Важные аспекты выбора препарата менопаузальной гормональной терапии

Г.Б. ДИККЕ
ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»

У женщин существует прямая связь между менопаузой и симптомами – приливами, лабильностью настроения, нарушениями сна и когнитивных функций. Все эти проявления последовательно связаны со снижением уровня эстрогенов.

Кроме того, вступая в период постменопаузы женщины становятся подвержены риску метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний вследствие патогенетических изменений, таких как состояния относительной гиперандрогении и дефицита прогестерона, помимо критического снижения уровня эстрогенов.

Что чувствуют женщины?

Ким Виктория Кэттрол, 1956 года рождения (63 года), актриса (Канада, Великобритания), премия Lucy Award (1999 г.), телесериал «Секс в большом городе»: ***«Помню, как сейчас: я собираюсь на свидание, и вдруг у меня возникает чувство разгоряченности, как будто меня окунули в котел с кипящей водой»***.

Дженнифер Джоанна Энистон, 1969 года рождения (51 год), актриса, кинорежиссер и продюсер (США), премия «Золотой глобус» (2003 г.) и другие, телесериал «Друзья»: ***«Если я просыпаюсь в три часа ночи, в моей голове начинаются разговоры, которые я не могу остановить, поэтому и не сплю»***.

Мэри Луиз Стрип (Мэрил Стрип), 1949 года рождения (70 лет), актриса, кинопродюсер (США), три премии «Оскар» (1980, 1983, 2012 гг.) и многие другие, «Крамер против Крамера», «Выбор Софи», «Железная леди». Когда в 1998 г. во время интервью ей задали вопрос, правда ли она может прочитать сценарий пару раз и запомнить его наизусть, Мэрил громко рассмеялась и ответила: ***«Да… но это было до менопаузы»***.

КОММЕНТАРИЙ. Как выяснилось в последние годы, не все симптомы, о которых сообщают женщины, обусловлены именно менопаузой. Экспертами получены убедительные доказательства связи с менопаузой только 4 из них – вазомоторные симптомы (приливы), трудности со сном/бессонница, лабильность настроения и сухость влагалища/диспареуния. Позднее к ним добавили расстройства когнитивной функции [1, 2].

Женщины с приливами демонстрируют достоверно большие показатели систолического и диастолического артериального давления (АД) и более высокий риск гипертензии по сравнению с пациентками без приливов, ночная потливость ассоциирована с достоверно большими показателями АД, уровнями общего холестерина и более высоким индексом массы тела – ИМТ [3]. Частота и тяжесть приливов тесно связаны с метаболическими нарушениями – у женщин с ожирением вазомоторные симптомы отмечаются чаще [4], а также они связаны с 30% повышением сердечно-сосудистого риска (увеличение частоты ишемической болезни сердца), инфарктов и инсультов, особенно у женщин при наступлении менопаузы ранее 45 лет [5].

Дженнифер Энистон:

> *Если я просыпаюсь в три часа ночи, в моей голове начинаются разговоры, которые я не могу остановить, поэтому и не сплю*

Что об этом говорят ученые?

С.В. Юренева: «Выявлена корреляционная зависимость между вазомоторными симптомами и инсулинорезистентностью, эндотелиальной дисфункцией, повышением кальцификации аорты и толщиной интимы–медиа сонной артерии, уровнем маркеров коагуляции и воспаления» [6].

Н.А. Войченко: «Снижение уровня прогестерона (0,06 мкг/л) при нормальном уровне эстрадиола – E_2 (80 пг/мл) у женщин в перименопаузе является фактором, провоцирующим повышение АД, а также симпатического тонуса вегетативной нервной системы. У пациенток в постменопаузе риск развития метаболических нарушений (повышение индекса атерогенности) коррелирует с уровнем свободной фракции тестостерона» [7].

И.В. Кузнецова: «Отличия факторов риска ССЗ у разных полов, разная ответная реакция женского и мужского организма на однотипные лечебные воздействия побуждают, с одной стороны, к развитию гендерно ориентированной кардиологической практики и, с другой – определяют необходимость включения гинекологов в разработку и осуществление профилактических мероприятий по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» [8].

В.П. Сметник: «В настоящее время принято выделять "окно терапевтических возможностей менопаузальной гормональной терапии (МГТ)" с целью получения максимального профилактического и лечебного эффекта. Оно "открывается" в пременопаузе [в случае появления типичных симптомов менопаузального синдрома или после овариэктомии, преждевременной (37–40 лет) и ранней менопаузе (41–45 лет), длительной аменорее в репродуктивном возрасте], а также при наличии факторов риска ССЗ. Его "закрытие" происходит в возрасте старше 65 лет или после 10 лет постменопаузы, когда устанавливается иной гомеостаз, резко уменьшается число гормональных рецепторов в сосудистой системе» [9].

И.Е. Чазова: «Существенную роль в сохранении здоровья женщины на долгую перспективу может играть акушер-гинеколог. Латентное прогрессирование и поздняя клиническая манифестация ССЗ у женщин ухудшают прогноз и ставят во главу угла их профилактику» [10].

КОММЕНТАРИЙ. Основными патогенетическими причинами менопаузальных расстройств являются гипоэстрогения, относительная гиперандрогения и активация РААС.

Причина возникновения приливов до настоящего времени точно не определена. Наиболее приемлемая теория подразумевает, что происходят перестройка и сужение сосудов кровеносной системы в связи с колебаниями или

Ким Виктория Кэттрол:

“Помню, как сейчас: я собираюсь на свидание, и вдруг у меня возникает чувство разгоряченности, как будто меня окунули в котел с кипящей водой

потерей выработки эстрогенов, которые оказывают влияние на центр терморегуляции [11].

Состояние относительной гиперандрогении, неизбежно возникающее у женщины в период постменопаузы, играет очень важную роль в метаболических нарушениях и перераспределении жировой ткани. Также важную роль в патогенезе играет и активация РААС. Альдостерон способствует дифференцировке белых и коричневых адипоцитов in vitro посредством специфической активации минералокортикоидных рецепторов. Снижение массы мышечной ткани и увеличение количества висцерального жира в постменопаузе могут наблюдаться даже без существенного увеличения ИМТ. Висцеральное ожирение – закономерный результат относительной гиперандрогении и реактивации РААС, четко коррелирует с инсулинорезистентностью, гипертензией, дислипидемией – общепризнанными факторами риска развития ССЗ (рис. 1) [12, 13].

МГТ остается «золотым стандартом» лечения менопаузальных симптомов [14]. Принимая во внимание характерные для менопаузы изменения при выборе препарата для МГТ, предпочтение может быть отдано прогестину с антиандрогенными и антиминералокортикоидными свойствами – дроспиренону (ДРСП), преимущества которого обусловлены наличием в постменопаузе относительного избытка альдостероновых влияний, из-за снижения действия собственного прогестерона на альдостерон. Также важен антиадипогенный эффект ДРСП, а именно его способность ингибировать дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты (рис. 2) [15].

Рис. 1. Повышение тонуса симпатоадреналовой системы сопровождается активацией РААС, что суммарно ведет к повышению АД и увеличению риска ССЗ [12].

Во время интервью **Мэрил Стрип** задали вопрос, правда ли она может прочитать сценарий пару раз и запомнить его наизусть, Мэрил громко рассмеялась и ответила:

“Да... но это было до менопаузы

Как действовать практикующим врачам?

Более 25 лет Североамериканское общество менопаузы (NAMS) было и остается ведущим источником информации о менопаузе для медицинских работников. Фрагменты главного учебника, подготовленного NAMS, «Практика менопаузы: руководство для клинициста» в кратком изложении с указанием уровня доказательности приводятся ниже для улучшения понимания и управления здоровьем женщин на этом критическом этапе жизни.

I. Клиническая оценка менопаузальных симптомов и факторов риска ССЗ (скрининг)

1. Обследование женщин должно быть индивидуальным, основанным на личном и семейном анамнезе, результатах объективного обследования, образа жизни и других конкретных факторов риска, частоты менопаузальных симптомов и их тяжести (уровень II).

2. Измерения гормонов для определения статуса менопаузы обычно не показаны, поскольку изменения менструального цикла, как правило, являются лучшим предиктором менопаузы. Уровни фолликулостимулирующего гормона и антимюллерова гормона отражают резерв яичников и могут быть исследованы, если симптомы менопаузы нетипичны или возникают в раннем возрасте (уровень II).

3. Аномальное кровотечение требует оценки, и доступны несколько методов, включая ультразвуковое исследование, гистероскопию, а также гистологическое исследование аспиратов эндометрия. Оценка толщины эндометрия с помощью трансвагинального ультразвукового исследования является подходящим начальным этапом, при этом биопсия эндометрия и дальнейшая оценка показаны при утолщении эндометрия (более 5 мм) или стойком кровотечении независимо от его толщины (уровень I).

4. Сердечно-сосудистый скрининг должен включать сбор анамнеза и объективное обследование с измерением роста, массы тела, окружности талии и АД. Показаны исследования липидного и биохимического профиля (углеводный обмен). Электрокардиограмма не рекомендуется для обычного скрининга, но может быть показана на основании анамнеза и результатов объективного обследования (уровень II).

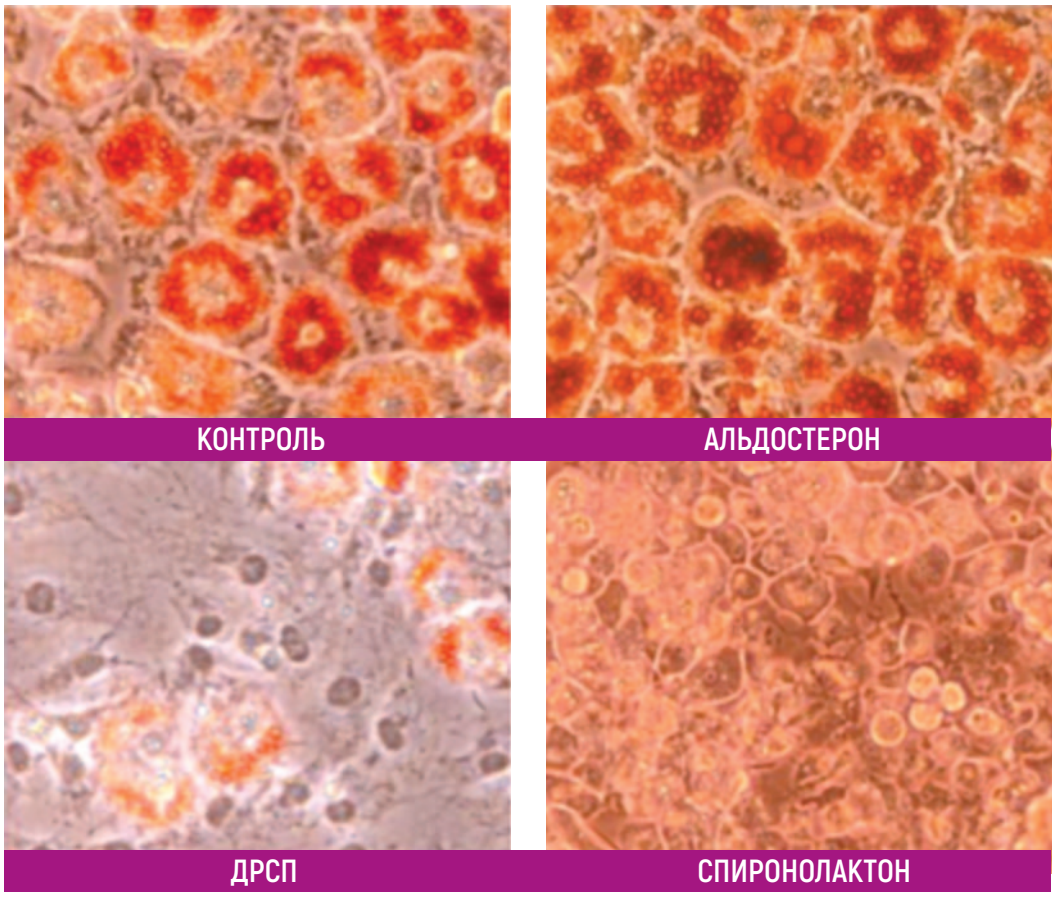
5. Консультируя женщину относительно лечения симптомов, связанных с менопаузой, врач должен рассмотреть все доступные варианты и побудить ее играть активную роль в процессе принятия решений (уровень II).

6. Рекомендуется периодически оценивать результаты лечения и при необходимости корректировать схемы (уровень III).

II. МГТ – «золотой стандарт» лечения менопаузальных симптомов

1. Лечение умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов является основным показанием для МГТ. Преимущества перевешивают

Рис. 2. Влияние ДРСП на висцеральный жир: эффект блокады конверсии адипоцитов (материал: первичные культуры преадипоцитов человека; микроскопия, окр. масляным красным) [15].



риски для большинства здоровых женщин с симптомами моложе 60 лет или в течение 10 лет после последней менструации («окно терапевтических возможностей»).

2. МГТ следует использовать в течение периода времени, необходимого для купирования симптомов менопаузы. Индивидуализация важна при принятии решения об использовании МГТ и должна учитывать личные факторы риска женщины и ее приоритеты в отношении качества жизни в этом решении (уровень II).

3. Увеличенная продолжительность использования МГТ может быть целесообразной у женщин с симптомами или с факторами риска. В этих случаях рекомендуется тщательная оценка индивидуальных преимуществ и рисков (уровень III).

4. Женщинам с первичной недостаточностью яичников или ранней менопаузой без противопоказаний к МГТ следует рассмотреть возможность использования комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов до среднего возраста естественной менопаузы (52 года). Для женщин с сохраняющимися симптомами возможен более длительный срок (уровень II). По последним данным нет причин для ограничения длительности МГТ, при отсутствии противопоказаний, а соответственно, терапия может быть сколь угодно долгой [16].

III. Выбор препарата для МГТ, его дозы и продолжительности лечения

1. Выбор препарата МГТ должен быть патогенетически обоснован и строится на индивидуальных потребностях пациентки (купирование вазомоторных и других симптомов, снижение риска поздних обменных нарушений, улучшение качества жизни).

2. Для купирования симптомов менопаузы следует использовать минимально эффективную дозу E_2. Как правило в ранней постменопаузе это 1 мг, в более позднем возрасте как правило достаточно 0,5 мг в течение времени, когда симптомы не будут возобновляться после прекращения приема препарата.

3. Поскольку некоторые женщины 65 лет и старше продолжают нуждаться в МГТ для лечения персистирующих вазомоторных симптомов (10% женщин испытывают приливы в течение 10 лет или дольше), не следует рутинно прекращать МГТ у женщин старше 65 лет. Возможно продолжение использования МГТ в ультранизкой дозе (0,5 мг E_2). Если при переходе на ультранизкую дозу приливы возобновляются и не купируются в течение 14 дней, следует вернуться к минимально эффективной дозе МГТ.

4. E_2 идентичен практически во всех препаратах МГТ, соответственно, дополнительным положительным эффектам может способствовать гестаген. Препарат с таким гестагеном с антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием, способствуя патогенетическому влиянию на менопаузальные расстройства, а также риски поздних нарушений, может быть препаратом выбора для пациенток в постменопаузе.

КОММЕНТАРИЙ. Препараты, содержащие 1 или 0,5 мг E_2 и ДРСП (Анжелик® и Анжелик® Микро), способствуют восполнению дефицита эстрогенов и уменьшению количества приливов (86–90% по сравнению с плацебо) [17].

А гестагенный компонент – ДРСП в составе Анжелик® и Анжелик® Микро гармонично дополняет положительные эффекты ключевого компонента – эстрогена и оказывает антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты, таким образом воздействует на основные патогенетические изменения, происходящие в период ранней постменопаузы: дефицит эстрогенов, формирование состояния относительной гиперандрогении и дефицит прогестерона, в том числе у женщин без выраженного риска метаболических осложнений.

По данным L. Schierbeck (2012 г.), МГТ в течение 10 лет способствовала снижению риска общей смертности (39%), сердечной недостаточности или острого инфаркта миокарда без повышения риска рака молочной железы, венозной тромбоэмболии и инсульта [18]. После 16 лет наблюдения эти преимущества сохранялись.

Анжелик® Микро с ультранизкой дозой E_2 также способствует поддержанию качества жизни у пациенток с симптомами менопаузы – 80% женщин отметили улучшение и выраженное улучшение своего состояния [19].

Таким образом, раннее начало терапии приливов способствует не только купированию текущих жалоб и сохранению качества жизни, но и способствует уменьшению риска развития средневременных и поздних нарушений постменопаузы, в том числе сердечно-сосудистых событий.

Статья подготовлена при поддержке АО «Байер»

Литература

1. *Greendale GA et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. Neurology 2009; 72: 1850–57.*
2. *Santoro N et al. Menopausal Symptoms and Their Management. Endocrinol Metab Clin North Am 2015; 44 (3): 497–515.*
3. *Franco OH et al. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: systematic review and meta-analysis. Maturitas 2015; 81: 353–61.*
4. *Duffy OK et al. Factors associated with reporting classic menopausal symptoms differ. Climacteric 2013; 16 (2): 240–51.*
5. *Muka T et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol 2016; 1 (7): 767–76.*
6. *Юренева С.В. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Акушерство и гинекология. 2018; 7: 32–8.*
7. *Войченко Н.А. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 3: 123–30.*
8. *Кузнецова И.В. Риск и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе. Мед. алфавит. 2019; 2 (14): 6–14.*
9. *Сметник В.П. Лечение климактерических расстройств. Мед. совет. 2007; 4: 38–43.*
10. *Чазова И.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Рос. кардиологический журн. 2008; 4: 61–77.*
11. *Reed SD et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. Menopause 2014; 21: 153–8.*
12. *Синицына Е.Н. и др. Ожирение и артериальная гипертония. Лечащий врач. 2008; 2.*
13. *Bay-Jensen AC et al. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. Menopause 2013; 20 (5): 578–86.*
14. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2016.*
15. *Caprio M et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. Endocrinology 2011; 152 (1): 113–25.*
16. *Shifren JL et al. The North American Menopause Society Recommendations for clinical care of midlife women. Menopause 2014; 21 (1): 1–25.*
17. *Archer DF et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17A-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2014; 21 (3): 227–35.*
18. *Schierbeck LL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. BMJ 2012; 345: 6409.*
19. *Gerlinger C et al. An empirically validated responder definition for the reduction of moderate to severe hot flushes in postmenopausal women. Menopause 2012; 19: 799–803.*

PP-ANG-RU-0124-1