

Материалы симпозиума. Менопаузальная гормональная терапия: безопасность длительного применения и междисциплинарные подходы

В рамках Всероссийской конференции по гинекологической эндокринологии и менопаузе с международным участием «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения» в конце октября 2014 г. состоялся симпозиум «Вопросы безопасности длительного применения менопаузальной гормональной терапии: междисциплинарные подходы».

Symposium materials on «Security issues of long-term use of menopausal hormone therapy: interdisciplinary approaches»

Клинико-фармакологические особенности применения гестагенов. Взгляд клинического фармаколога

Докладом о принципах выбора гестагенного компонента в составе менопаузальной гормональной терапии (МГТ) симпозиум открыла Евгения Валерьевна Ших – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им И.М.Сеченова» Минздрава России.

Воздействие на климактерические симптомы и факторы риска при МГТ обеспечивается эстрогенным компонентом препаратов, но именно прогестагены с точки зрения клинической фармакологии обеспечивают безопасность при длительном использовании.

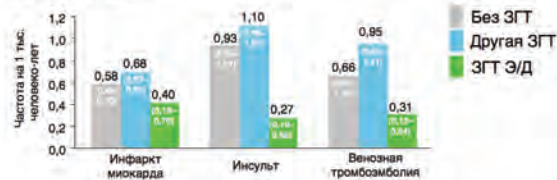
Гестагены (прогестины) – вещества, подобно прогестерону, способны трансформировать эндометрий, подвергнутый воздействию эстрогенов, в секреторное состояние. Эта группа достаточно разнородна с точки зрения своего происхождения. На основе натурального растительного сырья построено производство прогестерона (масляный раствор для инъекций и микронизированный прогестерон) и модернизированного прогестерона (дидрогестерон). Эти гестагены являются полусинтетическими препаратами. Гестаген, полученный таким образом, биоидентичен прогестерону, вырабатываемому в организме женщины. К препаратам синтетического происхождения относятся левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, дроспиренон, тиболон; эти гестагены синтезированы исключительно химическим путем. При выборе гестагена необходимо учитывать выраженность фармакодинамического эффекта (он в основном зависит от биодоступности и силы связывания с рецепторами прогестерона), селективность действия (отсутствие действия на другие рецепторы), воздействие на метаболические процессы организма.

Крупнейшее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование WHI (Women's Health Initiative study), проведенное с участием почти 100 тыс. женщин, показало, что введение в МГТ синтетических гестагенов повышает риск венозной тромбоэмболии, ишемического инсульта и рака молочной железы. Кроме того, назначение синтетических гестагенов приводит к задержке жидкости в организме, снижению уровня липопротеинов высокой плотности, появлению головной боли, изменениям настроения. Именно эти факты определяют выбор практикующих гинекологов – применение полусинтетических гестагенов, а именно прогестерона и дидрогестерона.

Разные гестагены по-разному влияют на клетки молочной железы. По данным исследований, оптимальной МГТ является сочетание эстрогенов и прогестерона или дидрогестерона. Особенно важным является то, что дигидродидрогестерон, основной активный метаболит дидрогестерона, обладающий также прогестагенной актив-

Рис. 1. Отсутствие повышения сердечно-сосудистого риска при применении 17 β -эстрадиола/дидрогестерона.

- Анализ типа «случай-контроль» на данных общей врачебной практики Великобритании (n=69 412)
- Применение Э/Д в течение нескольких месяцев или нескольких лет не связано с повышением сердечно-сосудистого риска по сравнению с отсутствием ЗГТ или другими формами ЗГТ



Schneider C et al. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric* 2009; 12: 445–53.

Примечание. Э/Д – 17 β -эстрадиол/дидрогестерон, ЗГТ – заместительная гормональная терапия.

ностью, повышает соотношение апоптоза/пролиферации клеток молочной железы в присутствии эстрадиола, тем самым не увеличивая риск возникновения рака молочной железы.

Дидрогестерон может достаточно эффективно профилактировать гиперплазию эндометрия, вызванного эстрогенами, в то время как микронизированный прогестерон, по данным исследования E3N, может не оказывать антипролиферативного действия на эндометрий достаточной выраженности у женщин в менопаузе в связи с особенностями метаболизма. Это объясняется тем, что биодоступность прогестерона, даже в микронизированной форме, остается недостаточно высокой. Кроме того, его метаболиты аллопрегненалон и 11-дезоксикортикостерон, не обладают прогестагенной активностью и вызывают такие побочные эффекты, как сонливость, раздражительность, задержка жидкости и повышение артериального давления.

Стереоизомер прогестерона дидрогестерон в связи с высокой избирательностью действия не влияет на липидный спектр крови, электролитный баланс и на коагуляцию крови. Сочетание эстрогена и дидрогестерона имеет несколько весомых преимуществ. Такая комбинация не оказывает отрицательного влияния на уровень глюкозы в крови натошак. Применение дидрогестерона улучшает чувствительность к инсулину (в отличие от других прогестагенов в комбинации с эстрогеном). Кроме того, дидро-

гестерон может снижать тромбогенный эффект эстрогенов путем активации фибринолитической системы, а также через специфические противовоспалительные эффекты, что важно для снижения риска венозных тромбозомболических осложнений, инфаркта миокарда и инсульта (см. рисунок 1).

Таким образом, комбинация эстрогена с дидрогестероном позволяет избежать гиперпролиферации эндометрия, сохранить положительное влияние эстрадиола (эффективное подавление климактерических симптомов и предотвращение переломов вследствие остеопороза) и снизить наиболее значимые риски, связанные с проведением МГТ.

Менопаузальная гормональная терапия и молочная железа. Выбор маммолога с точки зрения вопросов безопасности

Обсуждение принципов подбора безопасной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) продолжила Марина Львовна Травина – кандидат медицинских наук, заведующая рентгеновским отделением ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАН, Москва. Она отметила, что главными факторами риска развития рака молочной железы (РМЖ) являются генетическая предрасположенность, возраст и на третьем месте – метаболические нарушения (ожирение и инсулинорезистентность). Кроме того, до недавнего времени оставался открытым вопрос о влиянии МГТ на риск развития РМЖ.

Гестагены, входящие в состав комбинированной МГТ, оказывают разное влияние на ткань молочной железы. К примеру, медроксипрогестерона ацетат (МПА), как и другие синтетические гестагены, может способствовать повышению риска развития РМЖ, тогда как дидрогестерон, аналог натурального прогестерона, нейтральный и оказывает антипролиферативное действие на ткани молочной железы. Тем не менее для оценки состояния молочных желез перед назначением МГТ обязательным является проведение маммографии и ультразвукового исследования.

Говоря о результатах как наблюдательных, так и рандомизированных контролируемых исследований, Марина Львовна подчеркнула, что, в отличие от сочетания эстрогенов с левоноргестрелом или дроспиреноном, назначение комбинации эстрадиола и дидрогестерона (реализованной в препарате Фемостон®) не повышает риск развития РМЖ вне зависимости от длительности приема препарата, то есть применение МГТ именно с этим гестагеном предпочтительнее (рис. 1). Кроме того, применение препарата Фемостон оказывает положительное влияние в том числе и на все компоненты метаболического синдрома, сопутствующего 60% женщин в менопаузе, благодаря содержанию метаболически нейтрального гестагенного компонента – дидрогестерона.

Выявлены закономерности:

- У женщин с ожирением, никогда не получавших МГТ, в постменопаузе повышается риск развития РМЖ, что связано с прогрессирующим снижением уровня эстрогенов и повышением инсулинорезистентности. Напротив, у женщин, получающих МГТ, снижается риск развития РМЖ, поскольку защитный эффект восполнения дефицита эстрогенов может противодействовать системным изменениям, связанным с ожирением. Выявленная обрат-

ная корреляция (рис. 2) между уровнем эстрогенов в плазме и риском развития РМЖ у женщин с ожирением изменяет понимание этиологии РМЖ и позволяет рассматривать МГТ как меру первичной профилактики РМЖ. Тот факт, что у женщин с ожирением, не принимающих препараты МГТ, риск возникновения РМЖ в 5 раз выше, чем у женщин с нормальной массой тела, принимающих МГТ, однозначно говорит о возможно-

Рис. 1. Дидрогестерон – высокий профиль безопасности для молочной железы.



Примечание. ДИ – доверительный интервал, ЗГТ – заместительная гормональная терапия, NETA – норэтистерон.

сти назначения пациенткам в менопаузе гормональной терапии с «правильным» метаболически нейтральным гестагенным компонентом – дидрогестероном.

Рис. 2. Новые данные о МГТ.

МГТ снижает риск РМЖ у женщин в постменопаузе, имеющих ожирение

- У постменопаузальных женщин с ожирением, никогда не получавших МГТ, повышается риск РМЖ, что связано с прогрессирующим снижением уровня эстрогенов и повышением инсулинорезистентности.
- Напротив, у женщин в постменопаузе с ожирением, получающих МГТ, снижается риск развития РМЖ, так как защитный эффект восполнения дефицита эстрогенов может противодействовать системным изменениям, связанным с ожирением.
- Выявленная обратная корреляция между уровнем эстрогенов в плазме и риском РМЖ у женщин с ожирением может изменить наше понимание этиологии РМЖ и позволяет использовать МГТ как меру первичной профилактики РМЖ.

Suba Z. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2013; 8 (2): 154–67.
Из доклада Аветова С.С., конгресс «Мать и дитя», сентябрь 2014.

- Регулярные обследования пациенток, получающих МГТ, способствуют раннему и своевременному выявлению заболеваний молочных желез.

Кровотечения на фоне циклической и непрерывной менопаузальной гормональной терапии: вопросы безопасности эндометрия. Взгляд гинеколога

Выступление Яны Зайдиевны Зайдиевой – доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» было посвящено проблеме аномальных кровотечений на фоне менопаузальной гормональной терапии (МГТ). По определению, аномальными считают кровотечения, которые появляются на фоне МГТ после длительного периода аменореи или возникают в течение 6 мес и более на фоне приема МГТ в монофазном режиме. Необходимо помнить, что эпизоды кровотечений, возникающие в первые месяцы МГТ в непрерывном комбинированном режиме, чаще всего обусловлены адаптацией эндометрия, а не его патологией. Риск гиперплазии и рака эндометрия возрастает на фоне монотерапии эстрогенами у женщин с сохраненной маткой (причем повышенный риск сохраняется в течение многих лет после прекращения терапии), поэтому таким

Рис. 2. Риск развития рака на фоне МГТ. Популяционная выборка 62 415 женщин моложе 70 лет, которые принимали МГТ (3,8 года).

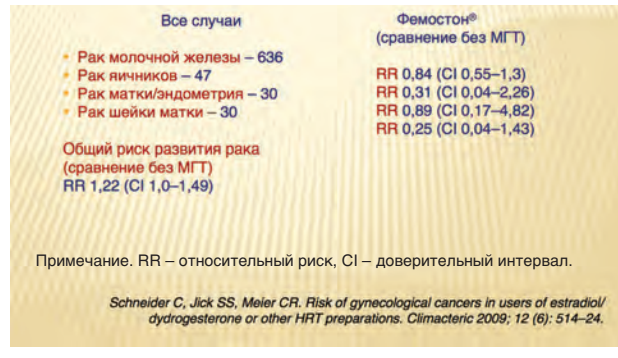
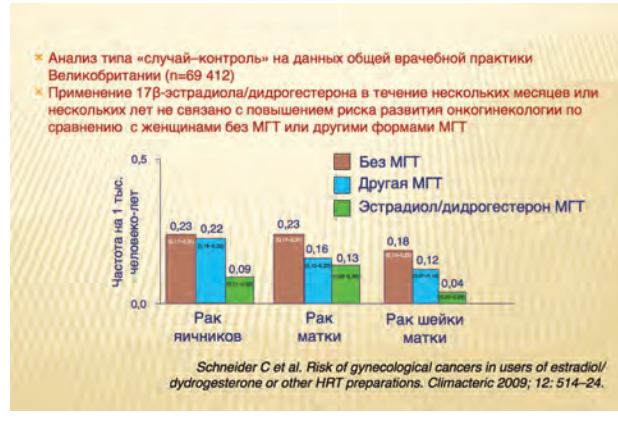


Рис. 1. Оценка безопасности эндометрия (эстрадиол/дидрогестерон 1/10 и 2/10).

Авторы	Тип исследования	Возраст, лет	n	Результаты
Ferenczy и др.	Двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое	45–65	579	Кровотечений не было – 88% 1–2 дня мажущие – 14% Простая гиперплазия – 0,27%
Bergeron и др.	1 год, двойное слепое рандомизированное	40–75	1086	Хороший результат – 98% ЗМГР 1 мг – 74%, 2 мг – 95%
Burch и др.	6 мес, двойное слепое рандомизированное	40–60	271	Эффективная защита эндометрия
Van de Wijer и др.	1 год, двойное слепое рандомизированное	43–64	151	Высокая степень безопасности: 98,3 и 98,5%
Ferenczy и др.	1 год, открытое многоцентровое проспективное	40–65	188	Очень высокая безопасность: 97,2% ЗМГР – 85%
Burch и др.	6 мес, двойное слепое рандомизированное	40–60	371	Доза 10 мг дидрогестерона – у 97%
Van de Mooren и др.	2 года, открытое проспективное	49–59	27	Гиперплазия эндометрия не выявлено

Примечание. ЗМГР – закономерная менструальноподобная реакция.

Рис. 3. Гинекологический риск на терапии 17β-эстрадиолом/дидрогестероном не выше, чем при отсутствии МГТ.



пациенткам рекомендуется назначать комбинированную МГТ. На фоне непрерывного комбинированного режима МГТ защита эндометрия достигается ежедневным приемом гестагенов в дозах, достаточных для подавления митозов в железах, но не настолько высоких, чтобы вызвать секреторные преобразования в железах и строме одновременно. В этих условиях эндометрий поддерживается в неактивном состоянии с низкой митотической активностью желез и стромы, в результате чего развивается длительная аменорея.

По данным разных авторов (рис. 1), сочетание эстрадиола и дидрогестерона, реализованное в препарате Фемостон

® 1/10, 2/10 и 1/5 конти, защищает эндометрий от гиперпластических процессов, демонстрирует высокий профиль безопасности и хорошо переносится пациентками. Результаты выполненных исследований подтверждают, что использование МГТ не сопровождается увеличением риска развития онкологической патологии репродуктивной системы, в то время как долгосрочная монотерапия эстрогенами может быть связана с небольшой вероятностью увеличения риска онкологической патологии. Это еще один аргумент в пользу назначения женщинам в менопаузе препарата комбинированной эстроген-гестагенной терапии, в частности препарата Фемостон® (рис. 2, 3).

Менопаузальная гормональная терапия и тромбозы: нерешенные вопросы. Взгляд кардиолога

В докладе Леонида Олеговича Ворслова – кандидата медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии ФПК медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» была затронута проблема кардиопротективных эффектов эстрогенов и гестагенов в составе менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Как известно, в менопаузе значительно повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний. По данным выполненных исследований, помимо эффективного устранения умеренных и тяжелых симптомов менопаузы правильно подобранные компоненты МГТ помогают значительно снизить смертность и количество случаев госпитализации пациенток по поводу инфаркта миокарда и стойкой сердечной недостаточности.

Говоря о том, какой гестаген подойдет женщине в менопаузе с точки зрения кардиолога, Леонид Олегович отметил, что оптимальным вариантом является дидрогестерон. Среди других гестагенов именно он имеет высокую аф-

финность к прогестероновым рецепторам, а главное, является метаболически нейтральным и не обладает анаболическим, глюкокортикоидным, антигонадотропным и другими негативными эффектами. Дидрогестерон не оказывает влияния на свертываемость крови, а чаще всего причинами венозных тромбозов на фоне МГТ бывают лишь скрытая генетическая тромбофилия и антифосфолипидный синдром.

В условиях эстрогенного дефицита неминуемо развивается эндотелиальная дисфункция. И если в составе препарата МГТ имеется синтетический прогестин, например медроксипрогестерона ацетат, он, в отличие от собственного прогестерона, ингибирует оксид азота, вызывая вазоконстрикцию и активацию агрегации тромбоцитов, провоцируя тем самым развитие тромбозов. А использование в составе низкодозированной МГТ эстрадиола и дидрогестерона способствует снижению жесткости сосудистой стенки, снижает инсулинорезистентность.

Говоря о рисках венозной тромбоэмболии при разных вариантах МГТ, Леонид Олегович привел данные исследования, в котором продемонстрировано отсутствие повышения риска венозной тромбоэмболии при применении дидрогестерона в качестве гестагенного компонента МГТ в отличие от применения синтетических гестагенов (рис. 1).

Эстрадиол и дидрогестерон, входящие в состав препарата Фемостон®, оказывают благоприятное влияние на липиды крови, понижая уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и способствуя повышению уровня липопротеинов высокой плотности – ЛПВП (рис. 2), уменьшают инсулинорезистентность уже через 6 мес терапии (рис. 3). Все это может способствовать не только профилактике тяжелых соматических заболеваний у женщин в менопаузе, но и улучшению качества жизни пациенток.

Рис. 1. Риск венозной тромбоэмболии при разных способах введения МГТ и разных гестагенных компонентах.

Лечение	Наблюдавшийся риск* (95% доверительный интервал)
Отсутствие ЗГТ	1,0
Эстрадиол трансдермально	0,8 (0,4–1,8)
Эстрадиол + прогестерон	0,9 (0,4–2,2)
Эстрадиол + дидрогестерон	0,9 (0,4–2,2)
Эстрадиол + производные норгестостерона	4,0 (1,7–9,4)

Скорректировано по ожирению, венозной тромбоэмболии и варикозной болезни в анамнезе.

Canonico M 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.

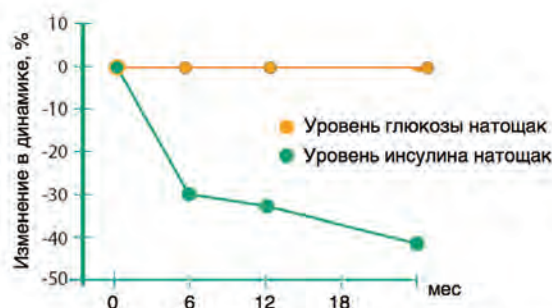
Примечание. ЗГТ – заместительная гормональная терапия.

Рис. 2. Фемостон®: влияние на липиды крови.



Van der Mooren MJ, Demacker PNM, Thomas CMG, Rolland R. Beneficial effects on serum lipoproteins by 17β-oestradiol-dydrogesterone therapy in postmenopausal women; a prospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 47: 153.

Рис. 3. Фемостон®: влияние на липиды крови.



Grook D, Godsland IPJ. Obstet Gynecol 1997; 104: 298–304.

Godsland IF et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60: 541–9.