-E/E+P [28]	↓ 7% (0,93; 0,65–1,33)	↓ 30% (0,70; 0,51–0,96)
Метаанализ РКИ, не менее 6 месяцев МГТ [29]	↓ 32% (0,68; 0,48–0,96)	
Метаанализ РКИ, не менее 6 месяцев МГТ [30]		↓ 39% (0,61; 0,39–0,95)
Байесовский метаанализ РКИ, не менее 6 месяцев МГТ [31]		↓ 27% (0,73; 0,52–0,96)
Кохрейновской метаанализ РКИ [32]	↓ 48% (0,52; 0,29–0,96)	↓ 30% (0,70; 0,52–0,95)
Наблюдательные исследования [33, 34]	↓ 30–50%	↓ 20–60%

**Примечание:** ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

жимах в целях первичной профилактики ИБС и общей смертности у женщин с длительностью менопаузы менее 10 лет и/или в возрасте 50–59 лет [26] (табл. 2). Более того, авторы показали, что у женщин в возрасте 50–59 лет и/или длительностью менопаузы менее 10 лет первичная профилактика ИБС и общей смертности статистически значимо обеспечивается не столько применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — одного из основных классов препаратов, используемых для профилактики сердечно-сосудистых событий, липидкорректирующих препаратов, применяемых при дислипидемии, аспирина, а именно за счет назначения МГТ независимо от выбора ее режима и группы препаратов.

В метарегиональном анализе 31 РКИ М. Nudy и соавторов (2019), в ходе которого изучалась «гипотеза о сроках» МГТ, также подтверждено, что начало применения МГТ в более молодом возрасте (младше 60 лет) играет важную роль в первичной профилактике, обеспечивая снижение риска не только общей смертности на 28% [95% доверительный интервал (ДИ), 0,57–0,91], но и сердечной смертности и событий, связанных с ССЗ, на 39% в сравнении с пациентками в возрасте 60 лет и старше [95% ДИ, 0,37–1,00] [27]. При этом авторы метаанализа отмечают, что риск неблагоприятных событий зависит не только от использования МГТ, но и от метода, режима, соблюдения требований «временной гипотезы» при ее назначении, длительности и наличия ССЗ, что не изучалось в данной публикации.

С. Oliver-Williams и соавторы (2019) попытались ответить на некоторые из этих вопросов в метаанализе 6 РКИ и 33 наблюдательных исследований, в который было включено 2588327 женщин, принимающих МГТ [28]. Исследователи подтвердили необходимость соблюдения «временной гипотезы» старта и длительности МГТ. Результаты РКИ не показали возможность МГТ обеспечивать первичную профилактику ССЗ. В наблюдательных исследованиях было показано, что риск ВТЭ и инсульта увеличивался в зависимости от дозы эстрогена, как в монотерапии, так и в комбинации с прогестагеном: необходима осторожность при приеме более 0,625 мг/сут эстрогена в пероральных и более 50 мкг/сут в трансдермальных препаратах. В 1 РКИ и 11 наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что трансдермальный препарат эстрогена может быть безопасным в отношении риска развития ИБС и тромбоза, ограниченные данные указывают на отсутствие повышенного риска инсульта, связанного с использованием трансдермального эстрогена в препаратах в дозе менее 50 мкг эстрадиола в день. Также в этих исследованиях было

сделано предположение, что при вагинальном введении эстрогенов риск ИМ и инсульта не возрастает. Помимо способа введения, при комбинированной МГТ риск ССЗ может варьировать в зависимости от используемого типа прогестагена. Использование в комбинированной МГТ медроксипрогестерона ацетата увеличивало тромботический риск. Применение трансдермальной/вагинальной формы МГТ с использованием низких доз эстрогена и с правильным выбором прогестерона (например, микронизированного прогестерона) может снижать риск ВТЭ, даже когда МГТ начинается ближе к наступлению менопаузы. Ограничениями этого анализа для внедрения в клиническую практику являются низкое или умеренное качество доказательств, основанное преимущественно на результатах наблюдательных исследований, отсутствие оценки риска неблагоприятных исходов отдельно для первичной и вторичной профилактики ССЗ. В метаанализе не изучалось влияние некоторых современных прогестагенов в комбинированной МГТ (например, дроспиренон) и большая ее продолжительность с учетом соблюдения «временной гипотезы» назначения.

Более аргументированным выглядит метаанализ J. E. Kim и соавторов (2020), в который было включено уже 26 РКИ и 47 наблюдательных исследований [25]. Было определено, что МГТ в целом, как по данным РКИ, так и по результатам наблюдательных исследований, значимо не увеличивала риск общей, сердечно-сосудистой смерти, ИБС и ИМ (в наблюдательных исследованиях риск ИМ снижался) независимо от режима, времени старта, длительности МГТ и наличия ССЗ, несмотря на то, что в РКИ женщины были старше и исходно у них чаще регистрировалась сердечно-сосудистая патология (табл. 3). Для улучшения качества доказательной базы по влиянию МГТ на частоту развития сердечно-сосудистых событий авторами был выполнен отдельный анализ 26 РКИ в зависимости от режима, времени начала, длительности МГТ и наличия ССЗ. Тем более, что для всех показателей  $P$  неоднородности в РКИ было более 0,05 (табл. 4). Анализ показал, что назначение МГТ женщинам в возрасте до 60 лет и длительностью менопаузы менее 10 лет при отсутствии ССЗ обеспечивало значимое снижение относительного риска (ОР) сердечно-сосудистой смертности на 74%. Увеличение риска инсульта наблюдалось только при позднем назначении комбинированной МГТ при наличии ССЗ и длительностью терапии более 5 лет. ОР тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не зависел от режима МГТ, но увеличивался, если любая МГТ назначалась поздно, длительно при наличии ССЗ. Только комбинированная МГТ увеличивала риск ВТЭ при позднем назначении при

Таблица 3

**ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ  
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Исходы	РКИ (n = 26, длительность 3,4 года)					Наблюдательные исследования (n = 47, длительность 6,8 лет)				
	Число исследований	ОР (95% ДИ)	I <sup>2</sup> (%)	Р для неоднородности	Число исследований	ОР (95% ДИ)	I <sup>2</sup> (%)	Р для неоднородности		
Общая смертность	17	1,00 (0,96–1,04)	0,0	0,61	15	0,90 (0,79–1,02)	88,7	< 0,01		
Сердечно-сосудистая смерть	11	0,96 (0,83–1,12)	39,5	0,09	6	0,81 (0,61–1,07)	32,9	0,19		
Инсульт	13	<b>1,14 (1,04–1,25)</b>	0,0	0,98	13	0,98 (0,85–1,13)	71,4	< 0,01		
ВТЭ	15	<b>1,70 (1,33–2,16)</b>	2,0	0,43	12	<b>1,32 (1,13–1,54)</b>	63,0	< 0,01		
ТЭЛА	8	<b>1,26 (1,06–1,50)</b>	20,7	0,27	4	<b>1,44 (1,17–1,76)</b>	0,0	0,77		
ИМ	17	1,04 (0,94–1,14)	0,0	0,51	10	<b>0,79 (0,75–0,84)</b>	0,0	0,89		
ИБС	5	1,02 (0,94–1,10)	0,0	0,43	7	0,91 (0,72–1,15)	75,4	< 0,01		
Стенокардия	8	0,95 (0,84–1,08)	14,3	0,32	1	1,11 (0,86–1,43)	–	–		
Реваскуляризация	7	0,96 (0,87–1,06)	14,1	0,32	0	–	–	–		

**Примечание:** РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ВТЭ — венозные тромбозы; ТЭЛА — тромбоз легочной артерии; ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; I<sup>2</sup> — индекс для количественной оценки степени гетерогенности в метаанализе.

наличии ССЗ независимо от длительности ее применения. В этом же метаанализе авторы показали, что взаимосвязь способа назначения МГТ с риском развития сердечно-сосудистых событий определялась только по данным наблюдательных исследований, не всегда с хорошим качеством полученных результатов и большой неоднородностью групп, что аргументирует невозможность пока интерполировать эти выводы в реальную клиническую практику и требует изучения этого вопроса в РКИ (табл. 5). Отдельный метаанализ 47 наблюдательных исследований показал, что ОР инсульта статистически значимо увеличивался на 24% у женщин, получавших пероральную МГТ, тогда как снижение ОР инсульта наблюдалось у женщин, получавших МГТ при использовании другого пути введения на 14%. Комбинированная пероральная МГТ, особенно при наличии ССЗ, увеличивала ОР ВТЭ даже если была начата своевременно. МГТ, применяемая не пероральным путем, независимо от режима, времени старта, наличия или отсутствия ССЗ снижала ОР развития ИМ. Последний вывод особенно привлекателен для дальнейшего изучения в целях определения возможности применения МГТ у женщин с ИБС и после ИМ.

Более ранние кокрейновские метаанализы показали, что применение МГТ, как в первичной, так и во вторичной профилактике, увеличивало риск развития инсульта, ВТЭ, ТЭЛА [4, 29].

Самый большой систематический обзор эффективности МГТ, с позиций влияния на клиническую симптоматику и риска развития неблагоприятных событий, включающих не только сердечно-сосудистые осложнения, был выполнен G. Q. Zhang и соавторами (2021), в который было включено 60 систематических обзоров, 102 метаанализа РКИ и 38 обсервационных исследований со 102 клиническими исходами [1]. В метаанализах РКИ монотерапия эстрогенами продемонстрировала снижение сердечно-сосудистой смертности, но МГТ в целом увеличивала ОР инсульта на 17% (17 РКИ, 37272 женщины, 95% ДИ от 1,05 до 1,29,  $p = 0,027$ ), а также частоты и рецидивов ССЗ, цереброваскулярных заболеваний, нефатального инсульта, тромбоза глубоких вен. В метаанализах обсервационных исследований МГТ увеличивала ОР ТЭЛА. Данный систематический обзор имеет ряд серьезных ограничений: невозможность учесть различные эффекты МГТ в зависимости от типа, дозы, состава, продолжительности применения, способа введения и старта терапии, а также принять во внимание качество отдельных исследований.

Имеется ограниченное количество наблюдательных исследований, в которых предпринимаются усилия показать влияние различных прогестагенов

в составе комбинированной МГТ на риск развития сердечно-сосудистых событий [30–35].

Прогестагены включают природный прогестерон, дидрогестерон (стереоизомер прогестерона) и ряд синтетических соединений. Некоторые исследователи предполагают, что микронизированный прогестерон и дидрогестерон, по-видимому, являются самыми безопасными вариантами, с меньшим риском ССЗ, ВТЭ и рака молочной железы по сравнению с другими прогестагенами, и могут рассматриваться как вариант первого выбора для использования в «особых ситуациях», таких как СД, ожирение, курение и наличие прочих факторов ССР [31]. Однако эти прогестагены в большинстве РКИ и наблюдательных исследований, а также в метаанализах, изучались в сравнении с плацебо, а не с другими прогестагенами, и чаще с позиций риска развития ВТЭ [32–34].

Так, на основании базы данных CPRD (QResearch или Clinical Practice Research Datalink) Великобритании был проведен анализ влияния различных режимов комбинированной МГТ на риск развития ВТЭ среди 391494 женщин в возрасте 40–79 лет в течение 19 лет [35]. По сравнению с отсутствием воздействия, применение конъюгированных лошадиных эстрогенов в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом показало самый высокий риск ВТЭ (ОР 2,10, 95% ДИ 1,92 до 2,31), а эстрадиол с дидрогестероном не продемонстрировал статистически значимого его увеличения (ОР 1,18, 95% ДИ 0,98 до 1,42).

Один из прогестагенов, широко используемый в настоящее время в клинической практике, — дроспиренон, является производным 17 $\alpha$ -спиронолактона и обладает антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектами. Антиминералокортикоидная активность дроспиренона в 8 раз выше, чем у спиронолактона, антиандрогенная — в 5–10 раз сильнее, чем у прогестерона [36]. Дроспиренон в составе комбинированной МГТ с эстрадиолом продемонстрировали преимущества в первичной профилактике артериальных тромбозов (ИМ, инсульт) в сравнении с любой другой комбинированной МГТ у 30597 женщин в наблюдательном исследовании EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women Taking HRT) длительностью около 8,5 лет [37]. Дроспиренон в комбинации с эстрадиолом снижал ОР артериальных тромбозов на 50% (95% ДИ 0,3–0,8) в сравнении с любой другой пероральной комбинированной МГТ. Риск ВТЭ при использовании комбинации эстрадиола с дроспиреноном был не выше, чем при применении любой другой МГТ. Необходимость инициации антигипертензивного лечения после начала МГТ

**ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ  
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ РЕЖИМА, ВРЕМЕНИ СТАРТА,  
ДЛИТЕЛЬНОСТИ И НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
(МЕТААНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

Событие	Подгруппа	Число РКИ	ОР (95% ДИ)
<b>Общая смертность</b>			
Режим	Эстрогены	5	0,96 (0,90–1,03)
	Комбинированная МГТ	8	1,03 (0,97–1,08)
Длительность	< 5 лет	12	1,10 (0,94–1,29)
	≥ 5 лет	5	0,99 (0,91–1,07)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	4	0,78 (0,57–1,07)
	Поздно	15	1,00 (0,96–1,05)
Наличие ССЗ	С	11	1,00 (0,96–1,04)
	Без	6	0,76 (0,51–1,15)
<b>Сердечно-сосудистая смертность</b>			
Режим	Эстрогены	4	0,96 (0,85–1,07)
	Комбинированная МГТ	4	1,04 (0,94–1,15)
Длительность	< 5 лет	7	0,83 (0,56–1,22)
	≥ 5 лет	4	0,98 (0,83–1,16)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	1	<b>0,26 (0,11–0,64)</b>
	Поздно	10	1,01 (0,93–1,08)
Наличие ССЗ	С	10	1,01 (0,93–1,08)
	Без	1	<b>0,26 (0,11–0,64)</b>
<b>Инсульт</b>			
Режим	Эстрогены	4	1,15 (0,98–1,34)
	Комбинированная МГТ	7	<b>1,14 (1,01–1,29)</b>
Длительность	< 5 лет	9	1,21 (0,91–1,63)
	≥ 5 лет	4	<b>1,13 (1,03–1,25)</b>
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	5	1,33 (0,91–1,93)
	Поздно	10	<b>1,17 (1,01–1,37)</b>
Наличие ССЗ	С	9	<b>1,14 (1,04–1,26)</b>
	Без	4	1,05 (0,63–1,78)
<b>ВТЭ</b>			
Режим	Эстрогены	4	1,33 (0,89–1,99)
	Комбинированная МГТ	7	<b>2,28 (1,64–3,18)</b>
Длительность	< 5 лет	10	<b>1,93 (1,10–3,36)</b>
	≥ 5 лет	5	1,65 (1,26–2,15)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	2	0,69 (0,25–1,93)
	Поздно	13	<b>1,79 (1,39–2,29)</b>
Наличие ССЗ	С	9	<b>1,67 (1,29–2,17)</b>
	Без	6	1,87 (0,71–4,94)



Продолжение таблицы 4

Событие	Подгруппа	Число РКИ	ОР (95 % ДИ)
<b>ТЭЛА</b>			
Режим	Эстрогены	3	1,14 (0,88–1,49)
	Комбинированная МГТ	3	2,09 (0,93–4,70)
Длительность	< 5 лет	3	1,89 (0,72–4,92)
	≥ 5 лет	5	<b>1,25 (1,05–1,48)</b>
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	3	1,73 (0,87–3,42)
	Поздно	7	<b>1,88 (1,28–2,78)</b>
Наличие ССЗ	С	5	<b>1,24 (1,05–1,48)</b>
	Без	3	2,08 (0,34–12,59)
<b>ИМ</b>			
Режим	Эстрогены	4	1,02 (0,87–1,19)
	Комбинированная МГТ	7	1,06 (0,94–1,20)
Длительность	< 5 лет	12	1,03 (0,69–1,55)
	≥ 5 лет	5	1,02 (0,89–1,17)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	5	0,74 (0,50–1,11)
	Поздно	14	1,00 (0,86–1,17)
Наличие ССЗ	С	10	1,04 (0,94–1,14)
	Без	7	1,00 (0,43–2,29)
<b>ИБС</b>			
Режим	Эстрогены	2	0,93 (0,81–1,07)
	Комбинированная МГТ	4	1,05 (0,96–1,15)
Длительность	< 5 лет	2	1,02 (0,80–1,30)
	≥ 5 лет	3	1,01 (0,93–1,10)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	3	0,94 (0,66–1,33)
	Поздно	4	1,00 (0,87–1,14)
Наличие ССЗ	С	4	1,01 (0,93–1,09)
	Без	1	1,12 (0,90–1,40)

**Примечание:** РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; МГТ — менопаузальная гормональная терапия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ВТЭ — венозные тромбозы; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

была значительно ниже для женщин, использующих дроспиренон в комбинации с эстрадиолом по сравнению с другими вариантами МГТ за счет его антиальдостеронового действия.

Высокий ССР у большинства женщин менопаузального возраста определяется не столько наличием кардиальной патологии, сколько стратификацией с учетом факторов ССР без атеросклеротических ССЗ, что часто с позиций терапевтов и кардиологов ограничивает возможность применения МГТ, несмотря на их коррекцию.

По данным российского наблюдательного исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний), в которое было включено 9737 женщин из 12 регионов Российской Федера-

ции, было выявлено, что среди участниц в возрасте 45–64 лет повышение артериального давления (АД) регистрировалось в 39,1–55,5%, гиперхолестеринемия — в 69,7–77,8%, курение — 12,0–5,9%, ожирение — в 40,9–52,1%, СД 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе — 4,4–10,6% случаев [38].

Есть данные, что ожирение у физически неактивных женщин в возрасте как младше 60 лет, так и старше 60 лет увеличивает риск смерти на 25% [39].

В описательном обзоре А. Э. Протасовой и соавторов (2019) было отмечено, что назначение МГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет и борьба с избыточной массой тела снижают общую смертность на 30–52% и способ-

**ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ  
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА, ДЛИТЕЛЬНОСТИ, ВРЕМЕНИ СТАРТА,  
ПУТИ ВВЕДЕНИЯ И НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
(МЕТААНАЛИЗ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

Событие	Подгруппа	Число исследований	ОР (95% ДИ)	P для неоднородности
<b>Общая смертность</b>				
Режим	Эстрогены	7	<b>0,85 (0,77–0,95)</b>	0,02
	Комбинированная МГТ	7	0,61 (0,34–1,09)	< 0,01
Длительность	< 5 лет	2	0,65 (0,25–1,64)	< 0,01
	≥ 5 лет	2	0,81 (0,50–1,30)	< 0,01
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	8	<b>0,68 (0,51–0,92)</b>	< 0,01
	Поздно	6	0,94 (0,73–1,21)	< 0,01
Путь введения	Пероральный	2	1,01 (0,94–1,08)	0,75
	Другой	3	0,83 (0,65–1,07)	0,14
Наличие ССЗ	С	3	1,26 (0,34–4,64)	< 0,01
	Без	12	0,89 (0,78–1,01)	< 0,01
Качество исследования	Хорошее	12	0,89 (0,78–1,01)	< 0,01
	Плохое	3	1,26 (0,34–4,64)	< 0,01
<b>Инсульт</b>				
Режим	Эстрогены	9	1,02 (0,90–1,16)	< 0,01
	Комбинированная МГТ	6	1,05 (0,81–1,35)	< 0,01
Длительность	< 5 лет	3	<b>1,11 (1,04–1,18)</b>	0,43
	≥ 5 лет	2	<b>1,22 (1,16–1,29)</b>	0,30
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	4	0,81 (0,62–1,06)	0,28
	Поздно	6	0,91 (0,69–1,19)	0,03
Путь введения	Пероральный	5	<b>1,24 (1,11–1,39)</b>	0,09
	Другой	5	<b>0,86 (0,77–0,96)</b>	0,91
Наличие ССЗ	С	3	1,19 (0,27–5,26)	< 0,01
	Без	10	1,00 (0,88–1,14)	< 0,01
Качество исследования	Хорошее	10	0,99 (0,87–1,14)	< 0,01
	Плохое	3	1,27 (0,40–4,02)	0,01

Продолжение таблицы 5

Событие	Подгруппа	Число исследований	ОР (95 % ДИ)	Р для неоднородности
<b>ВТЭ</b>				
Режим	Эстрогены	8	0,93 (0,79–1,08)	0,51
	Комбинированная МГТ	6	<b>2,21 (1,51–3,22)</b>	< 0,01
Длительность	< 5 лет	4	<b>1,23 (1,02–1,47)</b>	0,88
	≥ 5 лет	2	1,19 (0,95–1,51)	0,39
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	6	<b>1,55 (1,26–1,92)</b>	0,20
	Поздно	5	1,27 (0,87–1,86)	< 0,01
Путь введения	Пероральный	9	<b>1,41 (1,19–1,67)</b>	< 0,01
	Другой	7	0,81 (0,60–1,09)	< 0,01
Наличие ССЗ	С	0		
	Без	12	<b>1,32 (1,13–1,54)</b>	< 0,01
Качество исследования	Хорошее	10	<b>1,28 (1,08–1,51)</b>	< 0,01
	Плохое	2	<b>1,60 (1,15–2,22)</b>	0,35
<b>ИМ</b>				
Режим	Эстрогены	9	<b>0,85 (0,79–0,91)</b>	0,67
	Комбинированная МГТ	8	<b>0,77 (0,71–0,84)</b>	0,27
Длительность	< 5 лет	3	0,91 (0,73–1,12)	0,54
	≥ 5 лет	2	<b>0,51 (0,34–0,76)</b>	0,32
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	3	<b>0,78 (0,62–0,98)</b>	0,80
	Поздно	4	<b>0,79 (0,73–0,84)</b>	0,68
Путь введения	Пероральный	2	0,87 (0,57–1,32)	0,01
	Другой	3	<b>0,75 (0,60–0,93)</b>	0,45
Наличие ССЗ	С	1	<b>0,84 (0,72–0,98)</b>	
	Без	9	<b>0,79 (0,74–0,84)</b>	0,88
Качество исследования	Хорошее	7	<b>0,78 (0,73–0,84)</b>	0,78
	Плохое	3	<b>0,84 (0,74–0,95)</b>	0,89

**Примечание:** ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; МГТ — менопаузальная гормональная терапия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ВТЭ — венозные тромбозы; ИМ — инфаркт миокарда.

ствуют первичной профилактике ряда злокачественных опухолей, в том числе рака молочной железы, СД 2-го типа и ССЗ. В дополнение к назначению МГТ должны быть рекомендованы изменение образа жизни с целью контроля массы тела и повышения физической активности [40].

Действительно, у женщин менопаузального возраста с ожирением (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) возрастает риск рака эндометрия, молочных желез и яичников за счет увеличения продукции эстрогенов в жировой ткани, что активирует пролиферативные процессы [41].

В ряде рекомендаций отмечено, что ожирение не является противопоказанием для МГТ, но для защиты эндометрия следует использовать прогестерон или прогестаген [14–20]. Возможность добавить низкодозный трансдермальный эстрадиол следует рассматривать на индивидуальной основе, уравновешивая интенсивность симптомов с риском рака эндометрия.

Систематический обзор 13 наблюдательных исследований и РКИ, в котором приняли участие 191762 женщины, показал, что при наступлении ранней менопаузы (40–45 лет) риск развития СД 2-го типа увеличивается на 12 % (95 % ДИ 1,01–1,20), при наступлении преждевременной менопаузы (до 40 лет) — на 53 % (95 % ДИ 1,03–2,27) [42].

Инсулинорезистентность и СД 2-го типа в настоящее время у женщин в менопаузе рассматривается как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых событий и фатальных исходов, связанных с ними, даже более значимый, чем у мужчин того же возраста [43]. Это связано с тем, что у женщин в период менопаузы более выражено ожирение и более низкая физическая активность, чем у мужчин того же возраста.

Поскольку СД 2-го типа расценивается как фактор ССР, это ограничивает назначение МГТ у данной категории больных, несмотря на то, что имеются доказательства ее благоприятного влияния на течение СД 2-го типа. Так, в одном из метаанализов, в который были включены такие важные РКИ, как WHI, PEPI (Post-menopausal Estrogen/Progestin Interventions), HERS и другие, было показано, что у женщин с СД 2-го типа, получающих МГТ, резистентность к инсулину снижается на 36 % по данным динамики такого показателя, как индекс НОМА-IR [44]. Помимо контроля гликемии на фоне МГТ, отмечено также улучшение таких факторов ССР, как повышенное АД, дислипидемия, агрегация и адгезия форменных элементов крови.

В метаанализе 3 больших проспективных наблюдательных исследований, в который было включено 2917 женщин в постменопаузе с предиабетом и СД 2-го типа, выявлено, что применение МГТ в течение 15 лет наблюдения взаимосвязано со снижением ОР инсульта на 16 % (95 % ДИ 0,76–0,98), ИБС — на 15 % (95 % ДИ 0,74–0,98), атеросклеротических ССЗ — на 17 % (95 % ДИ 0,73–0,95) среди женщин европеоидной расы [45].

В международных и российских рекомендациях МГТ рекомендуется женщинам менопаузального возраста с СД 2-го типа или отягощенной наследственностью по СД в связи с тем, что такой метод лечения симптомов менопаузы тормозит развитие

или прогрессирование нарушений углеводного обмена [14–20].

Менопауза является самостоятельным фактором риска развития атерогенной дислипидемии, избыточного синтеза жирных кислот, провоспалительных цитокинов, запускающих механизмы атерогенеза [46].

МГТ не является противопоказанием при выявлении дислипидемии у женщин менопаузального возраста, даже при ее тяжелых наследственных формах [14–20].

В метаанализе G. Nie и соавторов (2022), в который было включено 73 РКИ, предложен выбор МГТ у женщин с дислипидемиями [47]. Было определено, что МГТ играет положительную роль в липидном профиле у женщин в постменопаузе, в то время как для женщин с гипертриглицеридемией низкие дозы или трансдермальные формы эстрогенов будут более безопасным выбором. Кроме того, применение комбинированной МГТ характеризовалось тем, что наличие прогестагена снижает эффективность эстрогена в коррекции липидных нарушений.

В описательном обзоре Н. М. Подзолковой и соавторов (2019) приводятся данные РКИ, которые доказывают высокую эффективность МГТ в профилактике появления атеросклероза у женщин, особенно в ранней постменопаузе [48].

В зависимости от ССР для достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности практически всегда необходимо соблюдение не только диетических рекомендаций, но и назначение статинов, обеспечивающих первичную профилактику ИБС, ИМ и инсульта, как было показано в наблюдательном исследовании M. G. Nanna и соавторов (2019) [49]. Исследователи продемонстрировали, что женщины значительно реже, чем мужчины, принимали статины, использовали более низкие дозы, прерывали лечение.

Ряд клиницистов высказывают опасения по поводу комбинированного применения МГТ и статинов у женщин в период менопаузы из-за риска побочных эффектов. Однако анализ большого регистра в Швеции, в который было включено 40958 женщин, принимающих статины, 2862 из которых получали МГТ, в течение 4 лет наблюдения показал, что комбинированное лечение МГТ и статинами снижает риск общей смерти на 47 % (95 % ДИ, 0,34–0,81), как в первичной, так и во вторичной профилактике, и не связано с риском любых сердечно-сосудистых событий [50].

Курение — еще один из важнейших факторов ССР у женщин. У пациенток с преждевременной менопаузой в сравнении с женщинами, не курящими в возрасте до 60 лет, курение увеличивает риск сердечно-

сосудистых событий на 88% (95% ДИ 1,62–2,20;  $p < 0,0001$ ), у женщин с ранней менопаузой — на 40% (95% ДИ 1,27–1,54;  $p < 0,0001$ ) [51]. Чем больше длительность курения, тем выше риск неблагоприятных событий у женщин в период менопаузы [52]. Несмотря на то, что в мире произошло значительное сокращение числа курящих, смертность от курения для обоих полов сблизились до уровня, который остается высоким [53]. Поэтому принципиально важной рекомендацией для женщин в период менопаузы, особенно получающей МГТ, является рекомендация прекращения курения, прежде всего, для снижения риска ССЗ и смертности. Следует отметить, что использование электронных сигарет не является решением проблемы борьбы с курением, так как их применение увеличивает риск ИМ на 79% (95% ДИ = 1,20–2,66;  $p = 0,004$ ) [54]. Одним из эффективных методов борьбы с курением у женщин в перименопаузе может быть выбран препарат варениклин, который является частичным агонистом  $\alpha 4\beta 2$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, стимулирующим высвобождение допамина. В сравнении с мужчинами в метаанализе 16 РКИ, в котором участвовало 6710 курильщиков, было показано, что варениклин на 46% более эффективен у женщин в конце лечения, и в течение 24 месяцев женщины отказывались от курения на 31% чаще в сравнении с мужчинами [55].

Менопауза взаимосвязана с риском развития и прогрессирования АГ у женщин, что, в свою очередь увеличивает частоту ССЗ в этот период жизни женщины [56]. Причем чем раньше наступает менопауза, тем выше риск развития как АГ, так и ИБС, инсульта и смертельных исходов.

По данным метаанализа 15 наблюдательных исследований, в который было включено 301438 женщин, при преждевременной менопаузе до 40 лет риск ССЗ увеличивался на 55% (95% ДИ 1,38–1,73;  $p < 0,0001$ ), при ранней менопаузе (40–44 года) — на 30% (95% ДИ 1,22–1,39;  $p < 0,0001$ ), при менопаузе в возрасте 45–49 лет — на 12% (95% ДИ 1,07–1,18;  $p < 0,0001$ ) в сравнении с пациентками, у которых менопауза наступила в возрасте 50–51 год [52]. Ранняя менопауза увеличивает риск развития АГ на 10% (95% ДИ 1,01–1,19;  $p = 0,03$ ), как показано в одном из последних систематических обзоров наблюдательных исследований [57].

АГ, как фактор ССР, не является противопоказанием к назначению МГТ, как представлено в международных и российских рекомендациях [14–20]. И. Е. Чазова и соавторы (2008) одними из первых в России подготовили консенсус по ведению женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе, в котором показали возможность применения дроспиренонсодержащей МГТ у женщин с АГ [58].

В одном из наблюдательных исследований было показано, что МГТ не только не влияет на уровень АД, но даже может снизить риск развития АГ ( $OR = 0,59$ ; 95% ДИ: 0,41–0,85) по сравнению с теми, кто никогда ее не использовал [59]. Следует учесть, что в представленном исследовании в большинстве случаев МГТ была начата в возрасте 59 лет или раньше, в течение 10 лет после наступления менопаузы, и ее использование длилось до пяти лет.

Среди патогенетических механизмов развития АГ и ССЗ в период менопаузы, связанных с дефицитом эстрогенов и относительным увеличением андрогенных эффектов, большое значение имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [60].

В связи с этим среди препаратов прогестагенов при использовании комбинированной МГТ для женщин с АГ большое значение имеет применение дроспиренона, который является производным от спиронолактона, подавляет выработку альдостерона [61]. Препарат, используемый в сверхнизких дозах, не является калийсберегающим диуретиком, представляет собой нейромодулятор в отношении РААС и обладает собственным антигипертензивным эффектом. Так, в РКИ, в котором участвовало 1147 женщин, комбинированная терапия эстрадиолом и дроспиреноном при исходно повышенном АД ( $\geq 140$  и/или  $\geq 90$  мм рт. ст.) в сравнении с монотерапией эстрадиолом обеспечила через 28 недель лечения снижение систолического АД в среднем на 11 мм рт. ст., диастолического АД — на 9,4 мм рт. ст. [62]. При этом у женщин с низким и нормальным АД дроспиренон не вызывал эпизодов гипотензии и негативных гемодинамических реакций.

Кокрейновский метаанализ 5 РКИ показал, что применение дроспиренона в комбинации с эстрадиолом у 1121 женщины с АГ в период менопаузы обеспечивает статистически значимое снижение как офисного, так и среднесуточного АД без увеличения риска гиперкалиемии [63]. Частота побочных эффектов при использовании дроспиренона в комбинации с эстрадиолом была низкой и сопоставимой с плацебо.

Хорошо известно, что АГ взаимосвязана с поражением органов-мишеней. Поэтому вызывает большой интерес, как МГТ может влиять на риск развития и прогрессирования гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), хронической болезни почек (ХБП), когнитивных нарушений и деменции, увеличения артериальной жесткости и развития атеросклероза [64–75].

По данным наблюдательного исследования С. Jianshu и соавторов (2021), частота ГЛЖ увеличивается у женщин в перименопаузе и достигает

45,5%, как за счет снижения 17-β эстрадиола, так и за счет увеличения индекса свободных андрогенов и глобулина, связывающего половые гормоны [64]. В одном из последних обзоров собрано крайне ограниченное количество данных, посвященных протективному действию 17-β эстрадиола и его рецепторов в отношении регресса ГЛЖ [65]. Предполагается, что 17-β эстрадиол и его агонисты модулируют экспрессию белка ситруина 1, который способен подавлять воспаление, апоптоз, реакции на окислительный стресс и ГЛЖ. Клинических данных о влиянии прогестагенов или комбинированной МГТ на регресс ГЛЖ у женщин с АГ в менопаузе не было найдено.

Известно, что у женщин в менопаузе артериальная жесткость, как показатель субклинического атеросклероза, увеличивается, особенно при наличии АГ. Так, по данным обсервационного исследования, в который было включено 336 женщин в дебюте менопаузы и длительностью  $2,3 \pm 0,5$  года наблюдения, было определено, что ежегодное процентное изменение (95% ДИ) скорости пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте, как валидизированного показателя артериальной жесткости, увеличивалось на 7,5% (от 4,1% до 11,1%) в течение первого года менопаузы и было значительно больше, чем в период пременопаузы [66]. Увеличение артериальной жесткости у женщин в менопаузе является прогностически неблагоприятным. Так, по данным ретроспективного наблюдательного исследования, в которое было включено 2917 женщин в менопаузе (возраст > 55 лет) без явных ССЗ, было выявлено, что при увеличении скорости пульсовой волны в плече-лодыжечном сегменте на каждые 100 см/с ОР сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, инсульта и коронарной реваскуляризации увеличивался на 15% (95% ДИ 1,08–1,22;  $P < 0,001$ ) [67].

В работе И. А. Салова и соавторов (2018) было показано, что раннее и длительное применение дроспиренонсодержащей МГТ у женщин менопаузального периода оказывает более выраженное положительное влияние на жесткость сосудистой стенки [68].

Вопрос о влиянии МГТ на артериальное remodelирование у женщин с АГ в менопаузе носит дискуссионный характер.

В РКИ KEEPS (Kronar Early Estrogen Prevention Study) изучалось влияние пероральных лошадиных эстрогенов в дозе 0,45 мг в день в сравнении с трансдермальным 17-β эстрадиолом в дозе 50 мкг в день и плацебо на прогрессирование коронарной кальцификации как показателя субклинического атеросклероза, среди 727 женщин с ранней менопаузой в течение 48 месяцев [69]. Авторы сделали вывод,

что у женщин с ранней менопаузой трансдермальный 17-β эстрадиол может увеличить прогрессирование коронарной кальцификации в сравнении с пероральными лошадиными эстрогенами и плацебо.

В другом РКИ была оценена эффективность как монотерапии эстрогенами (пероральный микронизированный 17-β эстрадиол 1 мг/сут) при гистерэктоми, так и комбинированной МГТ (4% вагинальный микронизированный гель прогестерона 45 мг/день в течение 10 дней каждый месяц дополнительно к режиму эстрадиола) в отношении торможения прогрессирования субклинического атеросклероза общей сонной артерии по данным трехмерного дуплексного сканирования среди 643 женщин в зависимости от длительности МГТ [70]. Исследователи показали, что МГТ, в первую очередь с пероральным эстрадиолом, принимаемая в течение 6 лет после менопаузы, уменьшала атерогенное прогрессирование морфологических показателей, отражающих структуру артериальной стенки, у здоровых женщин в постменопаузе.

Следовательно, влияние МГТ на риск развития и прогрессирование атеросклеротического процесса зависит от режима, структуры и длительности лечения, что требует дальнейшего изучения.

В РКИ WHI было продемонстрировано, что ХБП регистрировалась у 5,6% женщин в менопаузе [71]. Женщины в менопаузе с ХБП были старше, имели более высокую частоту АГ, СД, гиперлипидемии, ожирения, гиподинамии и ССЗ, реже использовали МГТ, чем пациентки без ХБП. Наличие ХБП у женщин в менопаузе увеличивало риск общей смерти на 74%, ИБС на 60%, цереброваскулярных событий на 52%.

Несколько исследований продемонстрировали нефропротекторное действие эстрогена. В одном из последних регистров в Корее, в который было включено 1460311 женщин с различной длительностью применения МГТ, а также без ее использования, было найдено, что у 4905 участниц в течение 9 лет наблюдения развилась терминальная стадия ХБП [72]. При этом было обнаружено, что участниц, принимающих МГТ, ОР терминальной ХБП был ниже на 30% независимо от длительности ее приема. Авторы регистра даже сделали вывод о возможности применения МГТ у женщин в период менопаузы с позиций профилактики прогрессирования ХБП.

Ранние когнитивные нарушения и деменция — это еще один показатель поражения органов-мишеней при АГ у женщин в период менопаузы. В большом южнокорейском регистре среди 209588 женщин в возрасте 40 лет и старше в течение 7,72 года наблюдения сосудистая деменция была зарегистрирована у 1,44%, болезнь Альцгеймера — у 11,24% больных

[73]. В согласительном документе Северо-Американского общества по менопаузе, опубликованном в июле 2022 года, подчеркивается, что для женщин, которые начинают МГТ более чем через 10 лет после наступления менопаузы или в возрасте старше 60 лет, соотношение пользы и риска представляется менее благоприятным из-за более высоких абсолютных рисков не только ИБС, инсульта, ВТЭ, но и деменции [74]. С другой стороны, МГТ в течение менее 2 лет после менопаузы ассоциирована со снижением ОР развития болезни Альцгеймера на 16% (95% ДИ, 0,79–0,89), в течение 2–5 лет — на 20% (95% ДИ, 0,74–0,88), в течение 5 и более лет — на 22% (95% ДИ, 0,71–0,85); сосудистой деменции на 18% (95% ДИ, 0,71–0,96), 19% (95% ДИ, 0,64–1,02) и 39% (95% ДИ, 0,47–0,79) соответственно, как определено в одном из проспективных наблюдательных исследований [75]. Но ряд исследователей считают, что при назначении МГТ для улучшения когнитивных функций требуется особая осторожность для носителей аллеля апополипротеина E ε4 [74].

#### **Возможности применения менопаузальной гормональной терапии у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Одним из самых дискуссионных вопросов, касающихся назначения МГТ женщинам высокого ССР, является возможность ее использования при наличии ССЗ, таких как ИБС, перенесенный ИМ или инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и других, которые нередко рассматриваются как противопоказание к назначению МГТ, особенно среди кардиологов и терапевтов.

С одной стороны, в российских рекомендациях абсолютными противопоказаниями для назначения МГТ являются только острые венозные тромбозы и тромбоемболии, но в инструкции к некоторым препаратам МГТ в противопоказаниях или в разделе «с осторожностью» указано, например, «высокий риск венозных или артериальных тромбозов» [18–20, 76, 77].

Аргументами возможности применения МГТ независимо от ее режима и состава препаратов у женщин с ССЗ стали результаты большого Кокрейновского метаанализа 22 плацебо-контролируемых РКИ длительностью не менее 1 года, в который было включено 43637 женщин, часть из которых уже имели в анамнезе ИБС, тромбоемболические события или инсульт [78]. Авторы показали, что МГТ независимо от ее режима и состава препаратов у больных с ССЗ в анамнезе не увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смерти, смерти от ИБС, ИМ, транзиторной ишемической атаки, инсульта, в том числе повторного, и даже не было найдено увели-

чение риска тромбоза глубоких вен голени и ТЭЛА, что, вероятно, связано с приемом большими препаратами для лечения ССЗ.

Долгое время оставался дискуссионным вопрос о возможности применения МГТ у женщин с ХСН, которая рассматривается в настоящее время как одна из главных причин смертельных исходов в популяции [79].

После очередного субанализа РКИ WHI ответ на этот вопрос был получен [80]. Оказалось, что МГТ (лошадиные конъюгированные эстрогены и мидроксипрогестерона ацетат) в сравнении с плацебо не увеличивает риск первой госпитализации из-за ХСН у всех женщин, в том числе с исходной недостаточностью кровообращения независимо от фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии.

Наступление менопаузы ассоциировано с риском развития фибрилляции предсердий (ФП). Так, в наблюдательном исследовании (n = 4638299) длительностью 6,3 года частота развития ФП составила 2,5% среди женщин в возрасте 45 лет и старше [81]. При развитии менопаузы в возрасте младше 45 лет риск ФП увеличивался на 8%, при длительности МГТ 2 года и больше — на 3%.

По данным когортного наблюдательного ретроспективного исследования J. Lee и соавторов (2021), была определена взаимосвязь МГТ с риском развития ФП у женщин в возрасте 45–60 лет без ССЗ в анамнезе [82]. При проведении многофакторного анализа ОР риск развития ФП был значительно выше среди женщин, принимающих в настоящее время МГТ (p < 0,001), и ниже среди тех, кто принимал ее в прошлом (p = 0,069). Применение комбинированной МГТ в прошлом обеспечило снижение ОР ФП (p = 0,027). Степень риска ФП варьировала в зависимости от конкретного типа совместного приема эстрогена и прогестагена.

Таким образом, МГТ не рекомендуется для снижения риска смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий, но и не увеличивает риск общей, сердечно-сосудистой смертности, ИБС и ИМ, как при первичной, так и при вторичной профилактике по данным метаанализов РКИ и наблюдательных исследований.

Величина и тип рисков, связанных с МГТ, включая инсульт и ВТЭ, встречаются редко (< 10 случаев на 10000 женщин), не являются уникальными для МГТ и сопоставимы с другими лекарственными препаратами.

Накопленные данные РКИ и наблюдательных исследований указывают на то, что кардиоваскулярные эффекты МГТ в период менопаузы определяются временем ее начала в соответствии с воз-

растом и временем после менопаузы, режимом, дозами, методом ведения, выбором прогестагенов, продолжительностью лечения, структурой и представительством факторов ССР, состоянием органов-мишеней и наличием ССЗ.

Поэтому стратегии применения МГТ должны быть персонализированными, принятие клинических решений о применении данного лечения в условиях высокого ССР должно осуществляться мультидисциплинарной командой, что позволит исключить как немотивированные запреты, так и назначения при наличии противопоказаний.

Следовательно, необходимо выделить три основных показания, когда при принятии решения о назначении МГТ гинекологу следует направить пациентку к кардиологу или терапевту для исключения противопоказаний:

1. При наличии у женщины факторов ССР (дислипидемия, гипергликемия, курение, ожирение, повышение АД) и поражения органов-мишеней (ГЛЖ, ХБП, атеросклероз периферических артерий), которые требуют коррекции;

2. При отсутствии контроля факторов ССР и прогрессировании поражения органов-мишеней, рекомендации по коррекции которых больной уже были даны, но она к ним не привержена или интенсивность вмешательства недостаточна;

3. При наличии ССЗ (ИБС, перенесенный ИМ, артериальные тромбозы, ФП, ХСН), которые нередко требуют дополнительных лечебных воздействий с целью снижения риска неблагоприятного прогноза, связанного с этими заболеваниями, а не МГТ.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

- Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003731. doi:10.1371/journal.pmed.1003731
- Hirsch H, Manson JE. Menopausal symptom management in women with cardiovascular disease or vascular risk factors. *Maturitas.* 2022;161:1–6. doi:10.1016/j.maturitas.2022.01.016
- Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. Под ред. В. Н. Серова, С. В. Юрениной. *Акушерство и гинекология.* 2021;3:210–21. doi:10.18565/aig.2021.3.210-221 [Algorithms for the use of menopausal hormone therapy in women during peri- and postmenopausal women. Joint position of experts of ROAG, RAM, AGE, RAOP. Ed. by V. N. Serov, S. V. Yureneva. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;3:210–221. doi:10.18565/aig.2021.3.210-221. In Russian].
- Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G,

- Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015;385(9980):1835–1842. doi:10.1016/S0140-6736(14)61687-1
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159–1168. doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *J Am Med Assoc.* 1998;280(7):605–613. doi:10.1001/jama.280.7.605
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(8):522–529. doi:10.1056/NEJM200008243430801
- Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost.* 2000;84(6):961–967.
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Br Med J.* 2007;335(7613):239. doi:10.1136/bmj.39266.425069.AD
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2002;288(3):321–333. doi:10.1001/jama.288.3.321
- Anderson GL, Kooperberg C, Geller N, Rossouw JE, Pettinger M, Prentice RL. Monitoring and reporting of the Women's Health Initiative randomized hormone therapy trials. *Clin Trials.* 2007;4(3):207–217. doi:10.1177/1740774507079252
- Burger HG, MacLennan AH, Huang KE, Castelo-Branco C. Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's health. *Climacteric.* 2012;15(3):281–287. doi:10.3109/13697137.2012.655564
- Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *J Am Med Assoc.* 2017;318(10):927–938. doi:10.1001/jama.2017.11217
- Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150. doi:10.3109/13697137.2015.1129166
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728–753. doi:10.1097/GME.0000000000000921
- Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause-2017 update. *Endocr Pract.* 2017;23(7):869–880. doi:10.4158/EP171828.PS
- Lumsden MA, Davies M, Sarri G; Guideline Development Group for Menopause: Diagnosis and Management (NICE Clinical Guideline No. 23). Diagnosis and management of menopause: the National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1205–1206. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2761.7-10



18. [Электронный ресурс]. URL: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-ughenschiny-kr-2021.pdf>
19. [Электронный ресурс]. URL: [https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4452/metodicheskierekomendatsii\\_pszh.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4452/metodicheskierekomendatsii_pszh.pdf)
20. [Электронный ресурс]. URL: [http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/менопаузальная\\_гормонотерапия\\_и\\_сохранение\\_здоровья\\_женщин\\_в\\_зрелом\\_возрасте.pdf](http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/менопаузальная_гормонотерапия_и_сохранение_здоровья_женщин_в_зрелом_возрасте.pdf)
21. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD et al.; American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506–e532. doi:10.1161/CIR.0000000000000912
22. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967–984. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(25):2372.
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207–274. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037
24. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5
25. Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, Choi J, Park J, Baek C et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020;10(1):20631. doi:10.1038/s41598-020-77534-9
26. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016;254:282–290. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005
27. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the timing hypothesis of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:123–131. doi:10.1016/j.ijcha.2019.01.001
28. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):257–271. doi:10.1093/humupd/dmy039
29. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD002229. doi:10.1002/14651858.CD002229.pub4
30. Mueck AO. Klinische beurteilung der gestagene in der menopausalen hormontherapie (MHT) [Clinical evaluation of progestogens used in Menopausal Hormone Therapy (MHT)]. *Ther Umsch*. 2021;78(8):447–455. [German] doi:10.1024/0040-5930/a001296
31. Stevenson JC, Rozenberg S, Maffei S, Egarter C, Stute P, Römer T. Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference. *Drugs Context*. 2020;9:2020–10–1. doi:10.7573/dic.2020-10-1
32. Ott J, Egarter C, Aguilera A. Dydrogesterone after 60 years: a glance at the safety profile. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(4):279–287. doi:10.1080/09513590.2021.2016692
33. Kaemmler LM, Stadler A, Janka H, von Wolff M, Stute P. The impact of micronized progesterone on cardiovascular events — a systematic review. *Climacteric*. 2022;25(4):327–336. doi:10.1080/13697137.2021.2022644
34. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009;12(5):445–453. doi:10.1080/13697130902780853
35. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *Br Med J*. 2019;364: k4810. doi:10.1136/bmj.k4810. Erratum in: *Br Med J*. 2019;364: 1162.
36. Muhn P, Fuhrmann U, Fritze-meier KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antiminerlocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;761:311–335. doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb31386.x
37. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349–356. doi:10.1080/13697137.2016.1183624
38. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Девев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;14(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GB, Gagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;14(4):4–14. In Russian].
39. Min C, Yoo DM, Wee JH, Lee HJ, Byun SH, Choi HG. Mortality and cause of death in physical activity and insufficient physical activity participants: a longitudinal follow-up study using a national health screening cohort. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1469. doi:10.1186/s12889-020-09564-x
40. Протасова А. Э., Юренива С. В., Байрамова Н. Н., Комедина В. И. Менопауза, ожирение и коморбидность: возможности менопаузальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:43–48. doi:10.18565/aig.2019.5.43-48. [Protasova AE, Yureneva SV, Bayramova NN, Kom Medina VI. Menopause, obesity and comorbidity: possibilities of menopausal hormone therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;5:43–48. doi:10.18565/aig.2019.5.43-48. In Russian].
41. Bulun SE, Chen D, Lu M, Zhao H, Cheng Y, Demura M et al. Aromatase excess in cancers of breast, endometrium and ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;106(1–5):81–96. doi:10.1016/j.jsmb.2007.05.027
42. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):41–50. doi:10.1530/EJE-18-0602.
43. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Abrahamian H, Weitgasser R, Fasching P, Hoppichler F et al. Geschlechtsspezifische Aspekte bei prädiabetes und diabetes mellitus — klinische Empfehlungen (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):221–228. doi:10.1007/s00508-018-1421-1 [Kautzky-Willer A, Harreiter J, Abrahamian H, Weitgasser R, Fasching P, Hoppichler F et al. Sex and gender-specific aspects

- in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):221–228. doi:10.1007/s00508-018-1421-1. German].
44. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(5):538–554. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
45. Yoshida Y, Chen Z, Baudier RL, Krousel-Wood M, Anderson AH, Fonseca VA et al. Menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular events in women with prediabetes or type 2 diabetes: A pooled analysis of 2917 postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2022;344:13–19. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.01.016
46. Ko SH, Kim HS. Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients.* 2020;12(1):202. doi:10.3390/nu12010202
47. Nie G, Yang X, Wang Y, Liang W, Li X, Luo Q et al. The Effects of Menopause Hormone Therapy on Lipid Profile in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:850815. doi:10.3389/fphar.2022.850815
48. Подзолкова Н. М., Подзолков В. И., Тарзиманова А. И. Менопаузальная гормональная терапия в профилактике нарушений липидного обмена. *Consilium Medicum.* 2019;21(6):81–85. doi:10.26442/20751753.2019.6.190557 [Podzolkova NM, Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Menopausal hormone therapy in the prevention of lipid metabolism disorders. *Consilium Medicum.* 2019;21(6):81–85. doi:10.26442/20751753.2019.6.190557. In Russian].
49. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(8):e005562. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005562
50. Berglind IA, Andersen M, Citarella A, Linder M, Sundström A, Kieler H. Hormone therapy and risk of cardiovascular outcomes and mortality in women treated with statins. *Menopause.* 2015;22(4):369–376. doi:10.1097/GME.0000000000000345
51. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health.* 2019;4(11): e553–e564. doi:10.1016/S2468-2667(19)30155-0
52. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC et al. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med.* 2018;15(11):e1002704. doi:10.1371/journal.pmed.1002704
53. Wensink M, Alvarez JA, Rizzi S, Janssen F, Lindahl-Jacobsen R. Progression of the smoking epidemic in high-income regions and its effects on male-female survival differences: a cohort-by-age analysis of 17 countries. *BMC Public Health.* 2020;20(1):39. doi:10.1186/s12889-020-8148-4
54. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *Am J Prev Med.* 2019;57(4):579–584. doi:10.1016/j.amepre.2018.05.004
55. McKee SA, Smith PH, Kaufman M, Mazure CM, Weinberger AH. Sex differences in varenicline efficacy for smoking cessation: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2016;18(5):1002–1011. doi:10.1093/ntr/ntv207
56. Jackson EA, El Khoudary SR, Crawford SL, Matthews K, Joffe H, Chae C et al. Hot flash frequency and blood pressure: data from the study of women's health across the nation. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(12):1204–1209. doi:10.1089/jwh.2015.5670
57. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, Konstantis G, Mastrogiannis K, Bosdou JK et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2020;135:74–79. doi:10.1016/j.maturitas.2020.03.006
58. Чазова И. Е., Сметник В. П., Балан В. Е., Зайдиева Я. З., Майчук Е. Ю., Мычка В. Б. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Системные гипертензии. 2008;5(3):26–39. doi:10.26442/SG28819 [Chazova IE, Smetnik VP, Balan VE, Zaydieva YZ, Maychuk EY, Mychka VB et al. Management of women with cardiovascular risk in peri- and postmenopausal women: consensus of Russian cardiologists and gynecologists. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2008;5(3):26–39. doi:10.26442/SG28819. In Russian].
59. Ferreira-Campos L, Gabrielli L, Almeida MDCC, Aquino EML, Matos SMA, Griep RH et al. Hormone therapy and hypertension in postmenopausal women: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(5):905–913. doi:10.36660/abc.20210218
60. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, Cooper-DeHoff RM, Ferdinand KC, Fleg JL et al. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1797–1813. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.033
61. Carranza-Lira S. Safety, efficacy and patient acceptability of drospirenone and estradiol in the treatment of menopausal vasomotor symptoms: a review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:59–62. doi:10.2147/cia.s4117
62. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause.* 2005;12(6):716–727. doi:10.1097/01.gme.0000177318.24005.b1
63. Zhao X, Zhang XF, Zhao Y, Lin X, Li NY, Paudel G et al. Effect of combined drospirenone with estradiol for hypertensive postmenopausal women: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(9):685–689. doi:10.1080/09513590.2016.1183629
64. Jianshu C, Qiongying W, Ying P, Ningyin L, Junchen H, Jing Y. Association of free androgen index and sex hormone-binding globulin and left ventricular hypertrophy in postmenopausal hypertensive women. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(7):1413–1419. doi:10.1111/jch.14301
65. Hajjalizadeh Z, Khaksari M. The protective effects of 17-β estradiol and SIRT1 against cardiac hypertrophy: a review. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):725–738. doi:10.1007/s10741-021-10171-0
66. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Janssen I et al. Arterial stiffness accelerates within 1 year of the final menstrual period: The SWAN Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(4):1001–1008. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313622
67. Kim M, Kim HL, Cho Y, Lim WH, Seo JB, Kim SH et al. Prognostic value of arterial stiffness in menopausal women. *Menopause.* 2022;29(5):573–579. doi:10.1097/GME.0000000000001948
68. Салов И. А., Толстов С. Н., Карагезян К. М., Ребров А. П. Изменение показателей артериальной ригидности при различных режимах менопаузальной гормональной терапии. Вопрос гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(3):25–32. doi:10.20953/1726-1678-2018-3-25-32 [Salov IA, Tolstov SN, Karagezyan KM, Rebrov AP. Changes in arterial rigidity in various modes of menopausal hormone therapy. *Issue of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2018;17(3):25–32. doi:10.20953/1726-1678-2018-3-25-32. In Russian].
69. El Khoudary SR, Zhao Q, Venugopal V, Manson JE, Brooks MM, Santoro N et al. Effects of hormone therapy on heart

fat and coronary artery calcification progression: secondary analysis from the KEEPS trial. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(15): e012763. doi:10.1161/JAHA.119.012763

70. Karim R, Xu W, Kono N, Sriprasert I, Li Y, Yan M et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas.* 2022;162:15–22. doi:10.1016/j.maturitas.2022.02.007

71. Cheung KL, Stefanick ML, Allison MA, LeBlanc ES, Vitolins MZ, Shara N et al. Menopausal symptoms in women with chronic kidney disease. *Menopause.* 2015;22(9):1006–1011. doi:10.1097/GME.0000000000000416

72. Ahn SY, Choi YJ, Kim J, Ko GJ, Kwon YJ, Han K. The beneficial effects of menopausal hormone therapy on renal survival in postmenopausal Korean women from a nationwide health survey. *Sci Rep.* 2021;11(1):15418. doi:10.1038/s41598-021-93847-9

73. Kim H, Yoo J, Han K, Lee DY, Fava M, Mischoulon D et al. Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):83. doi:10.1186/s13195-022-01026-3

74. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022;29(7):767–794. doi:10.1097/GME.0000000000002028

75. Koire A, Joffe H, Buckley R. Menopausal hormone therapy and the mind: the role of hormone replacement in the prevention and treatment of cognitive decline, dementia, and cognitive dysfunction of depression. *Harv Rev Psychiatry.* 2022;30(4):215–225. doi:10.1097/HRP.0000000000000339

76. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/anzelik-25548>

77. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/femoston-8927>

78. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1): CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5

79. Abraham WT, Psotka MA, Fiuzat M, Filippatos G, Lindenfeld J, Mehran R et al. Standardized definitions for evaluation of heart failure therapies: scientific expert panel from the Heart Failure collaborative and Academic Research Consortium (HF-ARC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2175–2186. doi:10.1002/ejhf.2018

80. Liu L, Klein L, Eaton C, Panjrath G, Martin LW, Chae CU et al. Menopausal Hormone therapy and risks of first hospitalized heart failure and its subtypes during the intervention and extended postintervention follow-up of the women's health initiative randomized trials. *J Card Fail.* 2019;S 1071–9164(19)30690–6. doi:10.1016/j.cardfail.2019.09.006

81. Yang S, Kwak S, Kwon S, Lee HJ, Lee H, Park JB et al. Association of total reproductive years with incident atrial fibrillation, and subsequent ischemic stroke in women with natural menopause. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(11): e007428. doi:10.1161/CIRCEP.119.007428

82. Lee J, Kim Y, Park H, Kim C, Cho S, Kim J. Clinical impact of hormone replacement therapy on atrial fibrillation in postmenopausal women: a Nationwide Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10(23):5497. doi:10.3390/jcm10235497

### Информация об авторах

Миронова Снежана Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера, ORCID: 0000–0002–1788–4282, e-mail: sv.mironova.2017@yandex.ru;

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера, ORCID: 0000–0001–7003–5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru.

### Author information

Snezhana V. Mironova, MD, PhD, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, ORCID: 0000–0002–1788–4282, e-mail: sv.mironova.2017@yandex.ru;

Natalya A. Koziołova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, ORCID: 0000–0001–7003–5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru.