

## Клиническая медицина

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «КЛИМОДИЕН» В КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ И КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Ковалева И.Б., Мясоедова С.Е., Богатова И.К., Букина Е.А.  
ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава  
Кафедра терапии №1 ФДППО

**РЕЗЮМЕ** Оценивается влияние комбинированного препарата «Климодиен» на выраженность климактерических и сосудистых нарушений у 70 женщин с гипертонической болезнью (ГБ) в постменопаузе. Обследование включало определение менопаузального индекса Куппермана, содержания фолликулостимулирующего гормона, 17-β-эстрадиола и исследование функции эндотелия по методике D.S. Celermajer с помощью ультразвукового аппарата «Алока—1400». У 66% больных выявлен климактерический синдром легкой, у 34% — средней степени тяжести. Эндотелиальная дисфункция выявлена у 72,9% пациенток. Установлена взаимосвязь дисфункции эндотелия с индексом Куппермана, длительностью климактерического синдрома, уровнем эстрогенов в крови. Применение «Климодиена» в течение 6 месяцев приводило к положительной динамике менопаузального индекса Куппермана и функционального состояния эндотелия. Сочетание «Климодиена» и гипотензивных препаратов в течение 6 месяцев привело к снижению показателя дисфункции эндотелия; сосудодвигательная функция эндотелия восстанавливалась у 47,6% женщин.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, климактерический синдром, постменопауза, эндотелиальная дисфункция.

Сердечно-сосудистые заболевания становятся главной причиной смерти женщин старше 55 лет [2]. Доказано, что дефицит эстроге-

нов, возникающий на фоне физиологической менопаузы, является специфическим фактором риска развития сердечно-сосудистой

Kovaleva I.B., Myasoyedova S.E., Bogatova I.K., Bukina E.A.

### CLIMODIEN EFFICACY IN CORRECTION OF VASCULAR AND CLIMACTERIC DISORDERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

**ABSTRACT** Influence of combined preparation «Climodien» on climacteric and vascular disorders' manifestation in 70 postmenopausal women with essential arterial hypertension was evaluated. The study included determination of Cupperman menopausal index, folliclestimulating hormone and 17-beta-estradiol content and endothelial function by Celermajer D.S. method with the help of ultrasound apparatus «Aloka—1400». Climacteric syndrome manifestation of slight degree was revealed in 66% patients, that of average degree — in 34%. Endothelial dysfunction was revealed in 72,9% patients. Correlation of endothelium dysfunction and Cupperman index, climacteric syndrome duration, estrogen blood level was determined. Climodien administration in the course of 6 months resulted in positive dynamics of Cupperman menopausal index and endothelium functional status. Administration of «Climodien» in combination with hypotensive preparations in the course of 6 months resulted in decrease of endothelium dysfunction index; endothelium vasomotor function had been restoring in 47,6% women.

**Key words:** essential arterial hypertension, climacteric syndrome, postmenopause, endothelial dysfunction.

патологии [1, 10]. Утрата защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку приводит к нарушению соотношения между вазоактивными и вазоконстрикторными факторами и возникновению эндотелиальной дисфункции. В результате появляется склонность к развитию микроциркуляторных изменений и артериальной гипертензии. Имеются работы, доказывающие кардиопротективное действие эстрогенов и возможность применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у пациенток с гипертензией в климактерическом периоде [3, 5, 13]. Однако применение гормонотерапии в общей терапевтической практике ограничено противопоказаниями, побочными реакциями, нередко негативным отношением больных к приему «гормонов». Крайне противоречивы литературные данные о влиянии эстроген-гестагенных препаратов на измененный сосудистый тонус и возможности использования ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у женщин с ГБ в постменопаузе [6, 8].

Цель работы — оценить влияние комбинированного препарата «Климодиен» в качестве ЗГТ на выраженность климактерических и сосудистых нарушений у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 70 женщин в возрасте от 45 до 57 лет (средний возраст —  $52,1 \pm 0,6$  года) с продолжительностью постменопаузы от 2 до 10 лет, с различной степенью выраженности климактерического синдрома, страдающих ГБ I—II стадии, без сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на функциональное состояние сосудов. Контрольную группу составили 32 женщины, сопоставимые по возрасту, длительности постменопаузы, но не имеющие проявлений климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний.

I стадия ГБ выявлена у 33% обследованных, II стадия — у 67%. В том числе артериальная гипертензия 1 степени отмечена у 30%, 2 степени — у 64% и 3 степени — у 6%. Средняя длительность заболевания составила  $3,1 \pm 1,0$  года. Всем пациентам с ГБ и лицам контрольной группы проводилось обследование в соответствии с рекомендациями ДАГ1/ВНОК 2000 [7]. Наличие и тяжесть климактерического синдрома (КС) оценивались совместно с гинекологом с учетом модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана, вычисляемого по шкалам нейровегетативных, эндокринно-метаболичес-

ких и психоэмоциональных расстройств. Лабораторная диагностика включала определение в сыворотке крови уровня фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) и 17- $\beta$ -эстрадиола радиоиммунологическим методом на аппаратно-программном комплексе «Микрограмма», версия 9.10 (Москва, 2001).

Функция эндотелия оценивалась по результатам пробы с реактивной гиперемией с помощью УЗ-сканера «Аloka-1400» (Япония) в дуплексном режиме по методике D.S. Celermajer et al. [9]. Нормальной реакцией считали дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра. Кроме того, для оценки эндотелий-независимой вазодилатации выполнялась проба с нитроглицерином; каждая пациентка получала одну дозу ингаляционного спрея «Нитроминт». Вычисленная разница между реакцией на нитроглицерин и на реактивную гиперемию использовалась в качестве «показателя дисфункции», предложенного Д.А. Затейщиковым и соавт. [4].

Все женщины с ГБ были разделены на две группы. В I группу вошли 30 пациенток, которым после обследования была назначена ЗГТ препаратом «Климодиен», который содержит 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг — диеногеста (Shering, Германия), в дозе 1 таб./сут в непрерывном режиме терапии. Среди них 6 женщин с ГБ I стадии получали монотерапию, остальные пациентки принимали «Климодиен» в сочетании с гипотензивными препаратами, в том числе 12 женщин — в комбинации с эналаприлом в дозе 5—10 мг/сут и 12 больных — в комбинации с ателололом в дозе 50 мг/сут. При назначении ЗГТ дополнительными критериями включения являлись: интактная матка, концентрация ФСГ в сыворотке крови свыше 30 мМЕ/мл, глюкозы натощак — менее 5,49 ммоль/л, достаточный уровень образования и мотивации. Критерии исключения: влагалищное кровотечение неясного происхождения, наличие или подозрение на гормональные предраковые заболевания или злокачественные опухоли, тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоз эмболии в анамнезе, применение препаратов для ЗГТ климактерических расстройств в течение последних 3 месяцев.

Во II группу вошли 40 пациенток, получавших только гипотензивную терапию, из них 18 больных принимали эналаприл в дозе 10 мг/сут и 22 женщины — ателолол в дозе

Таблица 1. Исходная характеристика больных в группах лечения

Показатель	I группа (n = 30)			II группа (n = 40)	
	«Климодиен» (n = 6)	«Климодиен» атенолол (n = 12)	«Климодиен» эналаприл (n = 12)	атенолол (n = 18)	эналаприл (n = 22)
Средний возраст, лет	52,5 ± 0,9	53,0 ± 0,8	52,8 ± 0,8	51,8 ± 1,1	52,1 ± 0,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,3 ± 1,1	28,1 ± 0,9	29,8 ± 1,0	29,5 ± 1,1	30,1 ± 1,2
Длительность ГБ, лет	2,0 ± 0,7	2,9 ± 1,2	3,1 ± 1,9	2,8 ± 1,4	3,2 ± 1,8
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	147,8 ± 4,2	158,1 ± 4,3	159,5 ± 5,0	157,3 ± 4,8	160,6 ± 5,1
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	93,7 ± 2,1	97,6 ± 1,2	99,2 ± 1,3	96,1 ± 2,2	99,9 ± 1,8
Длительность менопаузы, лет	4,1 ± 1,2	4,2 ± 1,0	4,3 ± 0,9	4,3 ± 1,1	4,4 ± 1,3
ММИ Куппермана, баллы	23,8 ± 1,8	24,5 ± 1,9	27,9 ± 1,8	25,2 ± 1,6	24,8 ± 2,0

50 мг/сут. Данные, приведенные в таблице 1, показывают, что пациентки всех подгрупп изначально были сопоставимы по всем описываемым характеристикам. Комплекс обследований выполнялся в динамике до назначения препаратов и через 6 месяцев после начала лечения.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения «Statistica 6.0». Достоверность показателей оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ осуществлялся с использованием непараметрических методов Спирмана и Кенделя, а также путем расчета линейного коэффициента корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-anamnestический анализ данных показал, что у 66% больных ГБ развилась в постменопаузе, у 34% отмечено прогрессирование заболевания в постменопаузальном периоде. У всех женщин с ГБ наблюдались проявления климактерического синдрома. У 66% больных выявлен КС легкой степени тяжести (ММИ < 34 баллов), у 34% — средней степени тяжести (ММИ > 34 баллов). Средний возраст наступления менопаузы — 48,1 ± 0,5 лет, средняя длительность ее — 4,5 ± 0,9 года. При лабораторном обследовании у женщин с ГБ отмечено более высокое содержание ФСГ в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (p < 0,05), что косвенно свидетельствует о гипозэстрогении у женщин с ГБ в сочетании с КС.

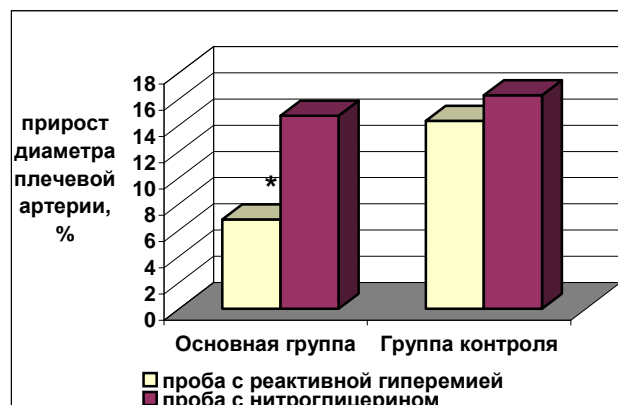


Рис. 1. Прирост диаметра плечевой артерии в пробах с реактивной гиперемией и с нитроглицерином у здоровых женщин и больных ГБ в постменопаузе

\* — достоверность различий показателя с аналогичным показателем группы контроля (p < 0,05)

При оценке функции эндотелия сосудов у женщин основной группы в пробе с реактивной гиперемией обнаружено снижение сосудодвигательной функции эндотелия в 72,9% случаев, в то время как в группе контроля подобные нарушения отсутствовали. По сравнению с контрольной группой процент прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у женщин, страдающих ГБ, был достоверно меньшим (p < 0,05) (рис. 1). В пробе с нитроглицерином существенных различий в группах не отмечалось. Установлена обратная корреляционная зависимость между процентом прироста диаметра артерии и индексом Куппермана (r = -0,4;

**Таблица 2.** Характеристика больных в зависимости от степени выраженности показателя эндотелиальной дисфункции

Показатели	Показатель дисфункции выше 6,2%	Показатель дисфункции ниже 6,2%
Возраст, лет	52,5 ± 0,8	52,3 ± 0,9
Давность ГБ, лет	2,9 ± 1,1	3,1 ± 1,2
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	158,3 ± 4,2	157,5 ± 4,1
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	98,6 ± 1,6	97,4 ± 1,3
Наследственность, %	<b>95%</b>	<b>62%</b>
Дислипидемия, %	<b>39%</b>	<b>32%</b>
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/мл	114,9 ± 5,2	112,7 ± 4,8
Давность КС, лет	4,6 ± 0,9	4,3 ± 1,6
ММИ Куппермана, баллы	<b>29,7 ± 2,2</b>	<b>23,2 ± 2,1*</b>
Эстрадиол, пг/мл	23,1 ± 7,3	31,8 ± 7,1
ФСГ, мМЕ/мл	<b>116,2 ± 6,8</b>	<b>97,3 ± 6,3*</b>

Примечание: \* — достоверность различий с группой больных с показателем дисфункции выше 6,2%

$p < 0,05$ ). Среднее значение показателя дисфункции эндотелия в основной группе равнялось  $8,63 \pm 1,43\%$  и значительно превышало таковой в группе контроля, где показатель дисфункции составил в среднем  $1,8 \pm 1,3\%$  ( $p < 0,05$ ).

Медиана показателя эндотелиальной дисфункции у женщин с ГБ составила 6,2%. У пациенток с показателем дисфункции выше 6,2% выявлены большие значения индекса Куппермана и уровня ФСГ (табл. 2), что предполагает влияние климактерических расстройств на функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с ГБ в постменопаузе. Кроме того, у этих больных достоверно чаще выявлялась отягощенная наследственность по ГБ и дислипидемия. Полученные данные подтверждают связь дисфункции эндотелия с нарушениями липидного обмена и указывают на возможную роль наследственности в развитии этих нарушений. Установлена корреляционная зависимость между показателем дисфункции эндотелия и длительностью КС ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,023$ ), а также уровнем эстрогенов в крови ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,04$ ), что свидетельствует о влиянии климактерических расстройств на состояние сосудов у женщин с ГБ в постменопаузе.

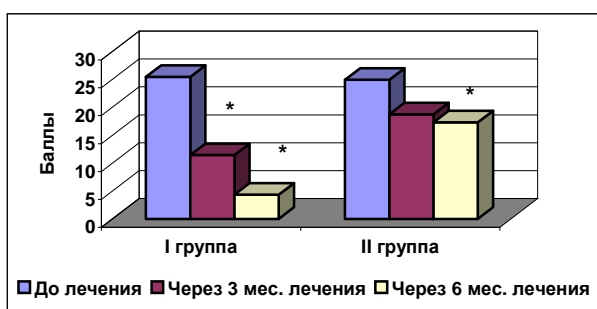
При анализе эффективности терапии в I и II группах были получены следующие результаты. Целевые цифры артериального давления (АД) достигнуты у 86,7% пациенток I группы и у 77,5% — II группы. У 6 больных АД удалось нормализовать с помощью немедикаментозных методов лечения и ЗГТ. Максимальный гипотензивный эффект был получен

при применении «Климодиена» и эналаприла (12 женщин), где целевой уровень АД был достигнут у 92% пациенток.

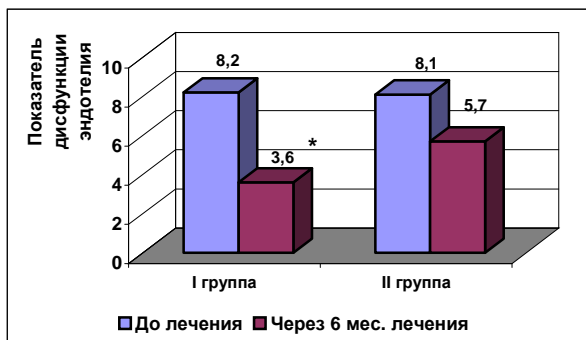
На фоне проводимого лечения у всех пациенток, получавших «Климодиен», наблюдалось исчезновение или уменьшение выраженности климактерических расстройств. Уже через 3 месяца терапии у них наблюдалось достоверное снижение ММИ Куппермана, а во II группе достоверные изменения этого показателя отмечались только через 6 месяцев (рис. 2).

В целом за полгода терапии в группе больных, получавших эстроген-гестагенный препарат, зафиксировано значительное уменьшение ММИ, которое составило  $-21,2 \pm 1,5$  балла ( $p < 0,01$ ) — по сравнению с  $-7,5 \pm 1,7$  балла ( $p < 0,05$ ) у пациенток, получавших только гипотензивные средства. Таким образом, максимальный клинический эффект наблюдался при комбинированном применении гипотензивных средств и «Климодиена». При этом у пациенток не только нормализовалось АД, но и исчезали симптомы дефицита эстрогенов, что значительно повышало качество жизни. Все больные отмечали хорошую переносимость «Климодиена». Наиболее высокая была эффективность лечения по отношению к нейровегетативным и психоэмоциональным симптомам. Наблюдалось исчезновение «приливов», потливости, головокружений, повышенной утомляемости. У 27 (90%) пациенток улучшился сон, настроение, повысилась работоспособность. Почти у половины (42,9%) женщин, страдавших диспареунией, исчезли жалобы.

Частота побочных эффектов в целом составила 23,3%. Среди них отмечены менструальноподобные выделения (20%), нагрубание молочных желез (16,7%) и обострение фурункулеза (3,3%). Все они имели преходящий характер и не потребовали отмены препарата. Подобная частота нежелательных эффектов сопоставима с результатами ряда исследований применения эстроген-гестагенных препаратов у женщин в постменопаузе [11]. На фоне приема ЗГТ отмечено достоверное повышение уровня эстрадиола на 43,8% и снижение уровня ФСГ на 32,5% в сыворотке крови через 6 месяцев лечения ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Динамика ММИ Куппермана у женщин с ГБ в постменопаузе на фоне лечения  
\* — достоверность различий с показателем до лечения ( $p < 0,05$ )



**Рис. 3.** Динамика среднего показателя дисфункции эндотелия у женщин с ГБ в постменопаузе на фоне лечения  
\* — достоверность различий с показателем до лечения ( $p < 0,05$ )

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доценко Ю.В., Лякишев А.А., Гончаренко А.А., Старостин Т.А. Заместительная гормональная терапия у женщин с сердечно-

сосудистой патологией // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 6. — С. 6—8.

Полученная динамика содержания гормонов свидетельствует об уменьшении выраженности климактерических нарушений у пациенток, получавших «Климодиен».

Через 6 месяцев приема препаратов в I и II группах лечения отмечены положительные изменения функционального состояния эндотелия сосудов. В I группе больных показатель дисфункции снизился на 56% ( $p < 0,05$ ), а во II группе — на 38% ( $p > 0,05$ ) (рис. 3). Максимальное уменьшение показателя дисфункции наблюдалось в подгруппе комбинированного лечения эналаприлом и «Климодиеном», где он снизился в среднем на 71% (с  $8,7 \pm 0,9$  до  $2,5 \pm 0,7$ ;  $p < 0,05$ ).

При комбинированной терапии «Климодиеном» и гипотензивными препаратами сосудодвигательная функция эндотелия восстановилась у 10 из 21 женщины (47,6%), в то время как при терапии только гипотензивными препаратами — у 7 из 30 (23,3%). Таким образом, выявлено отчетливое положительное влияние «Климодиена» на сосудодвигательную функцию эндотелия. Подобные результаты подтверждают ряд исследований, в которых доказано, что ЗГТ эстрогенами вызывает улучшение сосудодвигательной функции эндотелия у женщин в постменопаузе [12, 14, 15]. Выявлена обратная корреляционная зависимость между изменением уровня эстрадиола в крови на фоне ЗГТ и положительной динамикой показателя дисфункции ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о прямом влиянии гормонов на эндотелий сосудов и, возможно, является одним из патогенетических механизмов кардиопротективного действия «Климодиена».

## ВЫВОДЫ

Включение препарата «Климодиен» в комплексную терапию ГБ приводит к оптимальной коррекции артериального давления, устранению климактерических расстройств, а также улучшению функционального состояния эндотелия сосудов, что может способствовать профилактике сердечно-сосудистых осложнений у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе.

2. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная ги-

- пертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах // Рус. мед. журн. — 1997. — № 5. — С. 551—558.
3. Зайдиева Я.З. Новые возможности лечения климактерических расстройств в постменопаузе // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 10—15.
  4. Затеищikov Д.А., Минушкина Л.О. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 14—17.
  5. Караченцев А.Н., Сергеев П.В. Вазоактивные эффекты половых гормонов // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 2. — С. 42—45.
  6. Кулаков В.И. Гормональная заместительная терапия у женщин в климактерии: за и против // Топ-Медицина. — 1997. — № 6. — С. 7.
  7. Рекомендации по профилактике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2001. — № 7/1, приложение. — С. 16.
  8. Серебrenникова К.Г., Чумакова Н.В. Заместительная гормональная терапия: преимущества и риск // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 7—12.
  9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111—1115.
  10. Creager M.A., Roddy M.A. Effects of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients // Hypertension. — 1994. — Vol. 24. — P. 505—509.
  11. Darling G.M., Johns J.A., McCloud P.I. et al. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 595—601.
  12. Gillian D.M., Badar D.M., Paura J.A. et al. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women // Circulation. — 1994. — Vol. 90. — P. 786—791.
  13. Mveck A.O. Hypertension and HRT // Maturitas. — 2000. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 4.
  14. Willams J.K., Adams M.R. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries // Circulat. Res. — 1990. — Vol. 81. — P. 1680—1687.
  15. Writting group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trail // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 321—333.

Поступила 21.11.2006 г.