

# Кардиометаболические расстройства и менопаузальная гормонотерапия

В.Е.Балан<sup>✉</sup>, Л.М.Ильина, Е.В.Тихомирова, А.В.Царькова, И.Н.Лазарева, Д.В.Григорьева  
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а

В обзоре освещается роль эндо- и экзогенных эстрогенов и андрогенов в генезе кардиометаболических расстройств у женщин в постменопаузе и роль менопаузальной гормонотерапии в их профилактике.

**Ключевые слова:** постменопауза, эстрогены, андрогены, менопаузальная гормонотерапия, кардиометаболические расстройства.

<sup>✉</sup>balanmed@gmail.com

**Для цитирования:** Балан В.Е., Ильина Л.М., Тихомирова Е.В. и др. Кардиометаболические расстройства и менопаузальная гормонотерапия. Гинекология. 2017; 19 (5): 10–14. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.10-14

## Cardiometabolic disorders and menopausal hormone therapy

V.Ye.Balan<sup>✉</sup>, L.M.Ilina, E.V.Tikhomirova, A.V.Tsarkova, I.N.Lazareva, D.V.Grigorieva  
Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 101000, Russian Federation, Moscow, ul. Pokrovka, d. 22a

The review highlights the role of endo- and exogenous estrogens and androgens in the genesis of cardiometabolic disorders in postmenopausal women and the role of menopausal hormone therapy in their prevention.

**Key words:** postmenopause, estrogens, androgens, menopausal hormone therapy, cardiometabolic disorders.

<sup>✉</sup>balanmed@gmail.com

**For citation:** Balan V.Ye., Ilina L.M., Tikhomirova E.V. et al. Cardiometabolic disorders and menopausal hormone therapy. Gynecology. 2017; 19 (5): 10–14. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.10-14

Демографическая ситуация в современном мире однонаправленно изменяется во всех развитых странах. Средняя продолжительность жизни увеличивается и к 2050 г. составит более 75 лет, а численность пожилых людей возрастет до 2 млрд, и большинство из них будут женщины [1]. Ведущей причиной инвалидизации и смертности женщин в 60–70% случаев по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре общей смертности в России ССЗ составляют 57%, что показывает крайне неутешительную динамику: еще 10–15 лет назад эта цифра не превышала 41,1% [34].

Климактерий – период жизни, характеризующийся значительными гормональными изменениями, наиболее значимым из которых является эстрогенный дефицит, вызывающий типичные менопаузальные симптомы и ускоряющий развитие ССЗ, от которых эстрогены «защищают» в репродуктивном возрасте. В связи с увеличением продолжительности жизни современных женщин значительная часть ее придется на постменопаузу. Ранее других возникают вазомоторные симптомы, ведущие к появлению приливов, снижению качества сна, раздражительности, расстройствам концентрации, снижению качества жизни и ухудшению состояния здоровья. Вазомоторные симптомы, как показывает исследование SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) [13], сохраняются в среднем в течение 7,4 года и ассоциированы с рисками развития ССЗ, остеопороза и когнитивных расстройств [26]. По сравнению с плацебо эстрогены сами по себе или в комбинации с прогестагенами уменьшают частоту приливов и тяжесть других симптомов на 75%, ни одна другая схема фармакологической или альтернативной терапии не дает большего эффекта [1].

Большинство ССЗ у женщин и их осложнений начинает формироваться в период пери- и постменопаузы, в среднем на 10–12 лет позже, чем у мужчин. Практически все ученые связывают более позднюю манифестацию ССЗ у женщин с защитными свойствами женских половых гормонов, и в первую очередь – эстрогенов [3]. Несмотря на существующую онкофобию как у врачей, так и у пациентов, особенно при назначении менопаузальной гормонотерапии (МГТ), согласно экспертной оценке, в США каждая 2-я женщина умирает от заболеваний сердца или инсульта и только каждая 25-я – от рака молочной железы. В США ежегодная смер-

тность в результате ССЗ превышает суммарную смертность от рака, хронических легочных заболеваний, болезни Альцгеймера и всех несчастных случаев [11]. Как и в других странах Европы, в России более 1/2 смертей у женщин также происходят в результате фатальных ССЗ. Общая стратегия поддержания здоровья женщины в пре- и постменопаузе, наряду с соблюдением здорового образа жизни, включает МГТ. МГТ позволяет частично восполнить дефицит половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние женщины, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений. У современной 50-летней женщины риск развития в последующем ишемической болезни сердца (ИБС) составляет около 45%, смерти от ИБС – около 30%. Таким образом, своевременное назначение МГТ на каждую 1 тыс. женщин потенциально может спасти 6 жизней, предупредить развитие болезней сердца у 8, предупредить развитие тромбоза – у 5 женщин [7, 8].

Существующее мнение о дефиците андрогенов, развивающемся в пери- и постменопаузе, не поддерживается современными доказательными данными. До недавнего времени данные относительно частоты и неблагоприятной роли избытка андрогенов в постменопаузе были ограничены и противоречивы [29, 30]. Наиболее глубоко и прицельно характеристики естественного перехода от прек-постменопаузе, в том числе возможная взаимосвязь между изменением уровней половых гормонов и факторами риска ССЗ, были изучены в ходе проспективного мультиэтнического исследования SWAN. В ходе SWAN разные клинические и гормональные характеристики сначала изучались в поперечном исследовании исходных данных участниц (n=3297), а затем в продольном исследовании в отдельных группах женщин в течение 5–8-летнего наблюдения. Даже после корректировки с величиной индекса массы тела (ИМТ) исходные низкие значения глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и повышение индекса свободных андрогенов (ИСА) коррелировали с увеличением факторов риска ССЗ, включая более высокие уровни инсулина, глюкозы натощак, ряд показателей гемостаза, противовоспалительных маркеров и неблагоприятный профиль липидов [31]. Низкие уровни эстрадиола также были связаны с повышенным риском ССЗ, но в меньшей степени. В ходе анализа исходных данных участниц SWAN была

выявлена также выраженная обратная корреляционная зависимость между уровнем ГСПС и ИМТ, окружностью талии, соотношением окружность талии/окружность бедер и распространенностью метаболического синдрома (МС) [22].

Авторы SWAN пришли к заключению, что поскольку уровни эстрадиола резко уменьшаются в течение переходного периода, а уровни тестостерона остаются относительно постоянными, полученные результаты могут определяться относительным избытком андрогенов (относительной гиперандрогенией), которая хотя бы частично ответственна за увеличение риска развития МС и ССЗ у женщин в постменопаузе [24]. Учитывая влияние ИМТ и инсулина на уровень ГСПС и сложные взаимоотношения между концентрацией этого связывающего белка с уровнем свободного тестостерона, невозможно достоверно утверждать, является ли повышение содержания тестостерона причиной или только одним из звеньев в цепи этих взаимосвязанных нарушений, но наличие такой корреляционной связи показано весьма убедительно. Британский национальный институт здоровья и высококачественного ведения пациентов (UK National Institute for Health and Care Excellence – NICE) опубликовал проект рекомендаций по вопросам менопаузы для обсуждения специалистов. Было отмечено, что на момент подготовки рекомендаций NICE (июнь 2015 г.) в Великобритании отсутствовало регистрационное свидетельство на применение тестостерона у женщин.

Таким образом, для постменопаузы характерен не андрогенный дефицит, а относительная гиперандрогения.

Поскольку главной причиной смертности женщин остаются кардиометаболические расстройства, представляется важным осветить преимущества комбинации дроспиренон/эстрадиол в отношении сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе.

Ключевым преимуществом комбинации эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг является уникальное сочетание антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов прогестерона, благодаря чему препарат благоприятно влияет на уровень артериального давления (АД), липидный профиль, углеводный/инсулиновый обмен и композиционный состав тела (профилактика развития висцерального ожирения).

Как известно, характерная для переходного периода и ранней постменопаузы относительная гиперандрогения [25] напрямую коррелирует с увеличением частоты кальцификации аорты и коронарных сосудов [17], а ИСА является определяющим фактором артериальной жесткости [27]. В связи с этим значимость антиандрогенного влияния препарата в отношении профилактики атерогенеза существенно возрастает.

После обнаружения важной роли минералокортикоидных рецепторов в дифференциации жировой ткани показана потенциальная роль прогестерона и прогестиннов с антиминералокортикоидными свойствами в контроле массы тела и пролиферации жировой ткани [28]. Следует отметить, что рост ожирения не только носит характер эпидемии, но и часто связан с артериальной гипертензией, особенно с резистентными к традиционному лечению формами. Существует гипотеза о ключевой роли минералокортикоидов в патогенезе связанной с ожирением артериальной гипертензии [29]. Правомочность этой гипотезы подтверждается клиническими данными, полученными S.Engel и соавт., которые изучали влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) по данным уровня ангиотензиногена, ренина, альдостерона, ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II в крови и также ряда этих параметров в биоптатах жировой ткани на связанную с ожирением гипертензию [30]. Авторы подсчитали, что снижение массы тела на 5% коррелирует со значимым снижением показателей активности РААС в крови и жировой ткани и вносит свой вклад в уменьшение уровня АД. Результаты этого исследования подтверждают четкую взаимосвязь между ожирением, уровнем АД и активностью РААС.

Огромный интерес представляют результаты крупномасштабного когортного исследования EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women taking HRT), проведен-

ного в 7 европейских странах с участием более 30 тыс. женщин в постменопаузе (более 100 000 женщин-лет наблюдения), что делает результаты данного исследования по мощности сопоставимыми с таковыми WHI (Women's Health Initiative), несмотря на разный дизайн [15].

В исследовании EURAS-HRT пациентки реже нуждались в гипотензивной терапии на фоне комбинации эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг по сравнению с другими изучаемыми режимами МГТ [31]. На фоне комбинации дроспиренон/эстрадиол выявлена отчетливая тенденция к снижению частоты артериальной тромбоэмболии (откорректированное отношение рисков – ОР 0,4, 95% доверительный интервал – ДИ 0,1–1,1); острого инфаркта миокарда (откорректированное ОР 0,5, 95% ДИ 0,2–1,2) и ишемического инсульта (откорректированное ОР 0,5, 95% ДИ 0,2–1,0;  $p < 0,05$ ) по сравнению с другими препаратами для МГТ, хотя низкое число этих событий не позволило установить статистическую значимость.

Наряду с эндотелиальной дисфункцией МС играет существенную роль в повышении сердечно-сосудистого риска в постменопаузе. В 2 работах оценивалось влияние комбинации эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг на важнейшие кардиометаболические параметры у женщин с МС по сравнению с женщинами без этих расстройств. В одном из них [22] после 6 мес лечения отмечено улучшение метаболических параметров в обеих группах женщин, однако только у пациенток с МС снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и систолического АД было статистически значимым. В другом исследовании сравнивались эффекты использования двух комбинаций: эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг и эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг в течение 6 мес у женщин в постменопаузе с МС ( $n=160$ ) [24]. Исходно и спустя 6 мес лечения измерялись важнейшие антропометрические параметры, маркеры воспаления и метаболические показатели, включая колебания уровня глюкозы в крови в течение 48 ч (mean amplitude of glycemic excursions – MAGE). К концу лечения в обеих группах женщин отмечено снижение уровня глюкозы натощак ( $p < 0,05$ ), однако только на фоне комбинации эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг выявлено статистически значимое уменьшение окружности талии, уровня глюкозы после приема пищи, концентрации триглицеридов, показателя MAGE, индекса HOMA-IR и содержания в плазме провоспалительного маркера интерлейкина-6 ( $p < 0,05$ ).

Отдельного внимания заслуживает вопрос возможных онкорисков, ассоциированных с приемом различных гестагенов. С.Отто и соавт. сравнили влияние дроспиренона и медроксипрогестерона ацетата на молочные железы и эндометрий. Медроксипрогестерона ацетат продемонстрировал митотическую активность в молочных железах в той же дозе, в которой оказывается влияние на эндометрий. Дроспиренон же продемонстрировал влияние на эндометрий в дозах меньших, чем это необходимо для стимуляции клеточной пролиферации в молочной железе. Авторы исследования свидетельствуют, что использование МГТ с дроспиренонем может быть безопасным для молочной железы ввиду разной чувствительности тканей к одной и той же дозе дроспиренона [35]. Таким образом, данные *in vitro* свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности дроспиренона в отношении молочной железы.

Нельзя забывать, что среди модифицируемых факторов риска ожирение у женщин в постменопаузе, особенно висцеральное, и инсулинорезистентность являются наиболее важными. При этом если в пременопаузе избыточная масса тела (гиноидное ожирение) относится к числу нейтральных факторов, то в постменопаузе выявлена четкая корреляция рака молочной железы с абдоминальным/висцеральным ожирением [20]. Необходимы дальнейшие клинические исследования для подтверждения уникальных благоприятных эффектов дроспиренона на молочную железу. Биологическим объяснением этих результатов может служить не только возможная роль минералокортикоидных рецепторов, но также благоприятное влияние дроспиренона на метаболические процессы в организме женщины.

Поскольку метаболические расстройства достаточно распространены у женщин в переходный период и в ранней постменопаузе, рекомендации по снижению массы тела и

увеличению физической активности крайне важны для снижения риска развития диабета и ССЗ. При наличии показаний для МГТ следует особое внимание обращать (помимо низкой дозы эстрогена) на характеристики прогестерона.

В документе Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) для практических врачей говорится, что низко- и ультранизкодозированные системные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов [12].

Что считать низкими дозами? Доза 2 мг 17β-эстрадиола или эстрадиола валерата является в препаратах МГТ стандартной дозой, 1 мг – низкой и 0,5 мг – ультра-низкой дозой.

В 2005 г. в США FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами) одобрило комбинацию дроспиренона и 17β-эстрадиола для лечения вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе. При длительном приеме МГТ целесообразен периодический пересмотр наименьшей эффективной дозы эстрогена и гестагена. На сегодняшний день самой низкодозированной является комбинация 0,25 мг дроспиренона и 0,5 мг 17β-эстрадиола. Ультранизкодозированный препарат эффективен для лечения как умеренных, так и тяжелых вазомоторных симптомов. Препарат полностью соответствует современной стратегии применения МГТ в минимально эффективной дозе и расширяет возможности гормональной терапии у женщин в постменопаузе.

17β-эстрадиол обеспечивает замещение эндогенных гормонов во время и после менопаузы. Поскольку монотерапия эстрогенами обладает дозозависимым стимулирующим действием на митозы и пролиферацию эндометрия и, следовательно, повышает частоту возникновения гиперплазии и рака эндометрия, то добавление дроспиренона позволяет избежать этих последствий. Дроспиренон оказывает очень сходные с естественным прогестероном фармакодинамические воздействия.

## Заключение

Как показали результаты SWAN, более 30% женщин уже в переходный период испытывают разные метаболические расстройства, являющиеся важнейшим прогностическим фактором риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений в будущем [20]. Менопауза сама по себе является уникальным фактором риска кардиометаболических расстройств у женщин, и нарушение баланса половых гормонов в этот период вносит значимый вклад в их развитие помимо закономерных возрастных влияний. Метаанализы опубликованных исследований показали, что при моно- и комбинированной МГТ количество случаев сахарного диабета типа 2 уменьшается почти на 40%, определяется более низкий уровень глюкозы и гликированного гемоглобина [32, 33]. Эффект исчезает при прекращении МГТ.

Несмотря на значительное снижение вероятности возникновения сахарного диабета типа 2, МГТ не утверждена для этой цели.

Гормональная терапия может уменьшить накопление жира в брюшной полости и набор массы тела, что нередко связано с переходом в климактерий.

В последние годы большое внимание уделяется свойствам прогестагенного компонента, который не должен нивелировать благоприятные эффекты эстрогенов, а в идеале должен потенцировать их (Консенсус российских кардиологов и гинекологов, 2008 г.). Так, низкодозированная МГТ (эстрадиол/дроспиренон) у женщин в постменопаузе с признаками МС оказывает положительный эффект на углеводный обмен, повышает чувствительность тканей к инсулину, оказывает положительное влияние на липидный обмен. Назначение комбинации 17β-эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг благоприятно влияет на субклинические проявления ССЗ, что укладывается в концепцию дополнительных терапевтических преимуществ.

Доступность комбинации эстрадиол/дроспиренон (0,5 мг/0,25 мг) с более низкой дозой эстрадиола по сравнению с традиционными гормональными препара-

тами предоставляет новые возможности для врачей и позволяет лучше адаптировать лечение менопаузальных симптомов к потребностям и индивидуальному профилю рисков пациенток.

## Литература/References

1. North American Menopause Society (2015). The North American Menopause Society statement on continuing use of systemic hormone therapy after age 65. *Menopause* 2015; 22 (7): 693. <http://www.menopause.org/docs/default-source/2015/2015-nams-hormone-therapy-after-age-65.pdf>. Accessed August 24, 2015.
2. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы. Проект (Москва 2015). *Климактерий*. 2014; 4: 8–31. / *Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы. Проект (Москва 2015). Климактерий*. 2014; 4: 8–31. [in Russian]
3. Павлушина Т.О., Шувалова Ю.А., Каминная В.И. и др. Ассоциация классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и факторов воспаления с тяжестью коронарного атеросклероза. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2012; 6. URL: [www.science-education.ru/106-7993/](http://www.science-education.ru/106-7993/). / *Pavlumina T.O., Shuvalova Yu.A., Kaminnaya V.I. i dr. Assotsiatsiia klassicheskikh faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy i faktorov vospaleniia s tiazhest'iu koronar'nogo ateroskleroza. Sovrem. problemy nauki i obrazovaniia*. 2012; 6. URL: [www.science-education.ru/106-7993/](http://www.science-education.ru/106-7993/). [in Russian]
4. Segers P, Kips JG, Vermeersch SJ et al. A model expression for the ambulatory arterial stiffness index. *J Hypertens* 2013; 31 (1): 211–2. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835a927b.
5. NICE guideline 2015. *Menopause: diagnosis and management*. [nice.org.uk/guidance/ng23](http://nice.org.uk/guidance/ng23)
6. Vestergaard P, Hermann P, Jensen JE et al. Effects of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and opioids on bone mineral density and risk of fracture: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS). *Osteoporos Int* 2012; 23 (4): 1255–65.
7. World population projected to reach 9.6 billion by 2050 with most growth in developing regions, especially Africa, 2013 United Nations [http://esa.un.org/unpd/wpp/Documentation/pdf/WPP2012\\_Press\\_Release.pdf](http://esa.un.org/unpd/wpp/Documentation/pdf/WPP2012_Press_Release.pdf) 26.02.2015
8. De Villiers TJ et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–4.
9. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1429–30.
10. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocrine Rev* 1985; 6: 371–99.
11. Roger VL et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 18–209.
12. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstetrics & Gynecology* 2014; 123: 202–16.
13. Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition [published online ahead of print February 16, 2015]. *JAMA Intern Med* doi:10.1001/jamainternmed.2014.8063
14. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10 (2): 135–46.
15. International Consultation on Sexual Medicine Organized under the auspices of the International Consultation on Urological Diseases (ICUD) and the International Society for Sexual Medicine (ISSM) July 10–13, 2009. *ICSM2009\_finalprogram\_website.pdf*
16. Dinger J, Heinemann K (Berlin Center for Epidemiology and Health Research EURAS-HRT) The Safety of Oral Hormone Replacement Therapy: Final Results from the EURAS-HRT Study. 13th World Congress on Menopause, Rome, 8–11 June 2011
17. Sutton-Tyrrell K, Wildman R, Matthews K et al. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 2005; 111: 1242–9.

18. Santoro N, Torrens J, Crawford S et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4836–45.
19. Janssen I, Powell L, Crawford S et al. Menopause and the metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1568–75.
20. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ES-HRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group *Fertil Steril* 2011; 97: 28–38.
21. Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 15–25.
22. Franciscis PD, Mainini G, Labriola D et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40 (2): 233–5.
23. Woodis CB, McLendon AN, Muzyk AJ. Testosterone Supplementation for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Pharmacotherapy* 2012; 32 (1): 38–53.
24. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycaemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr)* 2014; 36 (1): 265–74.
25. Janssen I, Powel LH, Kazlauskaitė R et al. Testosterone and Visceral Fat in Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study. *Obesity* 2010; 18 (3): 604–10.
26. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 524–34.
27. Lambrinoudaki I, Georgopoulos GA, Athanasouli F et al. Free androgen index as a determinant of arterial stiffness in menopause: a mediation analysis. *Menopause* 2017; 24 (6): 635–44.
28. Caprio M, Antelmi A, Chebrite G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* 2011; 152 (1): 113–25.
29. Byrd JB, Brook RD. A critical review of the evidence supporting aldosterone in the etiology and its blockade in the treatment of obesity-associated hypertension. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 3–9.
30. Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005; 45: 356–62.
31. Dinger J, Bardenbeuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric* 2016; 19 (4): 349–56.
32. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538–54.
33. Xu Y, Lin J, Wang S et al. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Soc* 2014; 30: 350–61.
34. Чазова ИЕ., Оценкова ЕВ. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. *Аналитический вестн.* 2015; 44 (597). / Chazova IE., Oschepkova EV. Opyt bor'by s serdechno-sosudistyimi zabolevaniyami v Rossii. *Analiticheskii vestn.* 2015; 44 (597). [in Russian]
35. Otto C, Fuchs I, Altmann H, Klewer M, Walter A, Prella K, et al. Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology*. 2008;149(8):3952-9.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Балан Вера Ефимовна** – д-р мед. наук, проф., рук. поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: balanmed@gmail.com

**Ильина Лилия Михайловна** – канд. мед. наук, ГБУЗ МО МОНИИАГ

**Тихомирова Елена Владиславовна** – ст. науч. сотр. поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ

**Царькова Алина Владимировна** – врач поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ

**Лазарева Инна Николаевна** – науч. сотр. поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ

**Григорьева Диана Викторовна** – науч. сотр. поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ