Метаболические эффекты дидрогестерона в составе препаратов для заместительной гормональной терапии

И.В.Кузнецова
Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Согласно статистическим данным, более 1/3 жизни женщины приходится на период пери- и постменопаузы [1, 2]. Общее биологическое старение организма в этот период сопровождается инволютивными процессами в женской репродуктивной системе, главным из которых, бесспорно, является угасание функции яичников. Менопауза – физиологический феномен, но гормональные изменения в период климактерия могут стать основой формирования взаимосвязанной гинекологической и экстрагенитальной патологии, не только ухудшающей качество жизни женщины, но и способной снизить ее продолжительность [3]. Исходя из этого, проблема адекватного лечения климактерических нарушений сохраняет свою актуальность.

Заместительная гормональная терапия

Основным методом лечения климактерических расстройств является заместительная гормональная терапия (ЗГТ), которая в виде комбинации эстрогена и прогестагена или при отсутствии матки монотерапии эстрогенами используется более 30 лет для лечения климактерических и урогенитальных расстройств, а также для первичной профилактики переломов вследствие остеопороза [4–6]. Еще один, крайне важный аспект применения ЗГТ – первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – в последние годы исчез из перечня показаний, но не утратил своей актуальности и продолжает обсуждаться с позиций потенциальных превентивных эффектов при раннем назначении ЗГТ [7].

Причиной пересмотра показаний к ЗГТ стали результаты клинического исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative study – WHI), единственного на настоящий момент масштабного плацебо-контролируемого исследования, в котором применялись наиболее важные клинические конечные точки [8, 9]. Исследование WHI продемонстрировало повышение риска венозной тромбоэмболии, ишемического инсульта и рака молочной железы на фоне использования ЗГТ и во многом изменило отношение к применению гормонов в климактерическом периоде. Половые гормоны, входящие в состав ЗГТ, обладают множественными эффектами, и в настоящее время стало очевидно, что только часть из этих эффектов характеризуется лечебным действием, а другая должна рассматриваться с позиций потенциальных рисков. Безопасность терапии требует серьезного внимания к оценке факторов риска тех или иных осложнений и, соответственно, индивидуальному подбору препарата и режима его ведения, позволяющему их минимизировать [10].

Главная роль в лечении менопаузальных симптомов принадлежит эстрогенному компоненту, он же обусловливает вероятность некоторых осложнений, однако особенности входящего в состав комбинированного препарата прогестагена также могут определять дополнительные лечебные или потенциально негативные свойства лекарственного средства. Термин «прогестагены» подразумевает группу биологически активных веществ, включающих эндогенный прогестерон, синтезируемый яичниками и плацентой, и синтетические стероиды, прогестины, мимикрирующие действие эндогенного прогестерона [11]; в составе ЗГТ используются прогестины, производные прогестерона, нортестостерона и спиронолактона. Одним из наиболее популярных прогестагенов в настоящее время является производное прогестерона дидрогестерон, входящий в состав препаратов для ЗГТ в разной дозе и в сочетании с разной дозой микронизированного 17β-эстрадиола.

Дидрогестерон классифицируется как прогестаген, структурно наиболее близкий к прогестерону, дериват ретропрогестерона, стереоизомера прогестерона, с дополнительной двойной связью между C6 и C7. Дидрогестерон является высокоселективным прогестагеном, который вследствие своей ретроструктуры почти исключительно связывается только с прогестероновыми рецепторами. Метаболиты дидрогестерона сохраняют ретростероидную структуру и имеют сходный с дидрогестероном профиль. Учитывая его селективность, любые эффекты дидрогестерона, не обусловленные воздействием на прогестероновые рецепторы, являются минимальными или полностью отсутствуют [12].

Все прогестагены взаимодействуют с прогестероновыми рецепторами и оказывают специфические гестагенные эффекты, из которых при ЗГТ наиболее важна секреторная трансформация эндометрия, кроме того гестагенам присущи разные парциальные эффекты, обусловленные взаимодействием прогестагенов с рецепторами других стероидных гормонов.

Гестагенный эффект определяет дозу прогестина, необходимую для защиты эндометрия при циклическом режиме или поддержания его в состоянии атрофии при непрерывном комбинированном режиме приема [13]. Тем не менее результат использования разных комбинаций в клинической практике несколько различается. Так, распространенность гиперплазии эндометрия, по данным морфологического исследования биоптатов, на фоне ЗГТ при применении дидрогестерона оказалась ниже ожидаемой спонтанной частоты, т.е. находилась между 0 и 2% [14]. В противоположность дидрогестерону, прогестерон, в том числе микронизированный прогестерон, может не обеспечить достаточной защиты эндометрия из-за чрезмерного метаболизма. В соответствии с недавно проведенным исследованием E3N микронизированный прогестерон оказался менее мощным протектором по сравнению с другими прогестинами в отношении предотвращения вызванного эстрогенами рака эндометрия у женщин в постменопаузе [15].

Парциальные эффекты прогестагенов могут рассматриваться с позиций благоприятного (антиандрогенное, антиминералокортикоидное) и, чаще, неблагоприятного (андрогенное, глюкокортикоидное, минералокорти-

коидное) влияния на метаболизм, увеличивающего риски проведения ЗГТ.

Отрицательные результаты исследования WHI получены при использовании комбинаций конъюгированных лошадиных (эквинных) эстрогенов (КЭЭ) с медроксипрогестерона ацетатом (МПА). В настоящее время большое число публикаций сфокусировано на том, может ли использование эстроген-прогестагенных комбинаций, отличных от КЭЭ/МПА, приводить к другим результатам. Исследований, сходных по дизайну с WHI, не проводилось, но на основании наблюдательных работ, особенно тщательно спланированных когортных исследований и исследований случай-контроль, можно сделать предположение о том, с какими преимуществами и рисками связаны другие комбинации эстрогена/прогестагена.

Ряд исследований указывает на то, что использование аналогов натурального прогестерона и его ретроизомера дидрогестерона приводит к получению эффектов, порой значительно отличающихся от эффектов таких хорошо изученных синтетических прогестагенов, как МПА и норэтистерона ацетат (НЭТА). В числе этих отличий и влияние дидрогестерона на метаболические процессы в женском организме.

Метаболические эффекты разных лекарственных средств рассматриваются прежде всего с позиций потенциально благоприятного или неблагоприятного действия на сердечно-сосудистую систему. Клиническое исследование WHI продемонстрировало повышение риска венозного тромбоза и инсульта при использовании ЗГТ как в виде монотерапии эстрадиолом, так и в виде комбинированных препаратов [9, 16]. Повышение риска инфаркта миокарда отмечалось при применении комбинированной ЗГТ, но в ходе окончательного анализа данное повышение было обнаружено только в течение 1-го года для женщин, к моменту начала терапии находящихся в постменопаузе 20 лет и более [17].

Монотерапия эстрогенами сопровождалась значительным (50% и более) снижением кальцификации коронарных артерий, по результатам компьютерной томографии, у женщин моложе 60 лет, а также существенным (34%) снижением риска инфаркта миокарда и острой коронарной смерти. В исследовании WHI в группе пациенток в возрасте 50–59 лет, принимавших только эстрогены, выявлена тенденция к снижению частоты ишемической болезни сердца (ИБС), которая приближалась к статистической значимости [16]. Исходя из этого, можно предположить, что риск ИБС в основном определяется прогестагенным компонентом. Более того, прогестагенный компонент участвует и в формировании риска венозного тромбоза, так как комбинация эстроген/МПА обнаруживала дополнительное повышение данного риска по сравнению с монотерапией эстрогенами [9, 16].

В соответствии с рекомендациями кардиологов [18] наиболее важными параметрами для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний являются артериальное давление, показатели обмена веществ и факторы риска развития сахарного диабета, следовательно, обсуждая вероятные кардиоваскулярные осложнения на фоне того или иного режима ЗГТ, следует оценивать гормональные препараты с позиций влияния на данные параметры.

Влияние на углеводный и жировой обмен

Среди показателей состояния метаболизма важное место отводится оценке жирового и углеводного обмена, изменения которого могут инициировать атерогенез. Так, окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) превращает эти макромолекулы в высокотоксичные субстанции. Усиленное поглощение окисленных ЛПНП приводит к образованию пенистых клеток, которые считаются инициаторами атерогенного процесса. Кроме того, окисленные ЛПНП могут влиять на тонус сосудов, нарушая синтез вазоактивных веществ, например оксида азота (NO), и увеличивая потенциал вазоконстрикции в гладкомышечных клетках сосудов.

При приеме препаратов, содержащих КЭЭ или эстрадиол, происходит снижение общего холестерина (ХС) за счет уменьшения фракции ХС ЛПНП и липопротеида(а) – ЛП(а). Повышение уровня антиатерогенной фракции ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) наблюдается только при оральном приеме эстрогенов, так же как и увеличение уровня триглицеридов (ТГ). Наиболее выраженное увеличение содержания ХС ЛПВП и ТГ отмечено при приеме КЭЭ, для 17β-эстрадиола и эстрадиола валерата этот эффект оказался дозозависимым [19]. При парентеральном введении эстрогенов их воздействие на жировой обмен значительно снижается, что является свидетельством в пользу непосредственной активации печеночных ферментов при первичном пассаже эстрогенных препаратов через печень.

Оральное применение прогестинов с остаточной андрогенной активностью препятствует эстрогензависимому синтезу апобелков липопротеидов в печени, тем самым снижая благотворное действие эстрогенов. В результате на фоне комбинированной эстроген-гестагенной терапии уровни ХС ЛПНП и ЛП(а) снижаются, а ХС ЛПВП повышаются в меньшей степени, чем при проведении монотерапии эстрогенами (или терапии комбинацией эстрогенов с пргестагенами, не имеющими андрогенной активности).

Как последовательное, так и одновременное назначение комбинаций 1 или 2 мг эстрадиола с 5 или 10 мг дидрогестерона оказывает стойкое положительное влияние на разные параметры липидного профиля крови [5, 20–22]. Это особенно ярко демонстрируется повышением уровня ХС ЛПВП и аполипопротеина A_1, а также снижением уровня ХС ЛПНП и общего ХС. Повышение уровня ТГ, вызываемое эстрогенами, при использовании комбинаций с дидрогестероном сохраняется [20–22]. Следовательно, в случаях изолированной гипертриглицеридемии с высокими значениями уровня ТГ (более 300 мг/дл) предпочтение следует отдавать трансдермальному введению эстрадиола в сочетании с оральным приемом дидрогестерона.

Важен также тот факт, что дидрогестерон в отличие от других прогестагенов не препятствует обусловленному эстрадиолом снижению уровня ЛП(а) в крови, может даже наблюдаться усиление этого положительного эффекта. ЛП(а) считается медиатором, связывающим липиды и систему свертывания крови, отражает степень вязкости крови и является независимым фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Снижение уровня ЛП(а) при использовании ЗГТ особенно значимо, так как гиполипидемические препараты не воздействуют на этот параметр метаболизма. В проведенных исследованиях сообщается о 50% снижении ЛП(а) через 12 мес применения циклического режима комбинации эстрадиол/дидрогестерон [20], а также о достоверно более выраженной значимости этого эффекта по сравнению с аналогичным влиянием комбинации эстрадиол/тримегестон [23].

При назначении гормональных препаратов следует также учитывать их действие на углеводный обмен. В терапевтических дозах большинство прогестагенов – производных прогестерона – не влияет на чувствительность к инсулину. МПА и производные нортестостерона при оральном применении ухудшают результаты глюкозотолерантного теста и способствуют повышению уровня инсулина. Наихудший профиль отличает МПА, что неудивительно, если принять во внимание его глюкокортикоидную активность, однако этот эффект является дозозависимым и клинически значимо проявляет себя только при назначении депонированных форм препарата пациенткам с нарушениями углеводного обмена [2].

Комбинированные препараты, содержащие дидрогестерон (Фемостон® 2/10, 1/10 и 1/5) демонстрируют положительное влияние на углеводный обмен: нет отрицательного действия на уровень глюкозы натощак, улучшают чувствительность к инсулину [24, 25]. В ходе однолетнего рандомизированного двойного слепого исследования установлено, что уровень глюкозы крови значительно повышается после перорального теста на толерантность к глюкозе у женщин, получавших последовательную комбинацию КЭЭ (0,625 мг/сут) и МПА (10 мг/сут), но не у женщин, которые получали комбинацию КЭЭ с дидрогестероном.

Гемостаз

Реализация артериального и венозного тромбоза напрямую зависит от состояния системы свертывания крови. Действие эстрогенов на гемостаз включает два противоположных эффекта, определяющих положительное и отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему. Первый положительный эффект состоит в снижении уровня гомоцистеина и как следствие улучшении общих показателей гемостаза и его эндотелиальных компонентов. На фоне проведения ЗГТ уменьшается концентрация прокоагулянтных факторов (фибриноген, факторы VII и VIII), что объясняет снижение риска ИБС [26, 27]. Существенным является тот факт, что данное благоприятное действие свойственно не только оральному, но и трансдермальному способу введения эстрогенов.

С другой стороны, при проведении ЗГТ снижается уровень антитромбина III, протеина С, повышается резистентность к активированному протеину С, синтез факторов протромбинового комплекса, что в совокупности отражает активацию свертывания крови и в 2–3 раза повышает риск венозных тромбозов и тромбоэмболий, особенно в 1-й год приема препаратов [28]. Прием оральных эстрогенов сопряжен с повышением в плазме концентрации фрагмента протромбина 1+2, который является маркером образования тромбина. Протромбогенность заместительных эстрогенов существенно снижается при использовании половинных доз или парентерального пути введения. У женщин, пользующихся трансдермальными эстрогенами, риск венозной тромбоэмболии сопоставим с таковым у женщин, не принимающих ЗГТ [28].

Во время приема препарата Фемостон® наблюдается значительное снижение уровня фибриногена [23] и наряду с этим обнаруживается положительное влияние на антитромбин III, ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и комплекс плазмин–антиплазмин. Интерпретация эффектов ЗГТ в отношении риска тромбоза является непростой задачей [29, 30], однако изменение параметров системы свертывания в совокупности с оценкой клинических исходов демонстрирует, что вызванное эстрадиолом повышение риска тромбоза может быть снижено при использовании его в комбинации с дидрогестероном.

Кардиоваскулярный риск

Риск инфаркта миокарда оценивается в числе прочих показателей по уровню С-реактивного белка (СРБ) [30]. Известно, что концентрация СРБ в плазме увеличивается при воспалительных состояниях, эта характеристика широко используется в клинической практике. Индукция СРБ в гепатоцитах преимущественно регулируется на уровне транскрипции цитокином интерлейкином-6, чье воздействие может усилить интерлейкин-1α. СРБ является не только маркером сердечно-сосудистых заболеваний, но и медиатором атерогенеза, так как оказывает множество отрицательных эффектов на сосудистую стенку [31]. Повышение уровня СРБ во время применения ЗГТ связывают с отрицательным влиянием перорально принимаемых эстрогенов на печень. Дидрогестерон, по-видимому, благодаря своему противовоспалительному эффекту нейтрализует это отрицательное влияние эстрадиола, так как в ходе перекрестного исследования прием комбинаций эстрадиол/дидрогестерон не сопровождался повышением уровня СРБ, в отличие от использования комбинации эстрадиола с НЭТА [32].

Важную роль на ранних стадиях атерогенеза играют молекулы адгезии, участвующие в связывании лейкоцитов с эндотелиальными клетками. Определяемые в плазме крови растворимые молекулы адгезии образуются из отсоединившихся молекул, ассоциированных с мембраной, и поэтому опосредованно отражают экспрессию молекул адгезии на клетках эндотелия. Использование препарата Фемостон® 1/10 приводит к значительному и длительно сохраняющемуся снижению уровня Е-селектина в крови.

Сердечно-сосудистые риски повышаются при увеличении уровня гомоцистеина, хотя прогностическая ценность данного маркера еще обсуждается [30]. Гомоцистеин является сульфгидрилсодержащей аминокислотой, образующейся из метионина, который в больших количествах содержится во всех источниках животного белка. Повышение уровня гомоцистеина ассоциировано с артериальным и венозным тромбозом, кроме того, предполагается, что определение концентрации гомоцистеина натощак позволит выявить лиц с наибольшим риском различных острых коронарных событий. Особый интерес представляет гипотеза, согласно которой связь между повышенным уровнем гомоцистеина и увеличением риска тромбоза не зависит от других сосудистых факторов риска [33]. Комбинации эстрадиол/дидрогестерон значительно снижают уровень гомоцистеина в крови через 3 мес приема, и этот эффект сохраняется к концу 6 мес исследования [34, 35].

Специфическое противовоспалительное действие дидрогестерона известно из его применения в репродуктивной медицине. «Прогестеронзависимое иммуномодулирующее влияние» связано с индукцией дидрогестероном прогестерониндуцируемого блокирующего фактора, который в свою очередь стимулирует синтез Т-хелперов типа Th_2, секретирующих противовоспалительные цитокины [36, 37]. Таким образом, дидрогестерон обладает явным антагонистическим действием, уравновешивающим некоторые провоспалительные эффекты эстрогенов, такие как повышение СРБ, и позволяет снизить риск, обусловленный применением эстрогенов, одновременно усиливая их положительное противовоспалительное действие.

Эстрогены оказывают прямое положительное действие на сосудистую сеть, которое можно разделить на эндотелийнезависимое, описанное выше, и эндотелийзависимое [38]. Как кратковременное, так и длительное назначение эстрогенов восстанавливает функцию эндотелия, при этом уровень сывороточных маркеров, отражающих риск сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительную активность эндотелия (эндотелин-I, тромбомодулин, VII фактор, фибриноген, ИАП-I), снижается, активизируется системный фибринолиз. Восстанавливается зависимая от пола способность артерий расширяться в ответ на введение ацетилхолина. Под влиянием эстрогенов повышается образование NO и простациклина, блокируются кальциевые каналы, что в совокупности улучшает сосудистый тонус.

Рецепторы к прогестерону присутствуют в стенке сосудов, так что влияние прогестинов на артерии может осуществляться через эти рецепторы, а также посредством нисходящей регуляции рецепторов эстрадиола. Прямые сосудистые эффекты большинства прогестинов оцениваются как отрицательные [39]. Например, МПА и производные нортестостерона подавляют эндотелийзависимый вазодилатирующий положительный эффект эстрогенов, а также стимулируют пролиферацию интимы сосудов и повышают экспрессию рецепто-

ров тромбина. Профилактические сосудистые эффекты эстрогенов не исчезают в присутствии только нескольких метаболически нейтральных прогестинов, в числе которых дидрогестерон [40].

NO считается наиболее важным эндогенным сосудорасширяющим соединением, кроме того, NO обладает антиагрегантным, антипролиферативным, противовоспалительным и антиоксидантным действием. В ходе экспериментального исследования показано, что дидрогестерон и его высокоактивный основной метаболит дигидродидрогестерон не обладают антагонистическим влиянием на вызванные эстрадиолом положительные эффекты в виде повышения активности и экспрессии NO-синтетазы [41] (см. рисунок), в отличие от МПА, оказывавшего отрицательное действие.

Одним из самых мощных выявленных вазоконстрикторов в настоящее время считается эндотелин, который синтезируется преимущественно в эндотелиальных клетках и действует непосредственно на гладкомышечные клетки стенки сосуда. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании не было выявлено достоверных различий комбинации дидрогестерона с эстрадиолом по сравнению с монотерапией эстрадиолом в отношении снижения уровней эндотелина плазмы через 4 нед лечения [42].

Артериальное давление

Оценка отдельных лабораторных параметров важна в контексте клинических исходов. В качестве конечной точки многих исследований используется такой показатель, как артериальное давление (АД), особенно его суточное мониторирование, у женщин, получавших разные режимы ЗГТ и плацебо [43]. Комбинация эстрадиол/дидрогестерон вызывала значительное снижение систолического АД (на 5 мм рт. ст.) через 12 мес, очевидном при суточном мониторировании. Исследование среди женщин с первичной гипертонией обнаружило значимое снижение АД при применении Фемостона® 1/10 в течение 1 года, в то время как в контрольной группе женщин, получавших плацебо, изменений не обнаружено [44]. Снижение АД, вероятно, вызывается эстрогенным компонентом при отсутствии противодействующего влияния нейтрального с сосудистой точки зрения дидрогестерона. Учитывая противоположные результаты исследования WHI, проведенного в популяции женщин, более 40% из которых страдали первичной гипертонией, данный факт следует считать важным для практического применения.

Параметры кровотока

Поскольку ЗГТ имеет прямое влияние на сосуды, не зависящее от метаболических эффектов, актуальность приобрела оценка различных параметров кровотока. Большинство исследований демонстрировало повышение кровотока на фоне терапии эстрогенами, а добавление МПА и НЭТА частично нивелировало этот эффект. Эстрадиол в комбинации с дидрогестероном значительно снижает «индекс пульсации», показатель сосудистого сопротивления в маточной артерии, а также в центральной артерии сетчатки через 12 мес лечения. Дидрогестерон не оказывает антагонистического влияния на вызванное эстрадиолом расширение сосудов у женщин в постменопаузе с повышенным риском инфаркта миокарда [42]. В ходе еще одного исследования функции сердца влияние дидрогестерона было скорее нейтральным, чем отрицательным [45]. Результаты этих и других исследований позволяют рассматривать дидрогестерон в качестве препарата выбора в группах риска сердечно-сосудистых заболеваний при условии тщательного контроля лечения.

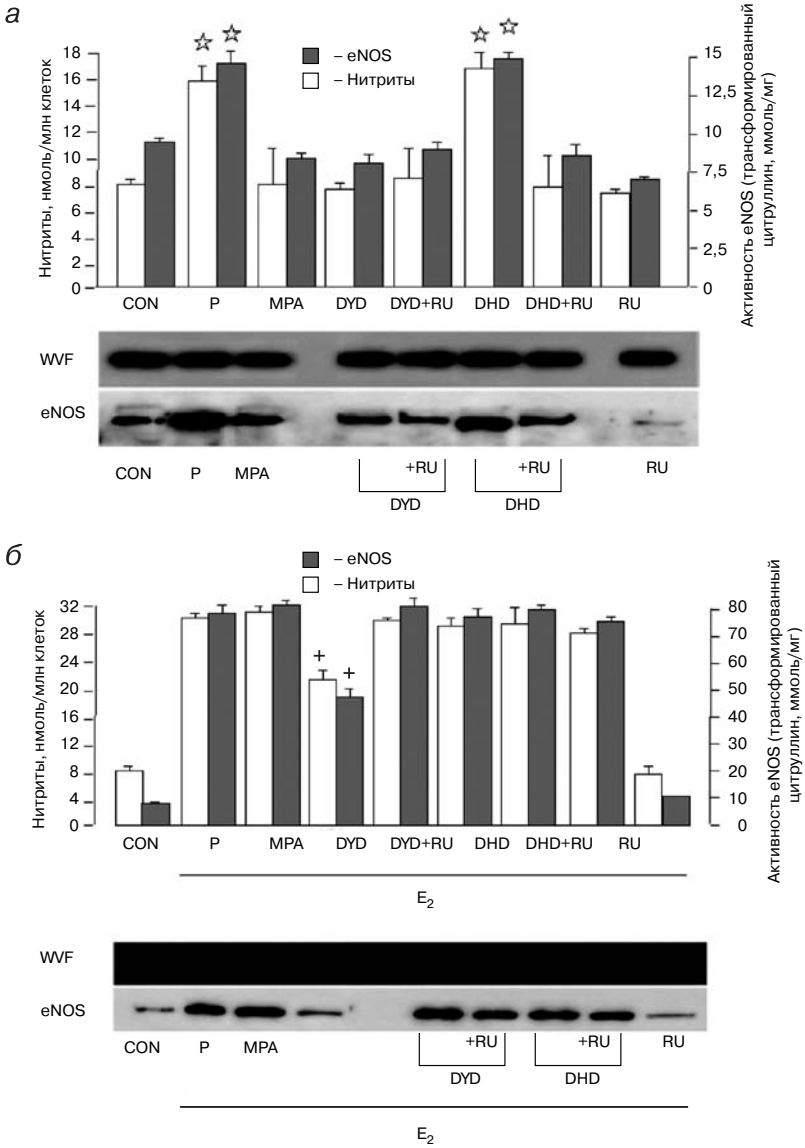
Хорошо известно, что терапия пероральными эстрогенами повышает вероятность венозного тромбоза и тромбоэмболии, особенно в течение первых 6 мес, у больных групп риска, например, при наличии мутации V фактора Лейдена [46]. Добавление прогестагена может приводить к дополнительному повышению риска: в исследовании WHI использование комбинации КЭЭ/МПА сопровождалось повышением риска венозной тромбоэмболии более чем на 50% по сравнению с применением только КЭЭ [9, 16].

Активность синтетазы NO и синтез нитрита в клетках эндотелия человека (T.Simoncini и соавт., 2006).

а – в присутствии прогестерона, дидрогестерона (с RU486 или без), ДГД (с RU486 или без) или МПА; *б* – в присутствии эстрадиола в комбинации с прогестероном, дидрогестероном (с RU486 или без), дигидродидрогестероном (с RU486 или без) или МПА.

$p<0,05$ по сравнению ☆ с контролем, +с монотерапией эстрадиолом.

CON – контроль; P – прогестерон; MPA – медроксипрогестерона ацетат; DYD – дидрогестерон; RU – RU486; DHD – 20α-дигидродидрогестерон; E_2 – эстрадиол; eNOS – эндотелиальная NO-синтетаза; vWF – фактор фон Виллебранда.



Влиянию на риск венозного тромбоза других прогестагенов посвящено только одно исследование – ESTHER (EStrogen and THrombo-Embolism Risk) [47] (см. таблицу). Это исследование случай-контроль включало женщин в постменопаузе со средним возрастом 62 года и оценивало прогестагенные эффекты в 271 случае венозной тромбоэмболии по сравнению с 610 контрольными случаями. Результаты анализа полученных данных продемонстрировали отсутствие повышения риска и даже тенденцию к его снижению при применении комбинации прогестерона (перорально или вагинально) или дидрогестерона (перорально) с трансдермальным эстрадиолом (пластырь, гели) по сравнению с женщинами, не получавшими лечения. Очевидно, некоторые прогестагены, в том числе дидрогестерон, могут снижать тромбогенный эффект эстрогенов, вероятно, через выраженную активацию фибринолитической системы, а также через специфические противовоспалительные эффекты. Таким образом, противовоспалительный эффект дидрогестерона может оказаться важным с позиций снижения риска не только артериального, но и венозного тромбоза.

Риск инсульта

Наиболее важные риски, связанные с ЗГТ, представляет артериальный тромбоз и его исходы – инсульт и инфаркт миокарда. Для инсульта главным фактором риска является артериальная гипертония. В ходе клинического исследования WHI гипертония на момент включения была констатирована более чем у 40% женщин, и АД у них повышалось на фоне терапии эстрогенами и комбинированной терапии [9, 16]. Поскольку даже небольшие повышения АД увеличивают вероятность инсульта и развития других сердечно-сосудистых заболеваний, авторы WHI указали на возможную причинно-следственную связь между наблюдаемыми подъемами АД в ходе исследования и повышением риска инсульта [9, 16]. Очевидно, что реакция АД на гормональную терапию зависит от входящего в ее состав прогестина. АД повышается при использовании комбинаций КЭЭ и МПА, а также эстрадиола и НЭТА. Напротив, при использовании комбинации эстрадиола с дидрогестероном у женщин с легкой артериальной гипертензией отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД.

Комбинации эстрадиол/дидрогестерон обладают по крайней мере нейтральным влиянием на АД, даже у больных с гипертонией, поэтому первичное повышение риска инсульта при использовании этих комбинаций кажется маловероятным. Недавно опубликованные начальные результаты сердечно-сосудистых клинических исходов исследования GPRD [48], продолжавшегося 10 лет (876 183 женщин-лет), не демонстрируют повышения риска инфаркта миокарда или инсульта при применении комбинации эстрадиола с дидрогестероном. Более того, на основании данных о положительном влиянии на маркеры риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и предварительных результатов исследования GPRD, можно предположить первичный профилактический эффект комбинации эстрадиол/дидрогестерон в отношении ИБС. Это особенно верно, если ЗГТ начинать в раннем периоде климакса, пока сохраняется положительное воздействие эстрогенов на сосудистую стенку. Отсутствие антагонистического действия дидрогестерона на сосудистую систему предполагает более высокую протективную эффективность эстрогенов.

Метаболический синдром

Основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и одновременно наиболее распространенным (около 30%) заболеванием у жен-

Риск венозной тромбоэмболии во время ЗГТ при разных способах введения и прогестагенных компонентах (M.Canonico и соавт., 2007).

Лечение	Наблюдавшийся риск* (95% доверительный интервал)
Отсутствие ЗГТ	1,0
Монотерапия эстрадиолом перорально	4,0 (1,6–10,1)
Эстрадиол трансдермально	0,8 (0,4–1,8)
Эстрадиол + прогестерон	0,9 (0,4–2,2)
Эстрадиол + прогестагены прегнанового типа	0,9 (0,4–2,2)
Эстрадиол + прогестагены непрегнанового типа	4,0 (1,7–9,4)

Примечание. Прегнановый тип – прогестерон, дидрогестерон, медрогестон, хлормадинона ацетат, медроксипрогестерона ацетат. Непрегнановый тип – производные нортестостерона, номегестрола ацетат, промегестон. *Скорректировано по ожирению, венозной тромбоэмболии и варикозной болезни в анамнезе.

щин в климактерическом периоде является метаболический синдром [49, 50]. Хотя существуют разные определения метаболического синдрома, женщин следует относить к группе риска при наличии по крайней мере 3 из 5 наиболее важных симптомов: абдоминального ожирения, атерогенной дислипопротеинемии (особенно при низком уровне ХС ЛПВП и высоком уровне ХС ЛПНП), артериальной гипертонии, а также признаков инсулинорезистентности и гипергликемии [51].

Терапия эстрогенами может оказывать профилактическое и лечебное действие на 3 из 5 компонентов метаболического синдрома [49, 51]. Дидрогестерон, обладая нейтральным профилем в отношении метаболизма, не противодействует положительным эффектам эстрогенов на основные составляющие синдрома. В связи со специфическим влиянием на воспалительные процессы – важные компоненты синдрома [49, 50] – или ингибированием оказывающих отрицательное воздействие медиаторов, таких как эндотелин, ЛП(а) и гомоцистеин, он может даже усиливать положительное влияние эстрогенов. Особую значимость имеет потенциал дидрогестерона в отношении артериальной гипертонии. Риск и преимущества у каждой женщины должны быть сбалансированы, однако для женщин моложе 60 лет преимущества обычно перевешивают возможные риски применения ЗГТ с дидрогестероном.

Заключение

ЗГТ может использоваться для лечения климактерического синдрома и профилактики остеопоротических переломов. Эти одобренные в настоящее время показания относятся к эстрогенному компоненту терапии. Но применение эстрадиола в комбинации с дидрогестероном имеет особые преимущества благодаря нейтральному, а в некоторых аспектах положительному, влиянию на метаболизм и сосудистую стенку. Это позволяет ожидать от использования комбинации эстрадиол/дидрогестерон снижения числа инфарктов миокарда, а также профилактического воздействия в отношении развития метаболического синдрома.

Хотя исследования с клиническими конечными точками и дизайном, сходным с WHI, не проводились, на основании результатов наблюдательных исследований доступны данные по наиболее важным сердечно-сосудистым рискам ЗГТ: тромбоэмболии, инсульту и инфаркту миокарда. Риск венозной тромбоэмболии в исследовании ESTHER не повышался при добавлении дидрогестерона к заместительной терапии эстрогеном, а АД оставалось стабильным у женщин с первичной артериальной гипертонией, получающих комбинацию эстрадиол/дидрогестерон. Таким образом, можно ожидать достаточно низкого риска для сердечно-сосудистой системы, как показано в недавно опубликованном исследовании GPRD, хотя нельзя исключить небольшого увеличения риска при начале лечения у пожилых больных (старше 60 лет). Эти результаты дают надежду, что применение дидрогестерона, ретроизомера природного прогестерона, может позволить достичь улучшения эффективности ЗГТ и снизить основные риски, наблюдавшиеся в исследовании WHI.

Литература

1. Заявление Североамериканского Общества по Менопаузе (NAMS) от 20.01.2004. Menopause 2004; 11 (1): 11–3.
2. Diab KM, Zaki MM. Contraception in diabetic women: comparative metabolic stady of norplant, depot medroxyprogesterone acetate. J Obstet Gynecol Res 2000; 26: 17–26.
3. Pinkerton JV, Stovall DW. Is there an assotiation between vasomotor symptoms and both low bone density and cardiovascular risk? Menopause 2009; 16 (2): 219–23.
4. Сметник В.П. Эволюция заместительной гормональной терапии. Климактерий и менопауза. 2003; 3–7.
5. Cieraad D, Conradt C, Jesinger D, Bakowski M. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. Arch Gynecol Obstet 2006; 274: 74–80.
6. Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17beta and dydrogesterone. Osteoporosis Int 2001; 12: 251–8.
7. Birkhäuser MH, Panay M, Archer DF et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri– and postmenopause. Climacteric 2008; 11 (2): 108–23.
8. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. J Am Med Assoc 2002; 288: 49–57.
9. Writing Group for the Women`s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321–33.
10. van de Weijer PH, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risk of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. Maturitas 2007; 56 (3): 231–48.
11. North American Menopause Society. Role of progesogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003; 10 (2): 113–32.
12. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2003; 46 (Suppl. 1): S7–16.
13. Quereux C. A one-year open multi-center study investigating the efficacy of continuous combined estradiol/dydrogesterone in providing endometrial protection in postmenopausal women. Solvay Pharmaceuticals Data on file Report №S1023.107.2000.
14. Ferenczy A, Gelfand MM, van de Weijer PHM, Rioux JE. Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17β-estradiol combined with sequential 5–20 mg dydrogesterone. Climacteric 2002; 5: 26–35.
15. Chabbert-Buffet N, Fabre A, Rahy Z et al. Prevention of estrogen-induced endometrial cancer in postmenopausal women: micronized progesterone may not be as potent as other progestins. Maturitas 2009; 63 (Suppl. 1).
16. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701–12.

17. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. New Engl J Med 2003; 349: 523–34.
18. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. Circulation 2007; 115: 1481–501.
19. Gobsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentration: analysis of studies published from 1974–2000. Fertil Steril 2001; 75 (5): 898–915.
20. de Kraker AT, Kenemans P, Smolders RG et al. The effects of 17 beta-oestradiol plus dydrogesterone compared with conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on lipids, apolipoproteins and lipoprotein(a). Maturitas 2004; 49: 253–63.
21. Stevenson JC, Rioux JE, Komer L, Gelfand M. 1 and 2 mg 17beta-estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women. Climacteric 2005; 8: 352–9.
22. Pornel B, Chevallier O, Netelenbos JC. Oral 17β-Estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women. Menopause 2002; 9: 171–8.
23. Hellgren M, Conard J, Norris L, Kluft C. Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimegestone or dydrogesterone. Maturitas 2009; 62: 287–93.
24. Godsland IF, Manassiev NA, Felton CV et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. Clin Endocrinol 2004; 60: 541–9.
25. Dansuk R, Unal O, Karsidag YK, Turan C. Evaluation of the effects of various gestagens on insulin sensitivity, using homeostatic model assessment, in postmenopausal women on hormone replacement therapy. Gynecol Endocrinol 2004; 20: 1–5.
26. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolisis. Artetioscler Tromb Vasc Biol 2000; 20: 1404–9.
27. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality. JAMA 2005; 294: 1799–809.
28. Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G. Differential assotiation of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous tromboembolism risk. Lancet 2003; 362: 428–32.
29. Kannel WB. Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic disease. Lipids 2005; 40: 1215–20.
30. American Heart Association Scientific Statement. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for health professionals from the Centers for Disease Control (CDC) and prevention and the American Heart Association (AHA). Circulation 2003; 107: 499–511.
31. Jaialal I, Deveraj S, Venugopul SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherotromdosis? Hypertension 2004; 47: 403–11.
32. Kwok S, Charlton-Menys V, Pemberton P et al. Effects of dydrogesterone and norethisterone, in combination with oestradiol, on lipoproteins and inflammatory markers in postmenopausal women. Maturitas 2006; 53: 439–46.
33. Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK, Bockxmeer FM. Clinical usefulness of plasma homocystein in vascular disease. Med J Aust 2004; 181: 314–8.
34. Chiantera V, Sarti CD, Fornaro F et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. Menopause 2003; 10: 286–91.
35. Smolders RG, de Meer K, Kenemans P et al. Hormone replacement influences homocysteine levels in the methionine-loading test: a randomized placebo controlled trial in postmenopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 117: 55–9.
36. Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M et al. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. BJOG 2005; 112: 1–6.
37. Walch K, Hefler L, Nagele F. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial. J Maternal Fetal Neonatal Med 2005; 18: 265–9.
38. Cid MC, Schnaper HW, Kleinman HK. Estrogens and the vascular endothelium. Ann NY Acad Sci 2002; 966: 143–57.
39. Mueck AO, Seeger H. Biochemical markers surrogating on vascular effects of sex steroid hormones. Gynecol Endocrinol 2006; 22: 163–73.
40. Seeger H, Mueck AO. Effects of dydrogesterone on the vascular system. Gynecol Endocrinol 2007; 23 (Suppl. 1): 2–8.
41. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. Fertil Steril 2006; 86 (Suppl. 4): 1235–42.
42. Gambacciani M, Monteleone P, Vitale C et al. Dydrogesterone does not reverse the effects of estradiol on endothelium-dependant vasodilatation in postmenopausal women: a randomized clinical trial. Maturitas 2002; 43: 117–23.
43. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on blood pressure in normotensive and hypertensive postmenopausal women. Maturitas 2004; 49: 189–203.
44. Kaya C, Cengiz SD, Cengiz B, Akgün G. The long-term effects of low-dose 17β-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized prospective study. Climacteric 2006; 9: 437–45.
45. Kessel H, Kamp O, Kenemans P et al. Effects of 15 months of 17beta-estradiol and dydrogesterone on systolic cardiac function according to quantitative and Doppler echocardiography in healthy postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 910–6.
46. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 136: 680–90.
47. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. Circulation 2007; 115: 840–5.
48. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. Climacteric 2009; 26: 1–9.
49. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Кисляк О.А. и др. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. ВНОК. 2009; 40.
50. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. Circulation 2004; 109: 551–6.
51. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. Maturitas 2008; 60: 10–8.

Индекс лекарственных препаратов:
Эстрадиол + дидрогестерон: Фемостон®
(Эбботт Продактс)