

# Концепция возраста при гормональной терапии в профилактике коронарных заболеваний сердца: прошлое, настоящее и будущие перспективы

H.N. Hodis<sup>1</sup>, P. Collins<sup>2</sup>, W.J. Mack<sup>3</sup> and L. Lind Schierbeck<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Atherosclerosis Research Unit, Departments of Medicine and Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, USA;

<sup>2</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College London and Royal Brompton Hospital, London, UK

<sup>3</sup>Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA

<sup>4</sup>Department of Endocrinology, Hvidovre Hospital and University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

*CLIMACTERIC 2012;15:217–228. Адаптировано – С.А. Шурняк*

В последние десять лет произошли два информационных события, касающиеся вопроса первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) для сохранения здоровья женщины. Первое касалось проблемы заместительной гормональной терапии (ЗГТ), где оценка данных прошла полный круг от предполагаемого вреда до наблюдений, согласно которым ЗГТ при начале в непосредственной близости от возраста менопаузы значительно снижает риск ИБС и общей смертности. Другое касается оценки эффективности первичной профилактики ИБС путем гипохлипидемической терапии и терапии аспирином, поскольку не было окончательно доказано значительное снижение частоты ИБС и, что более важно, отсутствовали доказательства, что данная терапия уменьшает общую смертность у женщин.

Накопленные данные подтверждают наличие «окна возможности» для максимального снижения частоты ИБС и общей смертности и минимизации рисков при инициировании ЗГТ до 60 лет и/или в течение первых 10 лет менопаузы и длительности ее в течение 6 и более лет. Отмечается значительное улучшение качества жизни за 5–30-летний период у женщин, начавших получать ЗГТ в период непосредственной близости от менопаузы, что дает возможность рассматривать ЗГТ как весьма эффективную экономическую стратегию для повышения качества жизни женщины. Хотя первичная профилактика негормональными препаратами и ЗГТ имеют различия в эффективности, уменьшение частоты ИБС и общей смертности, особенно у женщин в постменопаузе, величина и риски, связанных с ЗГТ, аналогичны тем, которые связаны с применением других препаратов, обычно используемых в гинекологической практике. Накопленные данные подчеркивают важность изучения кардиопротекторной гипотезы ЗГТ у женщин.

**Ключевые слова:** концепция «окна терапевтических возможностей», гормональная терапия, эстрогены, менопауза, ишемическая болезнь сердца, рандомизированные контролируемые исследования, смертность, мета-анализ.

В области общественного здравоохранения существует очень мало потенциальных методов профилактики с такими согласованными данными относительно снижения частоты ИБС и общей смертности, как заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в постменопаузе. Оценка данных исследования Women's Health Initiative (WHI) за последние 10 лет прошла путь от констатации предполагаемого вреда до наблюдений, согласно которым ЗГТ в постменопаузе снижает риск развития ИБС и общую смертность у женщин с недавно наступившей менопаузой. В то же время рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не смогли

убедительно доказать, что использование гипохлипидемической терапии и прием аспирина с целью первичной профилактики статистически значимо снижают риск ИБС и общую смертность у женщин. С другой стороны, РКИ, наблюдательные исследования и мета-анализы последовательно подтверждают эффективность первичной профилактики ИБС и снижение общей смертности у женщин, которые начали получать ЗГТ в период непосредственной близости от возраста менопаузы. Совокупность данных свидетельствует, что «окно возможностей» для снижения риска ИБС и общей смертности – это начало ЗГТ до 60 лет и / или в течение первых 10 лет менопаузы.

Применение ЗГТ в течение 5–30 лет в постменопаузе женщинами, которые начали ее применять после пятидесяти лет, улучшает качество жизни с поправкой на годы (QALYs) на 1,5 QALYs и экономически эффективно на уровне 2438 долларов в течение года. Кроме того, полученные результаты РКИ показывают согласованные между собой данные наблюдений – женщины в постменопаузе, использующие ЗГТ в течение длительного времени, имеют более низкие показатели ИБС и общей смертности, чем те, которые не используют ЗГТ. Исследование WHI внесло свой вклад в эту базу знаний. При этом мы предоставляем историческую перспективу отчетности о результатах WHI наряду с другими исследованиями и согласованность этих данных с данными наблюдений, которые показывают, что ИБС и общая смертность снижаются у женщин, которые начинают прием ЗГТ в период непосредственной близости от менопаузы.

## Исследования, проводимые до WHI

За последние пять десятилетий примерно 40 наблюдательных исследований (в том числе наблюдения WHI) неизменно свидетельствовали, что ЗГТ связана с 30–50% снижением ИБС и общей смертности у женщин в постменопаузе [1–10]. Результаты Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) – первого крупного РКИ по ЗГТ и ИБС (с включением женщин с уже существующей ИБС) были нулевыми для препаратов, содержащих конъюгированные лошадиные эстрогены (КЛЭ) в комплексе с медроксипрогестерона ацетатом (МПА) при ежедневном приеме по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,99, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,80–1,22) [11].

Результаты исследования Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) согласовывались с результатами HERS и не показали снижения прогресса коронарного атеросклероза при приеме как одного КЛЭ, так и КЛЭ + МПА [12].

С другой стороны, исследование Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT) показало сниже-

ние прогресса при субклинических формах атеросклероза у здоровых женщин в постменопаузе, которые принимали только эстрогены перорально, по сравнению с плацебо [13]. Поскольку рандомизированные женщины в EPAT были моложе, чем участники HERS и ERA, и время от начала менопаузы до рандомизации было на 10 лет меньше, чем в EPAT, расхождение в результатах между EPAT, observationalными исследованиями, HERS и ERA послужило обоснованием гипотезы, согласно которой желаемые результаты зависят от сроков начала ЗГТ, особенно для профилактики прогрессирования атеросклероза с началом менопаузы как ключа к предотвращению ИБС [13]. Эта гипотеза была подкреплена исследованием Women's Estrogen-progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELL – HART) и исследованиями на животных и позже была названа «теорией времени» или «окна терапевтических возможностей» для снижения частоты ИБС с помощью ЗГТ у женщин в постменопаузе [14]. Большое количество накопленных за последние 10 лет данных, в том числе и данные WHI, подтверждают верность гипотезы времени [15].

### Данные исследования WHI

За последние десять лет данные WHI, относящиеся к профилактике ИБС (включая их интерпретацию), изменились не менее трех раз. В июле 2002 года исследователи WHI заявили [17] о неблагоприятных эффектах применения эстрогенов в сочетании с прогестинном для всех женщин, независимо от возраста, этнической принадлежности или анамнеза. В 2007 году исследователи WHI сообщили [18], что у женщин, которые начали ЗГТ ближе к началу менопаузы, снизился риск ИБС по сравнению с увеличением риска ИБС среди женщин, начавших ЗГТ в более отдаленный от начала менопаузы период. В первой публикации результатов WHI (июль 2002 года) сообщалось о значительном увеличении риска ИБС для КЛЭ + МПА с номинальной статистикой (ОР 1,29, 95% ДИ 1,02–1,63), но не с скорректированной статистикой (ОР 1,29, 95% ДИ 0,85–1,97), без поправки на многократность тестирования во времени и по категориям исходов исследования [19]. Авторы сообщили об отсутствии взаимосвязи влияния КЛЭ + МПА на течение ИБС с возрастом. Эти первичные результаты были опубликованы до окончательного сбора данных и финального анализа исходов по профилактике ИБС. В августе 2003 года были опубликованы финальные результаты WHI по КЛЭ + МПА: относительный риск снизился, а номинальный ДИ теперь составил 1,0 (ОР 1,24, 95% ДИ 1,00–1,54) и после значительного увеличения случаев ИБС в общей когорте в течение первого года после рандомизации (неизвестно, было ли это связано с возрастом или с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями) наблюдалась статистически значимая [20] тенденция к снижению риска развития ИБС на фоне длительного приема ЗГТ. Хотя данные показали 11% снижение риска развития ИБС у женщин, рандомизированных в течение первых 10 лет менопаузы, и о тенденции к увеличению риска при большем временном интервале, взаимоотношение между лечением и временем после менопаузы не было статистически значительным [20]. Однако в повторном анализе данных с использованием  $p$  для анализа тенденций, отмечена статистически значимая тенденция влияния ЗГТ на ИБС в зависимости от времени, прошедшего с момента наступления менопаузы [21]. В апреле 2004 года результаты исследования WHI по использованию КЛЭ показали незначительное снижение частоты ИБС у женщин, получавших КЛЭ, по сравнению с плацебо (ОР 0,91, 95% ДИ 0,75–1,12), а также 44% снижение частоты ИБС (ОР 0,56, 95% ДИ 0,30–1,03) у женщин, которые были в возрасте 50–59 лет при рандомизации [22]. Однако эти предварительные результаты были

опубликованы до сбора всех данных и прежде чем было принято окончательное решение по результатам исследования; окончательные результаты WHI по КЛЭ были опубликованы в феврале 2006 года [23]. Среди женщин, рандомизированных в возрасте 50–59 лет, несколько конечных точек ИБС составили комбинированные результаты: нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), смерть от ИМ, подтвержденная стенокардия и реваскуляризация коронарных артерий были значительно ниже (на 34–45%) в группе женщин, принимавших КЛЭ, по сравнению с плацебо [23]. Накопленные данные поддерживают временную гипотезу как в исследовании WHI, так и в других независимых исследованиях (см. ниже). Данные WHI, подтверждающие временную гипотезу, были опубликованы в апреле 2007 г. [18]. ОР и ДИ для ИБС в данной публикации отличались от «окончательных» результатов, представленных ранее для КЛЭ (ОР 0,95, 95% ДИ 0,78–1,16), а также для КЛЭ + МПА (ОР 1,23, 95% ДИ 0,99–1,53), особенно для последнего, в котором влияние на ИБС КЛЭ + МПА для всех возрастов было явно незначительным. Сообщалось о значительной тенденции влияния ЗГТ на ИБС в зависимости от времени, прошедшего после менопаузы: женщины, рандомизированные для приема ЗГТ в течение первых 10 лет менопаузы показали значительное снижение риска по сравнению с плацебо (табл. 1). Похожие тенденции относительно ИБС со снижением общей смертности на 30% сообщались для КЛЭ + МПА и КЛЭ по сравнению с плацебо у женщин, которые были рандомизированы в возрасте 50–59 лет [18] (табл. 2). При комбинации данных обоих исследований WHI (эффективное увеличение общего объема выборки), общая смертность была статистически значимо снижена на 30% у тех женщин, которые начинали прием ЗГТ в возрасте 50–59 лет по сравнению с плацебо (табл. 2).

Наблюдение за женщинами, принимавшими участие в исследовании WHI в течение 11 лет (7 лет рандомизированного лечения и 4 года последующего наблюдения), показало, что у женщин, рандомизированных в возрасте 50–59 лет и принимавших КЛЭ, было статистически значимое снижение частоты ИБС по сравнению с плацебо (ОР 0,59, 95% ДИ 0,38–0,90), общей частоты ИМ (ОР 0,54, 95% ДИ 0,34–0,86) и общей смертности (ОР 0,73, 95% ДИ 0,53–1,00) по сравнению с женщинами в возрасте 60–69 и 70–79 лет ( $p$  был статистически значимым для каждого исхода,  $p=0,05$ ,  $p=0,007$  и  $p=0,04$  соответственно) [24]. Важно отметить, что частота инвазивного рака грудной железы была статистически значимо снижена на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,62–0,95) у женщин, которые получали КЛЭ, по сравнению с плацебо, независимо от возраста на момент рандомизации [24]. Хотя всего одна треть женщин, рандомизированных в исследованиях WHI, была моложе 60 лет и менее 5% в течение нескольких лет после менопаузы, подгруппы женщин, принимавших участие в этих исследованиях, являются репрезентативными, а наблюдательные исследования показали уменьшение частоты ИБС и общей смертности на фоне ЗГТ. С другой стороны, группа женщин старше 60 лет, которые были включены в исследование более чем через 10 лет после наступления менопаузы, не является репрезентативной, и наблюдательные исследования не показали снижения ИБС или общей смертности при приеме ЗГТ [15].

### Исследования, поддерживающие гипотезу времени

Хотя влияние ЗГТ на ИБС для всех возрастов является нулевым в РКИ, эти исследования показывают, что существуют разные по ЗГТ-ответу популяции женщин. В частности, положительные эффекты ЗГТ на частоту ИБС и общую смертность наблюдаются, когда ЗГТ начинается у женщин в

период непосредственной близости от менопаузы и с нулевым эффектом и возможным негативным влиянием при инициировании ЗГТ у женщин после 20 лет менопаузы [15]. Положительное влияние ЗГТ на ИБС в зависимости от времени начала ЗГТ было показано в большом мета-анализе 23 рандомизированных контролируемых исследований (191 340 пациенто-лет наблюдения) [25]. Для всех возрастов влияние ЗГТ на ИБС было нулевым, в то время как статистически значимое 32% снижение частоты ИБС было найдено среди женщин, которые на момент рандомизации для приема ЗГТ были моложе 60 лет или длительность менопаузы не превышала 10 лет (см. табл. 1). Величины снижения ИБС для женщин моложе 60 лет или с длительностью менопаузы не более 10 лет были схожими с результатами наблюдательных исследований [1–10]. Этот большой мета-анализ РКИ, относящихся к ЗГТ, наглядно демонстрирует две различные популяции женщин, которые по-разному реагируют на ЗГТ в соответствии с возрастом начала ЗГТ и / или длительности менопаузы. Другую линию доказательств того, что начало ЗГТ у женщин в период непосредственной близости от возраста менопаузы может снизить риск ИБС, дают результаты исследования WHI Coronary Artery Calcium Study, в котором принимали участие 1064 женщины в возрасте 50–59 лет при рандомизации на КЛЭ. У них отмечено значительное уменьшение кальциноза коронарных артерий за 7 лет исследования по сравнению с теми женщинами, которые принимали плацебо [26].

Совсем недавно, в 2011 году, на Научной конференции Американской ассоциации кардиологов были представлены результаты Датского исследования по предупреждению остеопороза (DOPS), касающиеся сердечно-сосудистой систе-

мы. Эти результаты включали наблюдение более чем за 1000 женщин в постменопаузе, средний возраст которых не превышал 50 лет, а время после наступления менопаузы в среднем составляло 7 мес на момент рандомизации. В течение 11 лет пациенты получали перорально 17β-эстрадиол в беспрерывном режиме с последовательным приемом норэтистерона ацетата в течение 10 дней ежемесячно. Женщины после гистерэктомии получали только перорально 17β-эстрадиол. Общие результаты этого исследования, касающиеся состояния сердечно-сосудистой системы, удивительно похожи на результаты 11-летнего исследования WHI с приемом КЛЭ и последующих наблюдений за женщинами, которые были рандомизированы в возрасте 50–59 лет [24], и мета-анализа РКИ, касавшихся ЗГТ и ИБС [25] и смертности [27] у женщин младше 60 лет или начавших прием ЗГТ при длительности менопаузы менее 10 лет. Между представленными группами не было выявлено никаких существенных различий по частоте рака грудной железы, инсульта или венозного тромбоза (ВТЭ).

#### Другие средства, связывающие эстрогеновые рецепторы, поддерживающие гипотезу возраста

В поддержку гипотезы возраста свидетельствуют данные, которые показывают, что не только гормоны млекопитающих могут связываться с рецепторами эстрогенов (РЭ) и проявлять подобное ЗГТ-протективное влияние на развитие ИБС у женщин с недавней менопаузой. В исследовании Raloxifene Use for the Heart (RUTH), которое охватывало 10 101 женщину в постменопаузе, ралоксифен, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, не оказывал влияния на частоту ИБС во всех возрастных группах в среднем на протяжении 5,6 года после лече-

Таблица 1

Количество участников и относительный риск развития ИБС для ЗГТ и ралоксифена по сравнению с плацебо в зависимости от возраста и длительности менопаузы при включении в исследование

Исследование	Относительный риск	Количество участников	p
ЗГТ мета-анализ [25]	ОШ (95% ДИ)		
Все возрасты	0,99 (0,88-1,11)	39 049	
Возраст <60 или <10 лет менопаузы	0,68 (0,48-0,96)	Нет данных	
Возраст ≥60 или ≥10 лет менопаузы	1,03 (0,91-1,16)	Нет данных	
WHI [18]	ОР(95% ДИ)		0,05
КЛЭ + МПА			
<10 лет менопаузы	0,88 (0,54-1,43)	5494	
10-19 лет менопаузы	1,23 (0,85-1,77)	6041	
≥20 лет менопаузы	1,66 (1,14-2,41)	3653	
КЛЭ			0,15
<10 лет менопаузы	0,48 (0,20-1,17)	1643	
10-19 лет менопаузы	0,96 (0,64-1,44)	2936	
≥20 лет менопаузы	1,12 (0,86-1,46)	4550	
Комбинация КЛЭ + МПА и КЛЭ			0,02
<10 лет менопаузы	0,76 (0,50-1,16)	7137	
10-19 лет менопаузы	1,10 (0,84-1,45)	8977	
≥20 лет менопаузы	1,28 (1,03-1,58)	8203	
RUTH [28]			0,01
Возраст <60 лет	0,59 (0,41-0,83)	1670	
Возраст 60-69 лет	1,06 (0,88-1,28)	4534	
Возраст ≥70 лет	0,98 (0,82-1,17)	3897	

Число участников и относительный риск общей смертности для ЗГТ по сравнению с плацебо в зависимости от возраста на момент включения в исследование

Исследование	Относительный риск	Количество участников	P
ЗГТ мета-анализ [27]	ОШ (95% ДИ)		
Все возрасты	0,98 (0,87-1,18)	26 708	
Возраст < 60 лет	0,61 (0,39-0,95)	Нет данных	
Возраст ≥60 лет	1,03 (0,90-1,18)	Нет данных	
<b>WHI [18]</b>	ОР (95% ДИ)		
КЛЭ + МПА			<b>0,19</b>
Возраст 50-59 лет	0,69 (0,44-1,07)	5494	
Возраст 60-69 лет	1,09 (0,83-1,44)	6041	
Возраст 70-79 лет	1,06 (0,80-1,41)	3653	
КЛЭ			<b>0,18</b>
Возраст 50-59 лет	0,71 (0,46-1,11)	1643	
Возраст 60-69 лет	1,02 (0,80-1,30)	2936	
Возраст 70-79 лет	1,20 (0,93-1,55)	4550	
Комбинация КЛЭ + МПА и КЛЭ			<b>0,06</b>
Возраст 50-59 лет	0,70 (0,51-0,96)	7137	
Возраст 60-69 лет	1,05 (0,87-1,26)	8977	
Возраст 70-79 лет	1,14 (0,94-1,37)	8203	

ния; однако среди женщин моложе 60 лет на момент рандомизации заболеваемость ИБС статистически значимо снижалась на 41% по сравнению с плацебо [28] (см. табл. 1). Результаты исследования RUTH схожи с результатами WHI, показавшими снижение заболеваемости ИБС на 52% у женщин с длительностью менопаузы меньше 10 лет на момент начала приема КЛЭ по сравнению с плацебо [18] (см. табл. 1). Хотя возраст или длительность менопаузы не представлена в анализе, при приеме в течение 5 лет лазофоксифена в дозе 0,5 мг в сутки в сравнении с плацебо в группе 8556 женщин в возрасте от 59 до 80 лет статистически значимо сократилась заболеваемость: ИБС на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,50–0,93), инсультом на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ 0,41–0,99); переломом позвоночника на 42% (ОР 0,58, 95% ДИ 0,47–0,70); внепозвоночными переломами на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,64–0,91); раком грудной железы с эстроген-положительными рецепторами на 81% (ОР 0,19, 95% ДИ 0,07–0,56) и инвазивным раком грудной железы на 85% (ОР 0,15, 95% ДИ 0,04–0,50); в то же время ВТЭ статистически значимо возросла в два раза (ОР 2,06, 95% ДИ 1,17–3,61), о чем свидетельствует возрастание ВТЭ на 15 эпизодов на 10 000 женщин в год при терапии лазофоксифеном [29].

В исследовании Women's Isoflavone Soy Health (WISH) изучали влияние высоких доз изофлавонов соевого белка на прогрессирование субклинического атеросклероза у женщин с длительностью менопаузы менее 5 лет. Изофлавоны – эстрогены растительного происхождения, которые связываются с β-эстрогеновыми рецепторами. У пациенток констатировано значительное снижение прогрессирования субклинического атеросклероза по сравнению с плацебо, в то время как у женщин с длительностью менопаузы более 5 лет существенного влияния не обнаружено [30].

### Общая смертность и соотношение польза-риск при ЗГТ

Положительное влияние ЗГТ на общую смертность в зависимости от возраста также было продемонстрировано в большом мета-анализе, рассматривавшем 30 рандомизиро-

ванных контролируемых исследований (119 118 пациенто-лет) [27]. Для всех возрастов влияние ЗГТ на общую смертность было нулевым, тогда как статистически значимое 39% снижение общей смертности было выявлено для субъектов моложе 60 лет (средний возраст 54 года) на момент рандомизации по сравнению с плацебо (табл. 2), схожие результаты были получены в наблюдательных исследованиях [1–10]. Возраст женщин при начале ЗГТ в наблюдательных исследованиях и возраст женщин в РКИ, рассмотренных в мета-анализе, аналогичны.

С другой стороны, мета-анализ показал отсутствие влияния ЗГТ на общую смертность женщин, которые при рандомизации были старше 60 лет (средний возраст 66 лет) аналогично эффекту для всех возрастов в РКИ. Для определения соотношения польза-риск ЗГТ и оценки влияния ЗГТ на общую смертность женщин, которые начали получать ЗГТ в возрасте, близком к менопаузе, был проведен Байесовский мета-анализ РКИ и наблюдательных исследований [31]. Результаты данного мета-анализа с использованием 19 РКИ с участием 16 283 женщин (средний возраст 54,5 года) и последующим наблюдением на протяжении 83 043 пациенто-лет в течение 5,1 года (диапазон от 1 до 6,8 года) показали общее снижение смертности на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,52–0,96) среди женщин, принимавших ЗГТ по сравнению с плацебо. 95% ДИ, используемый в Байесовском анализе, можно сравнить с 95% ДИ, используемым в традиционных мета-анализах. Анализ объединенных данных восьми проспективных наблюдательных исследований, в которых в общей сложности наблюдались 212 717 женщин в течение 2 935 495 пациенто-лет в среднем в течение 13,8 года (диапазон 6–22 года), показало, что общая смертность снизилась на 22% (ОР 0,78, 95% ДИ 0,69–0,90) у пациенток, которые использовали ЗГТ в отношении тем, кто не использовал ЗГТ. Общая смертность, по данным РКИ и проспективных наблюдений, снизилась на 28% (ОР 0,72, 95% ДИ 0,62–0,82). Результаты данного исследования указали на аналогичные результаты нескольких исследований, отметивших положи-



тельное влияние ЗГТ на общую смертность женщин, начавших проведение ЗГТ незадолго после менопаузы, и показали, что и в РКИ, и в наблюдательных исследованиях установлено общее снижение смертности примерно на 25%. Представленные результаты мета-анализа аналогичны данным WHI и отмечают 30% снижение общей смертности у женщин в постменопаузе, которые были моложе 60 лет на момент начала ЗГТ (табл. 2).

### **ЗГТ экономически эффективно продлевает жизнь при ее начале в более молодом возрасте**

Анализ экономической эффективности показывает, что по сравнению с отсутствием лечения, ЗГТ в постменопаузе приводит к существенному улучшению качества жизни с поправкой на годы (QALYs) приблизительно на 1,5 QALYs, с экономическим эффектом 2438 долларов за 1 QALY в течение 5–30 лет [32]. Доходы постепенно увеличиваются с продолжительностью лечения от 5 до 30 лет, что реализуется высокой рентабельностью для молодых женщин (определяется как < 10 000 долларов за QALY). Эти свидетельства, что ЗГТ является весьма экономически эффективной стратегией для повышения качества жизни с поправкой на возраст. Существенное улучшение качества жизни и снижение общей смертности женщин показывает преимущества по сравнению с отсутствием терапии. С другой стороны, для 65-летней женщины в постменопаузе начало ЗГТ дает меньший экономический эффект и не такое значимое улучшение качества жизни (0,11 QALYs) [32]. В целом, совокупность данных РКИ показывает, что у женщин, начавших прием ЗГТ вскоре после менопаузы, снижается заболеваемость ИБС и общая смертность [15]. Эти результаты согласовываются с данными о снижении ИБС и общей смертности в наблюдательных исследованиях, где большинство женщин начинали прием ЗГТ в течение 6 лет после менопаузы [1–10]. Исследование DOPS, ориентированное на здоровых женщин в постменопаузе при среднем возрасте 50 лет и начавших ЗГТ вскоре после менопаузы (в среднем 7 мес) представляет убедительные доказательства долгосрочной эффективности и безопасности ЗГТ в снижении риска ИБС и общей смертности. Кроме того, гипотеза «окна терапевтических возможностей» актуальна и для других агентов, связывающих рецепторы эстрогенов.

### **Клинические перспективы ЗГТ по сравнению с другими методами первичной профилактики**

Детальное обсуждение текущей первичной профилактики для женщин выходит за рамки данного обзора. Тем не менее, важно понимать, что мета-анализ имеющихся данных РКИ свидетельствует о специфической половой зависимости эффективности для большинства видов первичной профилактики ИБС. Гиполипидемическая терапия [33–35] и терапия аспирином [36, 37] дают нулевой эффект по сравнению с плацебо как первичная профилактика ИБС у женщин, в том числе при применении аспирина у женщин с сахарным диабетом [38]. Нет доказательств, что данная терапия уменьшает общую смертность у женщин [33–37]. Хотя исследование по первичной профилактике JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) показывает возможность снижения ИБС у женщин при применении статинов, однако этот вывод остается спорным, так как неясно, является ли это открытие результатом уникальных характеристик когорты (женщины в возрасте 60 и более лет с низким уровнем холестерина, липопротеинов низкой плотности выше 130 мг/дл и С-реактивного белка (СРБ) более 2 мг/дл) [39] или от субъективного характера отдельных компонентов первичной конечной точки [39], спорны также аспекты проведения исследования [40, 41]. Основной сердечно-сосудистой составляющей

эффективности в исследовании JUPITER была комбинация исходов типа нефатального ИМ, любого ИМ, нефатального инсульта, любого инсульта; смерти в результате ИМ, инсульта или других подтвержденных сердечно-сосудистых причин и исходов, которые зависели от медицинских решений (артериальная реваскуляризация или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии). У мужчин, принимавших розувастатин, все компоненты исходов были статистически значительно ниже, чем в группе плацебо [39]. У женщин только исходы, которые зависели от медицинских решений, были статистически значимо уменьшены в группе розувастатина по сравнению с группой плацебо, тогда как последствия типа нефатального ИМ, любого ИМ, нефатального инсульта, любого инсульта; смерти в результате ИМ, инсульта или других подтвержденных сердечно-сосудистых причин у женщин статистически незначительно отличались ( $p > 0,1$ ) между группой розувастатина и плацебо [39]. В то же время, общая смертность статистически не различалась между группой розувастатина по сравнению с плацебо у женщин ( $p = 0,12$ ) и у мужчин ( $p = 0,08$ ) [39]. Включение JUPITER в мета-анализ с другими исследованиями по первичной профилактике не опровергает вывод о том, что терапия статинами имеет нулевое влияние на ИБС и общую смертность при первичной профилактике у женщин [35]. Терапия аспирином интересна тем, что у мужчин аспирин статистически значимо снижает ИМ на 32% с нулевым эффектом на частоту возникновения инсульта, в то время как у женщин аспирин имеет нулевой эффект на ИМ, но статистически значительно снижает вероятность ишемического инсульта на 17% [37]. При приеме аспирина у женщин незначительно возрастает риск развития геморрагического инсульта (отношение шансов (ОШ) 1,07, 95% ДИ 0,42–2,69), тогда как у мужчин этот риск возрастает значительно и составляет 69% (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,04–2,73) [37]. Хотя исследования Women's Health Study показало нулевой эффект терапии аспирином по сравнению с плацебо априори проведенным статистическим анализом первичных сердечно-сосудистых заболеваний среди всех женщин старше 45 лет и статистически значимое снижение в подгруппе женщин в возрасте старше 65 лет, эти данные требуют осторожной интерпретации [36]. Рекомендации для гиполипидемической терапии и терапии аспирином для первичной профилактики ИБС у женщин экстраполированы из данных, полученных у мужчин и вторичной профилактики у женщин [42, 43]. В отличие от гиполипидемической терапии и терапии аспирином, продемонстрировавших отсутствие эффекта в снижении частоты ИБС и смертности при первичной профилактике, накопленные данные более 24 РКИ (включая недавно законченное DOPS) по ЗГТ свидетельствуют о значительном снижении частоты ИБС и общей смертности у женщин, начавших терапию до 60 лет и/или в течение первых 10 лет менопаузы [25, 27, 31, 32] (табл. 1 и 2).

### **Оценка риска ЗГТ по сравнению с другими препаратами**

Хотя преимущества и риски ЗГТ в постменопаузе известны, за последнее десятилетие стали более полно обрисовываться перспективы применения ЗГТ по сравнению с другими видами терапии. Обзор РКИ свидетельствует, что риски ЗГТ в постменопаузе, включая рак грудной железы, инсульт и ВТЭ, схожи с рисками для других препаратов, обычно используемых в гинекологии. Большая часть рисков встречается редко (меньше одного случая на 1000 пролеченных женщин) и еще реже, когда ЗГТ начинают использовать у женщин моложе 60 лет и/или в течение 10 лет менопаузы. Эти данные были всесторонне проанализированы ранее [15, 16, 44–47] и здесь только суммированы.

### Рак грудной железы

В исследовании WHI было первоначально сообщено, что риск возникновения рака грудной железы «почти достиг номинального значения статистической значимости» у женщин, получавших КЛЭ и МПА, по сравнению с плацебо (ОР 1,26, 95% ДИ 1,00–1,59) и был явно незначительным с поправкой на многократность тестирования во времени и по категориям исходов (ОР 1,26, 95% ДИ 0,83–1,92) [19]. Это 26% увеличение риска составило восемь дополнительных случаев рака грудной железы на 10 000 женщин в год, получавших КЛЭ и МПА, что находится в рамках редких случаев (меньше одного случая на 1000 прореченных женщин). Последующий анализ данных той же когорты с учетом базовых факторов риска для рака грудной железы (например, возраст, индекс массы тела, употребление алкоголя, физическая активность, паритет, семейный анамнез и т.д.) показал незначительное уменьшение относительного риска с номинальной статистически незначимой разницей риска развития рака грудной железы у пациентов, принимавших КЛЭ и МПА относительно группы плацебо (ОР 1,20, 95% ДИ 0,94–1,53) [48].

Кроме того, не было установлено достоверного увеличения риска рака грудной железы в течение в среднем 5,6 года среди женщин, принимавших КЛЭ и МПА и ранее никогда не использовавших ЗГТ, то есть для тех, которым ЗГТ назначали впервые (ОР 1,02, 95% ДИ 0,77–1,36) [48]. В последующем 3-летнем наблюдении, в котором уже не использовали рандомизированные схемы (КЛЭ + МПА и плацебо), ОР не изменился от фазы рандомизированного исследования до фазы открытого наблюдения [49].

В противоположность этому, первые результаты исследования WHI по использованию только КЛЭ показали незначительную тенденцию к снижению частоты рака грудной железы (ОР 0,77, 95% ДИ 0,59–1,01) по отношению к группе плацебо – за год восемь случаев рака грудной железы на 10 000 женщин, получавших КЛЭ [22].

В ходе проведения исследования WHI относительно применения КЛЭ частота карциномы протоков грудной железы была статистически значимо снижена на 29% в группе КЛЭ по сравнению с плацебо (ОР 0,71, 95% ДИ 0,52–0,99) [50]. Независимо от возраста женщин на момент рандомизации, в исследовании WHI при применении КЛЭ, частота рака грудной железы была снижена, в том числе и в группе с наибольшим возрастом (70–79 лет) и наивысшим ожидаемым риском рака грудной железы [50]. При анализе соблюдения правил приема препарата, у пациентов, которые на самом деле придерживались режима и употребили более 80% исследуемого препарата, было выявлено статистически значимое 33% снижение риска рака грудной железы при использовании КЛЭ-терапии по сравнению с плацебо (ОР 0,67, 95% ДИ 0,47–0,97) в среднем через 7,1 года при дальнейшем наблюдении [50].

Тенденция к снижению риска развития рака грудной железы была в дальнейшем подтверждена в ходе 11-летнего последующего наблюдательного исследования WHI КЛЭ. В течение всего периода наблюдения сохранялась низкая заболеваемость раком грудной железы среди пациентов группы КЛЭ, которая была на 23% ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,77, 95% ДИ 0,62–0,95) [24]. Данные исследования Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) показали, что применение 17β-эстрадиола не влияло на риск рака грудной железы по сравнению с плацебо (ОР 1,00, 95% ДИ 0,30–3,50) [51]. DOPS подтверждает эти результаты, так как применение ЗГТ не повысило риск развития рака грудной железы после 11 лет рандомизированных наблюдений.

### Инсульт

Хотя исследование WEST было единственным рандомизированным контролируемым исследованием ЗГТ, где в качестве основного результата рассматривался инсульт [51], HERS и WHI также предоставили информацию о риске инсульта при применении ЗГТ в качестве дополнительного вторичного результата. В исследовании WEST 664 женщины в постменопаузе длительностью около 20 лет и в возрасте в среднем 71 год принимали 17β-эстрадиол в дозе 1 мг в день, отмечено отсутствие влияния на комбинированные исходы нефатального инсульта или смертности от всех причин (ОР 1,1; 95% ДИ 0,8–1,4) по сравнению с плацебо [51]. В этом исследовании по вторичной профилактике инсульта у женщин с высоким риском развития повторного инсульта все пациенты предупреждались о возможности возникновения инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение первых 90 дней после рандомизации, но влияние ЗГТ на частоту нефатального и фатального инсульта или их комбинации было незначительным. Исследование HERS показало, что непрерывный прием КЛЭ + МПА имеет нулевой эффект в качестве первичной профилактики нефатального и фатального инсульта у женщин в постменопаузе с установленной ИБС [52].

В исследовании WHI КЛЭ + МПА была номинальная статистическая значимость восьми дополнительных инсультов в год на 10 000 женщин, получавших КЛЭ + МПА по сравнению с плацебо (ОР 1,31, 95% ДИ 1,03–1,68) [18], но эта разница была незначительной при поправке на многократность тестирования во времени и по категориям исходов (ОР 1,31, 95% ДИ 0,93–1,84) [53]. В исследовании WHI относительно КЛЭ была отмечена номинальная статистическая значимость 11 дополнительных инсультов в год на 10 000 женщин, получавших КЛЭ, по сравнению с плацебо (ОР 1,33, 95% ДИ 1,05–1,68) [18], но эта разница была незначительной при поправке на многократность тестирования во времени и по категориям исходов (ОР 1,39, 95% ДИ 0,97–1,99) [22]. Важно отметить, что риск инсульта является статистически незначительным и редким у женщин, начавших прием ЗГТ в возрасте менее 60 лет. Исследования WHI показали пять дополнительных инсультов в год на 10 000 женщин в группе, принимавшей КЛЭ + МПА, при начале приема в возрасте менее 60 лет и даже меньше для КЛЭ-терапии – два инсульта в год на 10 000 женщин [18]. Результаты DOPS согласуются с этими выводами, так как ЗГТ не повысила риск развития инсульта после 11 лет рандомизированных наблюдений.

### Венозный тромбоз/эмболизм

Хотя терапия КЛЭ + МПА была связана с удвоением риска ВТЭ по сравнению с плацебо в исследовании WHI, увеличение абсолютного риска составило 18 дополнительных эпизодов ВТЭ в год на 10 000 женщин, получавших КЛЭ + МПА [19]. Этот риск ВТЭ был статистически значимым и при поправке на многократность тестирования во времени и по категориям исходов [19, 54]. Абсолютный риск ВТЭ был самым низким для женщин в возрасте меньше 60 лет при начале ЗГТ. Дополнительный абсолютный риск ВТЭ на 10 000 женщин, получавших КЛЭ + МПА, был зарегистрирован в виде 11 случаев в год для женщин в возрасте 50–59 лет на момент рандомизации, 16 случаев для женщин в возрасте 60–69 лет и 35 – для женщин в возрасте 70–79 лет на момент начала ЗГТ [54]. Хотя было зарегистрировано 7 случаев ВТЭ на 10 000 женщин, получавших КЛЭ в ходе исследования WHI, риск ВТЭ не был статистически значимым как с номинальной статистикой (ОР 1,33, 95% ДИ 0,99–1,79), так и с поправкой на многократность тестирования во времени и по категориям исходов (ОР 1,33, 95% ДИ 0,86–2,08) [22, 55].

Дополнительный абсолютный риск ВТЭ в год на 10 000 женщин, получавших КЛЭ, был зарегистрирован в пяти случаях у женщин 50–59 лет, шести случаях у женщин в возрасте 60–69 лет и 12 случаях у женщин в возрасте 70–79 лет при рандомизации [55]. В исследовании WEST было зарегистрировано 20% статистически не значимое уменьшение эпизодов ВТЭ (ОР 0,80, 95% ДИ 0,20–3,40), а именно 12 событий ВТЭ на 10 000 женщин, получавших 17β-эстрадиол, за год [51]. В исследовании DOPS частота ВТЭ не отличалась между группами лечения за 11 лет рандомизированных наблюдений.

**Сравнение рисков ЗГТ с рисками применения других медикаментов**

Хотя рекомендуемые методы первичной профилактики и ЗГТ контрастируют по эффективности уменьшения ИБС и общей смертности у женщин, величина и виды рисков, связанных с ЗГТ, аналогичны при применении других препаратов, используемых в гинекологии: гиполипидемические препараты, включая статины и фибраты, аспирин, антидиабетические пероральные препараты, бисфосфонаты, препараты кальция и витаминные добавки (табл. 3). По результатам опубликованных на сегодняшний день РКИ риск рака груд-

ной железы у женщин, принимавших статины, колеблется в диапазоне от снижения на 25% до 12-кратного увеличения по сравнению с плацебо, с указанием абсолютного риска от меньше десяти до 77 дополнительных случаев заболевания раком грудной железы на 10 000 женщин в год при терапии статинами [44–47]. В трех мета-анализах по влиянию статинов на риск рака [56–58], показано, что терапия статинами связана с незначительным повышением риска рака грудной железы по сравнению с плацебо (ОР от 1,04 до 1,33), что составляет от 2 до 7 дополнительных случаев рака грудной железы на 10 000 женщин за год терапии статинами. Эти данные позволяют предположить, что величина риска развития рака грудной железы для непрерывной комбинированной терапии КЛЭ + МПА и статинов аналогичны [44–47]. С другой стороны, на снижение риска рака грудной железы на 23–33% указывают восемь случаев рака грудной железы на 10 000 женщин, получавших КЛЭ, за год, что контрастирует с 4–33% увеличением риска с 2–7 дополнительными случаями рака грудной железы на 10 000 женщин за год терапии статинами [44–47].

Другие медикаменты, используемые в охране здоровья женщин, ассоциированы с той же величиной риска развития инсульта и ВТЭ, а также другими рисками, равными или

Таблица 3

**Относительные и абсолютные риски обычно используемых агентов**

Терапия	События	ОР (95% ДИ)	Количество случаев на 10 000 пациенто-лет
Аторвастатин [67]	Геморрагический инсульт	1,66 (1,08-2,55)	19
Симвастатин [68]	Геморрагический инсульт	1,86 (не сообщается)	2
Правастатин [69]	Новый диагноз рака	1,25 (1,04-1,51)	52
Розувастатин [39]	Впервые выявленный сахарный диабет	1,49 (1,11-2,01)	50
Фенофибрат [70]	Тромбоз глубоких вен	Не сообщается	7
Фенофибрат [70]	Тромбоэмболии легочной артерии	Не сообщается	9
Аспирин [36]	ЖК-кровотечение, требующее переливания крови	1,40 (1,07-1,83)	2
Аспирин [36]	ЖК-кровотечение	1,22 (1,10-1,34)	8
Розиглитазон [71]	Инфаркт миокарда	1,66 (0,73-3,80)	8
Розиглитазон [72]	Переломы костей	1,82 (1,37-2,41)	94
Розиглитазон [71]	Переломы костей	2,04 (1,22-3,41)	88
Алендронат [75]	Мерцательная аритмия	1,86 (1,09-3,15)	Не сообщается
Золендронат [76]	Серьезная фибрилляция предсердий	~2,5 (p≥0,001)	26
Бисфосфонаты [77]	Атипичные спиралевидные переломы бедренной кости	47,3 (25,6-87,3)	5
Пищевые добавки с кальцием [78]	ИБС (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть)	1,43 (1,01-2,04)	70
Пищевые добавки с кальцием [78]	Инсульт	1,45 (0,88-2,49)	36
Пищевые добавки с кальцием [78]	Инфаркт миокарда	1,67 (0,98-2,87)	45
Бета-каротин [79]	Рак легких	1,28 (1,04-1,57)	13
<i>Относительные и абсолютные риски смертности для наиболее часто используемых агентов</i>			
Фенофибрат [70]	Общая смертность	1,11 (0,95-1,29)	13
Аспирин [80]	Внезапная смерть	1,96 (0,91-4,23)	5
Розиглитазон [81]	Общая смертность	1,14 (1,05-1,24)	45
Пищевые добавки с кальцием [82]	Общая смертность	1,09 (0,96-1,23)	8
Бета-каротин [79]	Общая смертность	1,17 (1,03-1,33)	25

ЖК – желудочно-кишечное кровотечение.

превышающими риски при ЗГТ для всех возрастов (табл. 3). Один из наиболее важных рисков – это смертность, которая уменьшается при ЗГТ и, напротив, увеличивается при применении других видов медикаментов (см. табл. 3).

Определенные риски являются большими для женщин, чем для мужчин, например, ассоциация повышения риска костных переломов при использовании тиазолидиниона и впервые выявленного сахарного диабета при использовании статинов (см. табл. 3). Хотя аспирин снижает частоту ишемического инсульта на 24% у женщин с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, риск геморрагического инсульта увеличивается на 24% у пациенток, принимающих аспирин, по сравнению с плацебо [36]. Кроме того, при приеме аспирина значительно увеличивается риск возникновения геморрагических диатезов. Риск любого желудочно-кишечного кровотечения статистически значимо увеличивается на 22% при приеме аспирина, а частота желудочно-кишечных кровотечений, требующих переливания крови, увеличивается на 40% при использовании аспирина по сравнению с плацебо (см. табл. 3). РКИ по вторичной профилактике также показали увеличение риска геморрагического инсульта при использовании статинов по сравнению с плацебо (см. табл. 3).

Еще одним важным аспектом первичной профилактики ИБС является риск развития сахарного диабета. Анализ исследований WHI и HERS показывает, что прием КЛЭ + МПА значительно снижает заболеваемость сахарным диабетом. В WHI при использовании КЛЭ + МПА сократилась частота впервые выявленного сахарного диабета на 21% (ОР 0,79, 95% ДИ 0,67–0,93) по сравнению с плацебо, что составляет 15 случаев впервые выявленного сахарного диабета на 10 000 женщин, принимавших КЛЭ + МПА, за год [59].

В HERS в группе приема КЛЭ + МПА сократилась частота впервые выявленного сахарного диабета на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,48–0,89) по сравнению с плацебо, что составляет на 81 случай в год меньше впервые выявленного сахарного диабета на 10 000 женщин, получавших КЛЭ + МПА [60]. В исследовании WHI при монотерапии эстрогенами частота впервые выявленного сахарного диабета уменьшилась на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,77–1,01) по сравнению с плацебо, что составляет 14 случаев впервые выявленного сахарного диабета на 10 000 женщин, получавших КЛЭ, в год [61].

Терапия статинами, напротив, связана с повышенным риском развития сахарного диабета [39, 62, 63]. В мета-анализе 13 рандомизированных контролируемых исследований с 91 140 участниками терапия статинами показала статистически значимое 9% повышение риска развития сахарного диабета (ОР 1,09, 95% ДИ 1,02–1,17), что составляет десять дополнительных случаев впервые выявленного сахарного диабета на 10 000 человек, принимавших статины, за год [62].

Использование более высоких доз статинов по сравнению с меньшей дозой, также связано с повышенным риском развития впервые выявленного сахарного диабета. Мета-анализ пяти РКИ с 32 752 участниками показал 12% повышение риска развития сахарного диабета при использовании высоких доз статинов по сравнению с умеренными дозами (ОР 1,12, 95% ДИ 1,04–1,22), что составляет 20 дополнительных случаев впервые выявленного сахарного диабета на 10 000 человек, принимавших высокие дозы статинов, за год [64]. В частности, повышенный риск статин-индуцированного впервые выявленного сахарного диабета отмечен именно у женщин [63]. В исследовании JUPITER частота впервые выявленного сахарного диабета была увеличена на 49% у женщин, принимавших розувастатин, по сравнению с плацебо (ОР 1,49; 95% ДИ 1,11–2,01), и незначительно (на 14%) увеличилась у мужчин (ОР 1,14, 95% ДИ 0,91–1,43) [39], что составило 50 дополнительных случаев сахарного диабета на

10 000 женщин, получавших розувастатин, за год, тогда как у мужчин – 16 дополнительных случаев сахарного диабета на 10 000 мужчин, получавших розувастатин, за год [39]. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании WHI с 1 004 446 человеко-лет наблюдений выявлен повышенный риск развития сахарного диабета у женщин в постменопаузе, которые принимают статины. Так, в группе 153 840 женщин в постменопаузе без сахарного диабета в начале исследования отмечено 48% (ОР 1,48, 95% ДИ 1,38–1,59) повышение опасности возникновения сахарного диабета, а именно 51 дополнительный случай впервые выявленного сахарного диабета на 10 000 женщин за год при терапии статинами по сравнению с теми женщинами, которые не использовали статины [65].

Эти результаты важны тем, что в аналогичной когорте женщин, WHI показывает, что при применении ЗГТ снижается риск развития впервые выявленного сахарного диабета, в то время как терапия статинами связана с повышенным риском развития сахарного диабета. Хотя терапия статинами не была рандомизирована в WHI, относительный (1,48) и абсолютный риск (51 дополнительный случай сахарного диабета на 10 000 женщин в год при терапии статинами) развития сахарного диабета в исследовании WHI согласуется с относительным (1,49) и абсолютным риском (50 дополнительных случаев сахарного диабета на 10 000 женщин в год при терапии статинами), зарегистрированным в исследовании JUPITER (рандомизированное, контролируемое исследование терапии статинами) [39]. Эти данные особенно важны при отсутствии убедительных доказательств того, что статины значительно снижают ИБС или общую смертность при использовании для первичной профилактики у женщин.

Таким образом, у всех лекарственных препаратов есть преимущества и риски, которые могут быть рассмотрены только в перспективе по отношению к другим часто используемым лекарствам. Преимущества и риски ЗГТ зависят от дозы, режима приема и времени начала терапии. Сделать общие радикальные выводы относительно рисков ЗГТ невозможно, и попытки обобщения риска, сопоставимого с непрерывной комбинированной терапией КЛЭ + МПА, усложняются неправильной и неточной информацией о ЗГТ. Несмотря на это, несколько общих характеристик рисков ЗГТ очевидны, даже с учетом рассмотрения непрерывной комбинированной терапии КЛЭ + МПА как «худшего сценария»:

1. Риски ЗГТ преимущественно редки и еще ниже при начале терапии у женщин в возрасте до 60 лет и/или в течение первых 10 лет менопаузы (меньше одного случая на 1000 женщин).
2. Соотношение польза-риск ЗГТ демонстрирует снижение общей смертности;
3. Риски ЗГТ аналогичны по характеру и частоте рискам при приеме других препаратов, обычно используемых для первичной профилактики ИБС у женщин.

#### Исследование временной гипотезы кардиопротекторного действия эстрогенов

Вслед за первыми результатами исследований, показавшими несоответствие между РКИ и обсервационными исследованиями, Национальным институтом здоровья (НИ) было профинансировано Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE; clinical trials.gov NCT00114517), набор пациентов для которого был начат в 2004 году. Это двойное слепое, плацебо-контролируемое, одноцентровое исследование проведено специально для проверки временной гипотезы. В нем приняли участие 643 женщины в постменопаузе, которые были рандомизированы в соотношении 2 на 2 в зависимости от времени от начала менопаузы. В каждой группе женщины без клинических сердечно-сосудистых заболе-



ваний с менопаузой менее 6 лет и более 10 лет получали перорально эстрадиол в дозе 1 мг/сут или плацебо (вагинальный гель с прогестероном или плацебо в течение 10 дней каждого месяца).

Основной конечной точкой исследования являлась толщина интима-медиа (ТИМ) сонной артерии, которую измеряли каждые 6 мес. Вторичной конечной точкой исследования являлось определение когнитивной функции. На основании доказательств, накопленных с 2003 года в поддержку временной гипотезы [13–15, 44–47], как первичной цели для NIH, ELITE было решено продлить на 3-летний период. Три конкретные цели ELITE включали: 1) увеличение времени рандомизированного лечения в среднем на 5 лет; 2) добавление вторичной сосудистой конечной точки с использованием обычной и контрастной компьютерной томографии сердца для неинвазивного определения кальциноза и поражений коронарных артерий; 3) добавление третьего расширенного изучения состояния когнитивной функции в среднем в течение 5 лет. Первичные результаты исследования ELITE ожидаются в 2013 году.

В исследовании Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS; clinical trials.gov NCT00154180) 720 женщин в течение 6–36 мес менопаузы были отобраны в девяти центрах для перорального приема КЛЭ в дозе 0,45 мг/сут, трансдермального эстрадиола в дозе 50 мкг/сут или плацебо с применением перорального микронизированного прогестерона в дозе 200 мг/сут или плацебо в течение 12 дней каждого месяца. Основной конечной точкой исследования являлось измерение ТИМ сонной артерии ежегодно одним и тем же методом и техникой, используемой в ELITE. Женщины были обследованы на наличие кальциноза коронарной артерии при принятии в исследование и исключались из исследования, если их баллы по шкале Агатстона были больше 50 U. Повторные измерения кальциноза коронарных артерий будут проведены в конце исследования, а прогрессирование кальциноза коронарных артерий определяется как вторичная конечная точка оценки эффективности. Когнитивную функцию также будут оценивать.

### Выводы

Спустя десять лет после проведения WHI данные совершили полный круг и мы остались с задачей более адекватного изучения гипотезы кардиопротекторного действия эстрогенов в группе женщин, с которых эта гипотеза началась, а именно женщин с недавней менопаузой. Совокупность данных показывает, что в постменопаузе эффект ЗГТ на ИБС и общую смертность изменяется в зависимости от продолжительности терапии и возраста и / или времени начала терапии.

ЗГТ оказывает наибольший протективный эффект при инициации у женщин до 60 лет и / или в течение первых 10 лет менопаузы. Именно для этой последней группы женщин, которые больше всего нуждаются в облегчении симптомов менопаузы, таких, как приливы, эстрогены остаются наиболее эффективной терапией [66]. РКИ, поддержанные

примерно 40 наблюдательными исследованиями, показывают, что ЗГТ, инициированная в начале постменопаузального периода и продолжающаяся в течение длительного времени, приводит к значительному снижению ИБС и общей смертности. Иницирование ЗГТ до того, как повреждения тканей в результате старения становятся слишком обширными, видимо, играет ключевую роль для успешной профилактики дальнейшего повреждения. Сравнение РКИ и наблюдательных исследований показывают, что ошибки отбора не опровергают доказательств того, что снижение частоты ИБС и общей смертности при ЗГТ ассоциируются с продолжительностью и зависят от времени начала терапии.

Анализ подгрупп женщин в РКИ, которые схожи с подгруппами наблюдательных исследований, указывает на согласованность двух дизайнов исследований с похожими результатами, которые показывают снижение ИБС и общей смертности при приеме ЗГТ. «Окно возможностей» для максимального благотворного влияния ЗГТ на ИБС и общую смертность, при сведении к минимуму рисков, сохраняется при начале ЗГТ до 60 лет и / или в течение первых 10 лет менопаузы и продолжается в течение 6 и больше лет [15]. Риски ЗГТ, особенно для этой категории женщин, сопоставимы с рисками использования других препаратов, которые обычно применяют в гинекологии. В связи с сокращением общей смертности обнаружено существенное улучшение качества жизни женщин в постменопаузе, которые начинают ЗГТ в период непосредственной близости от менопаузы, что определяет ЗГТ как весьма экономически эффективную стратегию для повышения качества жизни с поправкой на годы [31, 32].

Несоответствия между РКИ и наблюдательными исследованиями относительно ЗГТ по отношению к ИБС и общей смертности являются результатом различных дизайнов исследований и характеристик исследованных популяций. Таким образом, кардиопротективная гипотеза только начинает тестироваться с помощью РКИ, таких, как DOPS, где пациенты имеют те же характеристики, как и женщины, на основании наблюдения за которыми была разработана гипотеза. Исследование ELITE проводят специально для изучения эстроген-кардиопротективного влияния через гипотезу времени. KEEPS продолжит исследование EPAT [13] у женщин с менопаузой менее 3 лет и обеспечит сравнение между низкими дозами пероральной и трансдермальной ЗГТ. Так как данные из РКИ накапливаются, стало совершенно очевидно, что есть согласование с наблюдательными исследованиями, которые указывают, что женщины в постменопаузе, использующие ЗГТ в течение длительного периода, имеют более низкие показатели ИБС и общей смертности по сравнению с женщинами, которые не используют ЗГТ.

**Конфликт интересов:** авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут ответственность за содержание и написание этой статьи.

**Источник финансирования:** частично финансируется Национальным институтом здравоохранения, Национальным институтом по проблемам старения, R01AG-024154.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *ProgCardiol Dis* 1995;38:199–210.
- Grodstein F, Stampfer M. Estrogen for women at varying risk of coronary disease. *Maturitas*1998;30:19–26.
- Thompson SG, Meade TW, Greenberg G. The use of hormonal replacement therapy and the risk of stroke and myocardial infarction in women. *J EpidemiolCommun Health* 1989;43:173–8.
- Falkeborn M, Persson I, Adami HO. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J ObstetGynaecol*1992;99:821–8.
- Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, et al. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994; 154:1333–9.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453–61.
- Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol*2005;162:404–14.
- Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical





- trial data on postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163:589–99.
9. Henderson BD, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151:75–8.
  10. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–41.
  11. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605–13.
  12. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522–9.
  13. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939–53?
  14. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535–45.
  15. Hodis HN, Mack WJ. A window of opportunity: the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age and time dependent. *Brain Res* 2011;1379:244–52.
  16. Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009;207:336–40.
  17. NHLBI stops trial of estrogen plus progestin due to increased breast cancer risk, lack of overall benefit. National Institutes of Health, NIH News Release; 9 July 2002. <http://www.nhlbi.nih.gov/new/press/02-07-09.htm>.
  18. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77.
  19. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
  20. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349: 523–34.
  21. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35–44.
  22. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.
  23. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–65.
  24. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al., for the WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305–14.
  25. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6.
  26. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al., for the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591–602.
  27. Salpeter SR, Walsh JME, Greybe E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.
  28. Collins P, Mosca L, Geiger MJ, et al. Effects of the selective modulator raloxifene on coronary outcomes use for the heart trial: results of subgroup and other factors. *Circulation* 2009;119.
  29. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, et al., for the PEARL Study Investigators. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2010;362:686–96.
  30. Hodis HN, Mack WJ, Kono N, et al., for the WISH Research Group. Isoflavone soy protein supplementation and progression of subclinical atherosclerosis in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Stroke* 2011;42:3168–75.
  31. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009;12:1016–22.
  32. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:42–52.
  33. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243–52.
  34. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;138:25–31.
  35. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
  36. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304.
  37. Berger JS, Roncaglioni MC, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306–13.
  38. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:2134–41.
  39. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121:1069–77.
  40. deLorgeril M, Salen P, Abramson J, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and rosuvastatin – JUPITER controversy. *Arch Intern Med* 2010;170:1032–6.
  41. Kaul S, Morrissey RP, Diamond GA. By jove! What is a clinician to make of JUPITER? *Arch Intern Med* 2010;170:1073–7.
  42. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
  43. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672–93.
  44. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. *ClinObstetGynecol* 2008; 51:564–80.
  45. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause* 2007;14:944–57.
  46. Hodis HN. Assessing benefits and risks of hormone therapy in 2008: new evidence, especially with regard to the heart. *Cleveland Clin J Med* 2008;75(Suppl 4):S3–12.
  47. Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. HRT and breast cancer risk: a realistic perspective. *Climacteric* 2011;14:33–6.
  48. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55: 103–15.
  49. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al., for the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299:1036–45.
  50. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al., for the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–57.
  51. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243–9.
  52. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al., for the HERS Research Group. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638–42.
  53. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, et al., for the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673–84.
  54. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–80.
  55. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772–80.
  56. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:74–80.
  57. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J ClinOncol* 2005; 23:8606–12.
  58. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
  59. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al., for the Women's Health



- Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative hormone trial. *Diabetologia* 2004; 47:1175–87.
60. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003; 138:1–9.
61. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomized trial. *Diabetologia* 2006; 49:459–68.
62. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
63. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924–9.
64. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556–64.
65. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal woman in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012, Jan 9. Epub ahead of print.
66. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhumoral therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:2057–71.
67. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–59.
68. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363:757–67.
69. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al., on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623–30.
70. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849–61.
71. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096–105.
72. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al., for the RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–35.
73. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180:32–9.
74. Dormandy J, Bhattacharya M, de Bruyn ART, on behalf of the PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in highrisk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Safety* 2009; 32: 187–202.
75. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168:826–31.
76. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al., for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809–22.
77. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364:1728–37.
78. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336:262–6.
79. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150–5.
80. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321:129–35.
81. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010; 304:411–18.
82. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3691.

Статья поступила в редакцию 12.06.2013