

Оптимизация терапии в менопаузе у особых групп пациенток

29 сентября – 1 октября 2021 г. в Москве прошел XXII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» – самое крупное и наиболее значимое событие для специалистов в области акушерства, гинекологии и смежных областей медицины. В рамках конгресса состоялось заседание круглого стола «Оптимизация терапии в менопаузе у особых групп пациенток». Предлагаем обзор выступлений.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, комбинированные оральные контрацептивы, перименопауза, менопауза, постменопауза

Для цитирования: Оптимизация терапии в менопаузе у особых групп пациенток. Гинекология. 2021; 23 (5): 459–467. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201228

NEWS

Optimization of therapy in menopause in specific patient groups

From September 29 to October 1, 2021, Moscow hosted the XXII Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child" – the largest and most significant event for specialists in the field of obstetrics, gynecology and related fields of medicine. Within the framework of the congress, a round table meeting "Optimization of therapy in menopause in special groups of patients". We offer a review of speeches.

Keywords: menopausal hormone therapy, combined oral contraceptives, perimenopause, menopause, postmenopause

For citation: Optimization of therapy in menopause in specific patient groups. Gynecology. 2021; 23 (5): 459–467. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201228

Алгоритмы перевода пациенток в перименопаузе с комбинированных оральных контрацептивов на менопаузальную гормональную терапию

Сметник Антонина Александровна – канд. мед. наук, зав. отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российской ассоциации по менопаузе.

Поддержка здоровья женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе включает разные аспекты, в том числе и гормональную терапию, роль которой не подвергается сомнению, однако при ее назначении возникает множество вопросов не только у пациентов, но и специалистов. Результаты проведенного в 2020 г. всероссийского анкетирования по назначению и применению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в России показали, что с задачей перевода пациенток с комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на МГТ сталкиваются 85% специалистов. Учитывая, что, по данным исследований, в Российской Федерации 75% КОК назначаются off-label [1], т.е. не по показаниям, очень важно знать, какие реальные эффекты присущи КОК и МГТ (табл. 1).

В отличие от КОК МГТ не обладает контрацептивными эффектами, в свою очередь, КОК лишь маскируют вазомоторные симптомы менопаузы и в какой-то степени оказывают влияние на качество сна и настроение. Также КОК не могут быть использованы для профилактики остеопороза и не обладают позитивным воздействием на липидный и углеводный профили, что крайне важно учитывать при назначении гормональной терапии как здоровым пациенткам в перименопаузе, так и пациенткам с метаболическим синдромом.

При назначении оральных контрацептивов врачи должны информировать женщин о симптомах тромбоза и регулярно производить оценку факторов риска. А.А. Сметник подчеркнула, что, к сожалению, до сих пор сохраняется тенденция применения контрацептивов для лечения эндометриоза и нарушений менструального цикла, несмотря на отсутствие у них зарегистрированных показаний [2].

В переходном периоде у женщин появляется потребность в МГТ в связи с дебютом симптомов климактерия. Не назначив своевременно МГТ, можно упустить возможности профилактики поздних нарушений, связанных с дефицитом эстрогенов, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, остеопороз. На закономерно возникающий вопрос, в каком возрасте надо переводить женщин на МГТ, прозвучали следующие ответы участников опроса: 56,5% – индивидуально, каждый раз по-разному; 19,7% – примерно в возрасте 50 лет, 16,5% – вне зависимости от возраста. Основными причинами перевода, по мнению врачей, являются возраст (в 68,4% случаев) и желание пациентки (64,9%), связанные, в частности, с плохой переносимостью КОК и их неспособностью справиться с симптомами

Таблица 1. Эффекты КОК/МГТ в перименопаузе [5–7]

Table 1. Effects of COC/MHT in perimenopause [5–7]

Эффект	КОК	МГТ
Контрацептивный	+	-
<i>Менопаузальные симптомы</i>		
Вазомоторные симптомы, качество сна, настроение	+/-	+
<i>Онкориски</i>		
Рак яичников	↓	↑*
Рак молочной железы	↑	↑**
Рак эндометрия	↓	↓ (непрерывный режим)
Колоректальный рак	+/-	↓
Рак шейки матки	↑	↓
<i>Метаболические нарушения</i>		
Сердечно-сосудистые события	↑	↓
Остеопороз/саркопения	+/-	↓
Деменция	-	↓
Инсулинорезистентность/сахарный диабет 2-го типа	-	↓

*На сегодняшний день не получено убедительных данных о том, что эстрогены могут инициировать развитие эпителиального рака яичников или способствовать ему. В WHI, единственном рандомизированном контролируемом исследовании, изучавшем риск рака яичников, комбинированная МГТ значимо не влияла на частоту рака яичников по сравнению с плацебо после 5,6 года активного лечения и 13 лет наблюдения (NAMS, 2017); **риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона, чем при использовании синтетического прогестагена (С) [IMS, 2016].

менопаузы. Одним из наиболее спорных, по результатам опроса, оказался ответ на вопрос: «Как чаще всего осуществляется перевод пациенток на МГТ?» А.А. Сметник обратила внимание, что только 1/4 (25,7%) врачей делают перерыв в приеме КОК, в то время как большинство (66,9%) отменяют КОК и начинают МГТ, используя разные варианты.

При определении критериев приемлемости контрацептивов следует учитывать, что возраст служит условным ориентиром для понимания потребности в переходе. Однако после 40 лет у женщин требуется периодически (1 раз в 6 мес) переоценивать риск/пользу применения гормональной контрацепции. С целью определения приемлемости контрацепции для каждого пациента следует учитывать наличие в совокупности более одного из перечисленных состояний [3]:

- возраст (</≥35 лет);
- курение (</≥15 сигарет в день);
- ожирение (индекс массы тела ≥30 кг [2]);
- повышенное артериальное давление;
- венозный тромбоз эмболизм;
- тромбоз поверхностных и глубоких вен;
- дислипидемия;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе;
- мигрени;
- послеродовой период, лактация и др.

К возможным причинам отмены КОК женщиной либо лечащим врачом относятся неблагоприятный баланс риска/пользы, отсутствие регулярной половой жизни, вынужденный перерыв, планируемая операция, другие заболевания. В тех ситуациях, когда на фоне отмены КОК или в безгормональный период возникают менопаузальные симптомы, необходимо принять решение о назначении МГТ.

Показаниями для перехода с КОК на МГТ являются следующие критерии (достаточно лишь одного):

- климактерический синдром на фоне отмены КОК;
- климактерический синдром/генитоуринарный менопаузальный синдром на фоне приема КОК, в том числе в безгормональный период;
- пациентка принимает КОК off-label с целью коррекции климактерического синдрома в любом возрасте;
- наличие других показаний к МГТ (профилактика остеопороза и др.); в данной ситуации следует провести оценку риска переломов, используя, например, опросник FRAX;
- если прекратилась закономерная менструальноподобная реакция (МПР) или по запросу пациентки, при условии стабильно повышенного уровня фолликулостимулирующего гормона более 30 мМЕд/л при двукратном измерении в безгормональный период.

Определение выбора режима МГТ при переходе с КОК зависит от возраста. Если возраст пациентки меньше 45 лет, ей может быть назначена циклическая МГТ в стандартной высокой дозировке. Когда пациентка старше 45 лет, выбирать следует циклическую МГТ в низкой дозировке. В тех ситуациях, когда перед нами пациентка более старшего возраста (≥55 лет), предпочтительно начинать МГТ в непрерывном режиме с использованием низких/ультранизких доз.

Необходимо уведомить пациентку об отсутствии контрацептивного эффекта у препаратов МГТ и рекомендовать при необходимости использовать, например, барьерный метод контрацепции (в том числе на монофазной терапии, минимум 1 год). Через 2–3 мес после перехода на МГТ необходима повторная консультация с результатами ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (по показаниям) для оценки эффективности, возможных побочных реакций, наличия кровянистых выделений и их характера.

В случае отсутствия или крайне скудной закономерной МПР на фоне применения циклической МГТ (при исключении беременности и других причин аменореи) оптимальным будет рассмотрение вопроса о переходе на монофазную МГТ.

Пошаговая инструкция по принципам подбора дозировок, управлению кровотечениями на фоне МГТ, переводу с КОК на МГТ дана в публикации 2021 г. «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП» [4].

Ведение больных с аномальными маточными кровотечениями в менопаузе на фоне МГТ

Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Тема оптимизации терапии в менопаузе получила свое развитие в выступлении Н.М. Подзолковой. В начале доклада Наталья Михайловна привела цифры, обозначающие серьезную проблему МГТ в России: 4 из 5 женщин, кому требуется МГТ, ее не получают [8]. И, как показали результаты исследования назначения и использования препаратов МГТ, 75% гинекологов сталкивались со случаями ее отмены/запрета врачами других специальностей, среди которых лидирующие позиции занимали онкологи, флебологи, кардиологи. Основными причинами отмены МГТ врачами являлся риск онкологических заболеваний, доброкачественных образований, тромбозов. Учитывая, что без гормональных препаратов ни акушерство, ни гинекология существовать не могут, лучше других все их плюсы и минусы знают акушеры-гинекологи, а посему должны донести эти знания до коллег других специальностей. Дозировки, применяемые в МГТ, минимально эффективные, однако и

Рис. 1. Тактика диагностики и лечения.

Fig. 1. Tactics of diagnosis and treatment.

1

Подробный анамнез

- Когда возникает кровотечение?
- Какие лекарства принимает пациентка?
- Пациентка пропустила/нарушила режим приема МГТ?
- Посткоитальное?
- Когда было последнее обследование шейки матки?

2

Физикальное обследование должно включать осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки с целью:

- выявления визуальных признаков поражений или кровотечения, включая любые признаки атрофии;
- уточнения локализации кровотечений, которые возможны из половых путей, уретры, прямой кишки

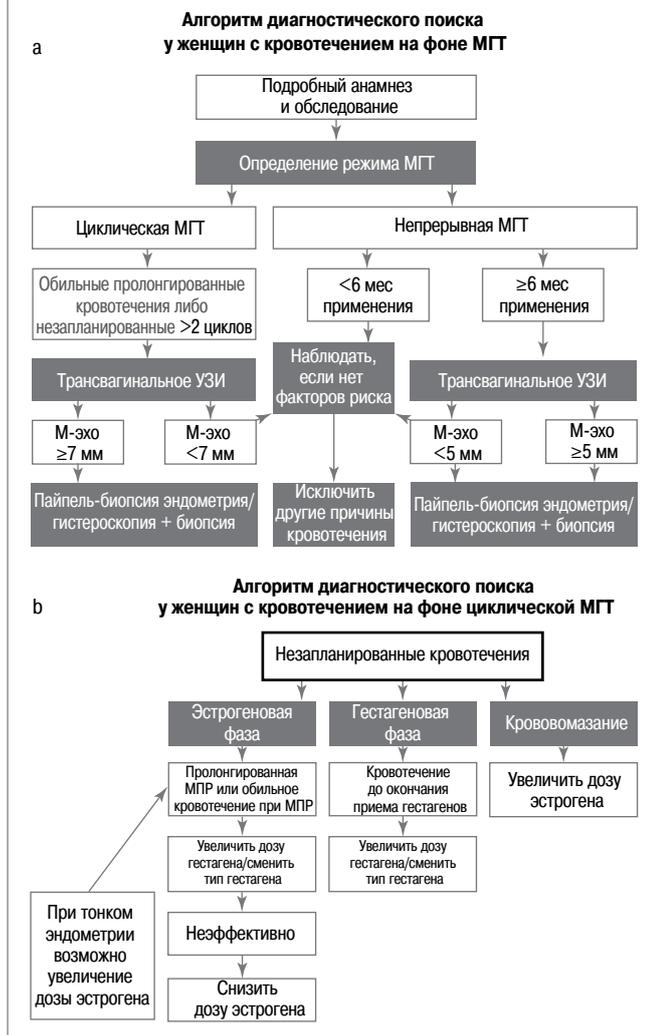
3

Ультразвуковое обследование (дальнейшая тактика действий будет во многом зависеть от результатов УЗИ, поэтому опыт ультразвукового врача имеет существенное значение)

Собранные данные позволяют поэтапно исключить возможные причины кровотечения [13–15].

Рис. 2. Алгоритм диагностического поиска при кровотечении на разных режимах МГТ [4, 14, 16].

Fig. 2. Algorithm of diagnostic search for bleeding in different modes of MHT [4, 14, 16].



при назначении данных препаратов необходимо учитывать их влияние на свертывающую систему крови, риск возникновения гиперпластических изменений эндометрия и т.д.

Один из сложных вопросов гормональной терапии в перименопаузе – выбор алгоритма действия при незапланированном кровотечении на фоне МГТ. Следует отметить, что подобное кровотечение – зачастую не осложнение, а вполне ожидаемое событие, которое может проявиться на старте как циклической, так непрерывной МГТ. Специалистам также известен факт возникновения кровотечения в ответ на отмену препарата, да и при менструации отторжение функционального слоя эндометрия с сопутствующим кровотечением происходит при снижении в крови уровня циркулирующих половых стероидных гормонов. Поэтому нарушение в приеме гормонального препарата – одна из наиболее частых причин возникновения кровотечения МГТ, требующего детального разбора ситуации (рис. 1).

Кровотечение в постменопаузе у женщины, не принимающей МГТ, квалифицируется как кровотечение после 12 мес от последней самостоятельной менструации и требует обследования. Очень важное уточнение, позволившее в 2016 г. изменить парадигму ведения женщин с таким кровотечением, сформулировано R. Baber. и соавт. [9]: кровотечение в постменопаузе – это «рак эндометрия, пока не доказано

обратное», хотя лишь немногие (1–14%) из таких пациенток действительно будут иметь рак. На фоне гормональной терапии/МГТ происходят изменения в сосудах эндометрия: они становятся более хрупкими, в гладкомышечных клетках в составе стенки сосудов и перicyтах уменьшается количество актина, но при этом гормональная терапия не вызывает значимого увеличения калибра сосудов, и ее применение не сопровождается изменением экспрессии матриксных металлопротеиназ и увеличением продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Доказано, что МГТ уменьшает риск развития рака эндометрия, но в ряде случаев кровотечения все-таки возникают, и при обследовании обнаруживаются образования, чаще всего полипы, которые могут быть причиной кровотечения, однако абсолютного понимания причин кровотечения в настоящий момент нет. Среди возможных причин, вызывающих кровотечения на фоне МГТ, могут быть заболевания матки (аденомиоз, субмукозные миомы и т.д.), низкая приверженность терапии (пропуск приема таблеток), взаимодействие лекарств, различные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ожирение, соотношение эстрогенового и гестагенового компонентов в составе МГТ [4]. Н.М. Подзолкова представила участникам подробный алгоритм диагностического поиска при кровотечении на разных режимах МГТ (рис. 2).

Дав определение постменопаузальному маточному кровотечению как кровотечению, возникшему спустя более чем через 1 год стойкой аменореи, наступившей в результате утраты овариальной активности [10], Наталия Михайловна подчеркнула, что любое вагинальное кровотечение у женщины в постменопаузе, не принимающей МГТ, требует обследования с целью исключения рака эндометрия. У пациентки в постменопаузе, принимающей непрерывную комбинированную МГТ (НКМГТ), значимость прорывного кровотечения зависит от давности ее постменопаузального периода и длительности приема МГТ. При незапланированных кровотечениях на фоне МГТ, в частности НКМГТ, число женщин с кровотечением снижается после 6–12 мес использования, а после 9 мес ожидается, что только от 3 до 10% все еще будут иметь это осложнение. При трансдермальном пути введения эстрогенов НКМГТ число женщин, у которых после 12 мес использования все еще наблюдаются кровотечения или кровянистые выделения, колеблется от 10 до 20% [4, 11].

На фоне НКМГТ при длительности постменопаузального периода до 12 мес аменорея часто не достигается предположительно из-за наличия некоторого остаточного эндометрия, стимулированного эндогенными эстрогенами. В этой ситуации встречается непредсказуемое прорывное кровотечение, которое, как правило, не требует экстренного дообследования, если оно не является необычным (длительно непрекращающимся, обильным). В последнем случае необходимо исключение факторов риска эндометриальной интраэпителиальной неоплазии и рака эндометрия у каждой конкретной больной (ожирение, сахарный диабет, наследственный анамнез). Чтобы уменьшить вероятность подобной ситуации, рекомендуется в качестве стартовой терапии использовать МГТ в циклическом режиме, по крайней мере при ее назначении в пределах 12 мес после последней менструации.

Причинами постменопаузального кровотечения могут быть внутриматочная патология, патологические процессы шейки матки и влагалища, а также негинекологическая патология (заболевания мочевыделительной системы, ЖКТ) [12]. Повышенный риск рака эндометрия у пациентов с прорывными маточными кровотечениями, особенно у больных с перечисленными выше факторами риска, требует целенаправленного диагностического поиска [12], включающего

как клиническое, так и инструментальное обследование (трансвагинальное УЗИ, гистероскопия и т.д.), которое даст оценку состояния эндометрия и определит тактику ведения пациентки. Следует подчеркнуть, что риск развития рака эндометрия у постменопаузальных женщин с кровотечением из половых путей на фоне МГТ (кровотечения прорыва) значительно ниже в сравнении с женщинами, не получающими гормональную терапию [13].

Подводя итог, Н.М. Подзолкова отметила, что:

- жалобы на постменопаузальное маточное кровотечение должны рассматриваться крайне серьезно и ни в коем случае не должны быть проигнорированы;
- незапланированные кровотечения могут возникать на фоне приема комбинированной МГТ в циклическом и непрерывном режиме;
- женщины, имеющие незапланированные кровотечения на фоне приема комбинированной МГТ, должны быть тщательным образом обследованы;
- выбор правильного режима и дозировки препарата с самого начала и понимание механизма аномального кровотечения во время гормональной терапии являются одним из ключей к успешному назначению и повышению приемлемости МГТ [4].

Новая ступень развития альтернативной терапии менопаузальных расстройств

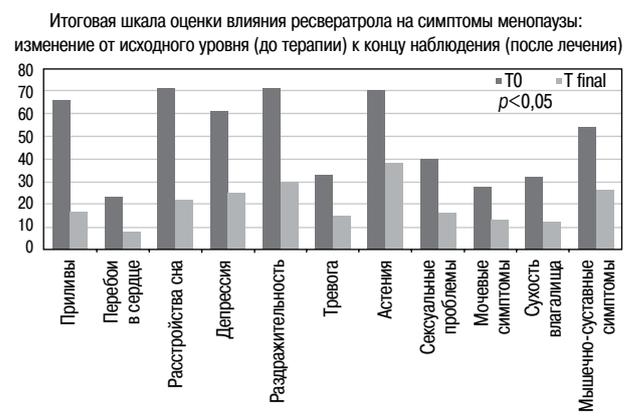
Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

МГТ является «золотым стандартом» лечения климактерических нарушений, согласно рекомендации ведущих мировых организаций по менопаузе. Однако не все женщины могут и не все женщины хотят принимать МГТ, но это обстоятельство не должно служить причиной отказа пациенткам в помощи. А альтернативу МГТ составляет группа нелекарственных средств, среди которых более всего известны фитоэстрогены. Фитоэстрогены – это разнородная группа природных нестероидных фенольных соединений растений, которые из-за молекулярной структуры и размера напоминают эстрогены человека, в частности эстрадиол (17 β -эстрадиол) [17]. Фитоэстрогены подразделяют на две основные группы: флавоноиды и нефлавоноиды. К флавоноидам относятся изофлавоны, куместаны и пренилфлавоноиды, а к нефлавоноидам – лигнаны и производные стилибена. Пищевые источники фитоэстрогенов: соя, цельные зерна пшеницы, семена, ягоды и косточки, плоды и корни некоторых растений. Одной из хорошо изученных молекул является представитель группы стилибенов – ресвератрол, широко используемый в медицине с целью профилактики и коррекции разных расстройств.

Как и другие фитоэстрогены, ресвератрол реализует свое действие через α - и β -эстрогеновые рецепторы (ЭР), широко представленные в самых разных органах и тканях. В отличие от изофлавонов сои, которые преимущественно связываются с ЭР- β , ресвератрол взаимодействует с обоими типами рецепторов, выступая при этом как антагонист рецепторов α и агонист ЭР- β , т.е. представляя собой истинный селективный модулятор ЭР. Помимо этого ресвератрол является мощным природным антиоксидантом, превосходящим по своей активности β -каротин в 5, витамин Е – в 50, витамин С – в 20, коэнзим Q10 – в 17 раз.

Рис. 3. Влияние сублингвального ресвератрола на менопаузальные симптомы [24].

Fig. 3. Effect of sublingual resveratrol on menopausal symptoms [24].



При выборе альтернативной терапии с учетом объективных (противопоказания к МГТ, наличие побочных эффектов) и субъективных факторов (предубеждение, плохая переносимость) для лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных с менопаузой, следует обратить внимание на преимущества транс-ресвератрола, обладающего широким спектром влияния на ЭР- α и ЭР- β и высокой биодоступностью [9, 18]. Говоря о профиле безопасности ресвератрола, следует особо упомянуть его антагонистическое влияние на ЭР- α и связанное с этим протективное воздействие на ткани молочной железы у женщин группы высокого риска [19]. Ресвератрол не вызывает пролиферации ни тканей молочной железы, ни эндометрия, что позволяет принимать его без особого предписания врача, в качестве пищевой добавки. Эффективность ресвератрола в купировании менопаузальных симптомов подтверждена результатами клинических исследований. Так, по данным итальянских авторов, ресвератрол снижал число и интенсивность умеренных и тяжелых вазомоторных эпизодов по сравнению с плацебо у 78,6% женщин в периоде менопаузального перехода. Кроме того, отмечались положительное воздействие ресвератрола на болевые симптомы, улучшение общего самочувствия и качества жизни по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе [20–23].

Влияние ресвератрола на симптомы менопаузы продемонстрировано в работе R. Milia (2015 г.) [24] (рис. 3).

Документально подтверждено влияние ресвератрола на сохранение минеральной плотности костной ткани [25]. Антиоксидантные возможности молекулы, конечно, не способны остановить старение, но с ее помощью можно отсрочить и снизить тяжесть болезней старости, а также уменьшить выраженность сопутствующих старению изменений. Например, предотвращая индуцируемый ультрафиолетовым облучением окислительный стресс в кератиноцитах кожи, ресвератрол предупреждает повреждение и дистрофические изменения в эпидермисе. Потенциальное положительное влияние ресвератрола на продолжительность жизни может быть результатом суммирования его многообразных эффектов на митохондриальную функцию, клеточную пролиферацию и апоптоз, окислительный стресс, эндотелиальную функцию.

Ирина Всеволодовна подчеркнула, что ресвератрол, являясь синергистом витамина D, модулирует активность и повышает число рецепторов витамина D в остеобластах, увеличивая костеобразование. Сочетание витамина D и ресвератрола повышает внутриклеточную концентрацию ресвератрола, экспрессию ЭР- β , что усиливает биологическое

действие обоих компонентов [26, 27]. Подобная комбинация привлекательна с точки зрения появления дополнительных преимуществ, что позволяет использовать ее для создания новых средств, облегчающих симптомы менопаузы.

Сублингвальная таблетка Феминатабс®, содержащая три компонента: ресвератрол, витамин D и витамин E (все три являются нутритивными канцеропротекторами), – оптимальное сочетание эстрогеноподобного, антиоксидантного и антивозрастного эффектов. Действенная комбинация ресвератрола с витаминами D и E направлена на борьбу против возрастассоциированных заболеваний, служит для поддержания молодости и красоты, способствует уменьшению приливов и других проявлений дефицита эстрогенов.

Sublingual Nanotablet Technology® обеспечивает более высокое и быстрое всасывание биологически активных компонентов, что означает повышение биодоступности и скорости действия по сравнению с пероральным путем введения. При сублингвальном применении действующие вещества не подвергаются воздействию пищеварительных ферментов и первичному метаболизму в печени, их всасывание не зависит от состояния микрофлоры ЖКТ. Высокая биологическая доступность позволяет снизить дозировку биоактивных веществ при сублингвальном способе доставки. Форма не требует запивания водой или разжевывания таблеток, что повышает приверженность ее использованию.

Нанотехнологии в повышении биодоступности перспективных молекул

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Ежегодное снижение открытий молекул в медицине диктует усиление изучения фармакокинетики с целью повышения эффективности и безопасности лекарственной терапии. Появление новых лекарственных форм, в частности при помощи нанотехнологий (нанофармацевтика), способно решить задачу по созданию нужной концентрации действующего вещества в нужном месте в нужное время. При разработке и производстве нанофармацевтического препарата обеспечиваются целенаправленный контроль и модификация лекарственной формы в наномасштабном диапазоне (от 1 до 100 нм) для появления новых уникальных свойств препарата, увеличения его эффективности или безопасности. Наночастицы (НЧ) дают возможность контролировать высвобождение активных веществ, что приводит к повышению терапевтической эффективности и уменьшению побочных эффектов. Включение в состав систем доставки НЧ нерастворимых или нестабильных в водной фазе соединений позволяет улучшить их растворимость, расширить фармакологические эффекты. Системы НЧ расширяют выбор путей введения лекарств: внутривенное, назальное, пероральное, парентеральное и местное применение (Spuch и соавт., 2012; Карита и соавт., 2018; Не и соавт., 2019; Ислам и соавт., 2020). Для создания лекарственных наночастиц используются различные виды НЧ биосовместимых полимеров, липидов. Наноматериалы делятся на две группы: неорганические (металлы) и органические – липидные НЧ (липосомы и твердые липидные НЧ), наноэмульсии и полимерные НЧ (дендримеры, наногели и мицеллы). В настоящее время самым качественным наноносителем, способным решить проблемы

низкой биодоступности и несовершенства обычных лекарственных форм, по мнению научного сообщества, является наноэмульсия, «красота» которой заключается в том, что она включает биосовместимость, неиммуногенность, биоразлагаемость, инкапсуляцию лекарственного средства, контролируемое высвобождение, нанометрический размер, большую площадь поверхности и термодинамическую стабильность.

Возможности нанофармацевтики Е.Н. Карева продемонстрировала на примере инновационного фитоэстрогена – ресвератрола. Ресвератрол – стильбен (полифенол), который имеет 2 стереоизомера: цис-ресвератрол и транс-ресвератрол. В отсутствие эндогенного эстрадиола оба изомера являются агонистами ЭР, в то время как в его присутствии лишь транс-изомеры проявляют свойства антагониста. Через стимуляцию ЭР происходят улучшение функции эндотелия, активация пролиферации и дифференцировки остеобластов, подавление апоптоза хондроцитов и т.д. [18, 28]. Клеточными мишенями ресвератрола кроме рецепторов эстрадиола являются сиртуины, белки, отвечающие за ферменты с деацетилазной и трансферазной активностью. Во время менопаузы женщина находится в состоянии воспаления по уровню цитокинов, избыточное количество которых без повода ускоряет процесс старения, а сиртуины предотвращают включение тех генов, продукты которых в данный момент клетке не нужны или даже вредны, и участвуют в репарации повреждений ДНК. Постепенное ослабление способности сиртуинов выполнять свои главные функции лежит в основе механизма старения. Стимулируя Sirt3 и Sirt1, ресвератрол оказывает опосредованное действие на белки семейства FOXO (forkhead box O) – транскрипционные факторы генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реакцию на внешние стрессы [29]. Он демонстрирует антивозрастные эффекты и позволяет бороться с симптомами менопаузы.

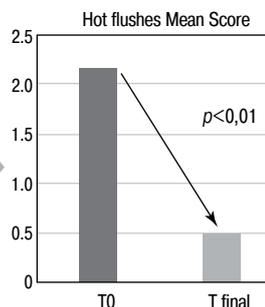
Основной целью менопаузальной терапии является сохранение здоровья, в том числе костно-минерального обмена. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое двухпериодное перекрестное вмешательство, проведенное в течение 24 мес для оценки влияния ресвератрола на костную ткань, кардиометаболические маркеры и качество жизни у женщин в постменопаузе, позволило сделать вывод, что регулярный прием 75 мг ресвератрола 2 раза в день может замедлить потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра у женщин в постменопаузе без явного остеопороза. При этом защитное действие ресвератрола на кость было больше у участников, которые принимали витамин D в сочетании с кальцием [25]. Данные многочисленных исследований показали хорошую переносимость ресвератрола: обратимые и невыраженные ЖКТ-проявления (диарея, дискомфорт) при применении высоких доз (2,5 или 5 г/сут) [30], отсутствие генотоксичности (даже при высоких дозировках до 200 мг/кг массы тела) [31, 32], эмбриотоксических и тератогенных эффектов в дозе ≤450 мг/сут [33].

Отмечена дозозависимость эффектов ресвератрола: наномолярные дозировки оказывают антиоксидантное действие, микромолярные влияют на апоптоз. Для преодоления фармакокинетических недостатков ресвератрола (таких как его невысокая биодоступность, способность пищи снижать абсорбцию и влияние микробиоты на метаболизм при пероральном способе применения) можно использовать альтернативные пути введения (например, сублингвальный) и специальные технологии доставки активных компонентов.

Рис. 4. Ресвератрол спрей [24].**Fig. 4. Resveratrol spray [24].****Клиническое исследование**

После 3 мес терапии Феминаспрей® (n=30):

Феминаспрей® статистически значимо снижал частоту и выраженность приливов у женщин в менопаузе



Большинство фитоэстрогенов в Российской Федерации представлены различными формами – таблетками, капсулами, каплями. Ресвератрол в **спрей форме** – это **первый и единственный продукт** в РФ среди всех **фитоэстрогенов** для негормональной поддержки женского здоровья и воздействия на приливы и другие проявления дефицита эстрогенов (рис. 4). Такая **форма спрея** может использоваться у женщин **во время приливов** как «**скорая помощь**» и по мере потребности. Сублингвальная форма Феминаспрей® – практичная фармацевтическая форма, позволяющая абсорбировать активные ингредиенты сублингвальным путем [34]. Nanoemulsion Delivery System® представляет запатентованную технологическую систему, создающую идеальную наноэмульсию, представляющую собой гетерогенные многофазные системы, в которых по меньшей мере одна фаза диспергирована в виде НЧ (нанокпель) во внешней непрерывной водной фазе. Размер капелек находится в диапазоне 100–200 нм. Уникальный пул вспомогательных веществ позволяет получить систему, в которой возможна доставка гидрофобных веществ в водных растворах, с желаемым эффектом улучшения всасывания [34].

В заключение Елена Николаевна отметила, что ресвератрол реализует свои эффекты через рецепторы эстрогенов и белки-сиртуины. Инновационная сублингвальная форма ресвератрола обеспечивает надежный контроль его биодоступности, что необходимо для проявления его положительных эффектов у женщин в пери- и постменопаузе.

Таким образом, на основании прочитанных докладов можно сделать вывод: ресвератрол – инновационный фитоэстроген, положительно влияющий на вазомоторные эпизоды и другие проявления дефицита эстрогенов и способный поддерживать качество жизни женщин в пери- и постменопаузе.

Инновация заключается в сублингвальном способе доставки активных компонентов и использовании запатентованных систем Sublingual Nanotablet Technology® и Nanoemulsion Delivery System®, позволяющих избежать частичного разрушения биологически активных веществ за счет эффекта первичного прохождения через печень и таким образом обеспечивающих более высокое и быстрое всасывание биологически активных компонентов. Ресвератрол способен связываться с двумя типами ЭР α и β , не оказывая при этом пролиферативного воздействия на ткань молочной железы и эндометрия. Феминатабс® и Феминаспрей® – первый и единственный продукт в РФ в сублингвальной форме для негормональной поддержки женского здоровья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Source: IQVIA, Ex-manufacturer prices in USD (ER=69), Standard units; Internal data: ADS SOP published.
2. Плавинский С.Л., Барина А.Н., Озолина Л.А. Нежелательные последствия использования гормональных средств. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(6):92-9 [Plavinskii SL, Barinova AN, Ozolina LA. Nezhelatel'nye posledstviia ispol'zovaniia gormonal'nykh sredstv. Analiz farmakoepidemiologicheskikh issledovaniy i baz spontannykh otchetov. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18(6):92-9 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2019-6-92-99
3. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
4. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. Под ред. В.Н. Серова, С.В. Юрениной. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:210-21 [Algoritmy primeneniia menopauzal'noi gormonal'noi terapii u zhenshchin v period peri- i postmenopauzy. Sovmestnaia pozitsiia ekspertov ROAG, RAM, AGE, RAOP. Pod red. VN Serova, SV Iurennoi. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;3:210-21 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.3.210-221
5. Cho MK. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015;16:1061-70.
6. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371:303-14.
7. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Repr*. 2009;15:489-98.
8. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. *Оргздрав*. 2020;4 [Otsenka demograficheskogo, sotsial'nogo i ekonomicheskogo efekta pri prieme menopauzal'noi gormonal'noi terapii. *Orgzdrav*. 2020;4 (in Russian)].
9. Baber RJ, Panay N, Fenton A и рабочая группа IMS. Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии. *Climacteric*. 2016;19:109-50 [Baber RJ, Panay N, Fenton A the IMS. Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109-50 (in Russian)]. DOI:10.3109/13697137.2015.1129166
10. Munro MG; Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. *Perm J*. 2014;18(1):55-70.
11. Lou YY, Kannappar J, Sathiyathasan S. Unscheduled bleeding on HRT – do we always need to investigate for endometrial pathology? *Int J Reprod, Contracept, Obstet Gynecol*. 2017;6(10):4174-8. DOI:10.18203/2320-1770.ijrcog20174391
12. Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women. *Climacteric*. 2020;23(4):343-9.
13. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210-22.
14. Dave FG, Laiyemo R, Adedipe T. Unscheduled bleeding with hormone replacement therapy. *Obstetrician Gynaecologist*. 2019;21(2):95-101.

15. Sathiyathan S, Kannappar J, Lou YY. Unscheduled bleeding on HRT – do we always need to investigate for endometrial pathology? *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(10):4174-8.
16. De Medeiros SF, Yamamoto MM, Barbosa JS. Abnormal bleeding during menopause hormone therapy: insights for clinical management. *Clin Med Insights Womens Health.* 2013;6:13-24.
17. Филиппова О.В. Фитоэстрогены: перспективы применения. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(22):30-6 [Filippova O.V. Fitoestrogeny: perspektivy primeneniia. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2020;16(22):30-6 (in Russian)].
18. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM, Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 2000;141(10):3657-67.
19. Zhu W, Qin W, Zhang K, et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer.* 2012;64(3):393-400. DOI:10.1080/01635581.2012.654926
20. Leo L, Surico D, Deambrogio F, et al. Preliminary data on the effectiveness of resveratrol in a new formulation in treatment of hot flushes. *Minerva Ginecol.* 2015;67(5):475-83.
21. Davinelli S, Scapagnini G, Marzatico F, et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas.* 2017;96:77-83. DOI:10.1016/j.maturitas.2016.11.016
22. Wong RHX, Evans HM, Howe PRC. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women. *Menopause.* 2017;24(8):916-22.
23. Thaug Zaw JJ, Howe PRC, Wong RHX. Long-term resveratrol supplementation improves pain perception, menopausal symptoms, and overall well-being in postmenopausal women: findings from a 24-month randomized, controlled, crossover trial. *Menopause.* 2020;28(1):40-9.
24. Milia R. Improvement of climacteric symptoms with a novel sublingual product containing transresveratrol. *Progr Nutr.* 2015;17(1):68-72.
25. Uberti F, Morsanuto V, Aprile S, et al. Biological effects of combined resveratrol and vitamin D3 on ovarian tissue. *J Ovar Res.* 2017;10:61.
26. Liel Y, Kraus S, Levy J, Shany S. Evidence that estrogens modulate activity and increase the number of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in osteoblast-like cells. *Endocrinology.* 1992;130 (5):2597-601.
27. Bhat KP, Kosmeder JW, Pezzuto JM. Biological effects of resveratrol. *Antioxid Redox Signal.* 2001;3(6):1041-64.
28. Das S, Mitrovsky G, Vasanthi HR, et al. Antiaging Properties of a Grape-Derived Antioxidant Are Regulated by Mitochondrial Balance of Fusion and Fission Leading to Mitophagy Triggered by a Signaling Network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:345105.
29. Wong RHX, Thaug Zaw JJ, Xian CJ, Howe PRC. Regular supplementation with resveratrol improves bone mineral density in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. *J Bone Min Res* 2020;35(11):2121-213. DOI:10.1002/jbmr.4115
30. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006;444(7117):337-42.
31. Elliott PJ, Walpole S, Morelli L, et al. Resveratrol/SRT501. Sirtuin SIRT1 activator, Treatment of type 2 diabetes. *Drugs Fut.* 2009;34:291-5.
32. Wang Z, Zou J, Huang Y et al. Effect of resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Chin Med J (Engl).* 2002;115 (3):378-80.
33. Williams LD, Burdock GA, Edwards JA, et al. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food Chem Toxicol.* 2009;49:2170-221.
34. Fratter A, Semenzato A. New association of surfactants for the production of food and cosmetic nanoemulsions: preliminary development and characterization. *Int J Cosmetic Sci.* 2011;33(5):443-9.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU