

**14th World Congress of Gynecological
Endocrinology
Florence, Italy, 4-7 march, 2010**

**14-й Всемирный Конгресс по Гинекологической
Эндокринологии
Флоренция, Италия, 4-7 марта, 2010**

**Материалы пленарных сессий, посвященных
различным аспектам климактерических
расстройств и заместительной гормональной
терапии**



МЕДИЦИНА КЛИМАКТЕРИЯ

**Пленарная сессия
04/03/2010**

ФАРМАКОЛОГИЯ ПОСТМЕНОПАУЗЫ И СТАРЕНИЯ PHARMACOLOGY IN POST-MENOPAUSE AND AGING

В начале своей презентации Д-р S. Lello (*Endocrinological Gynecology, Pathophysiology of Menopause and Osteoporosis Unit, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Rome*), Италия, подчеркнул, что старение связано с прогрессивным нарушением функционального резерва различных органов и систем, во многом, вследствие негативных изменений процессов фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД). Пациенты старшего возраста характеризуются нарушением функционирования многих регуляторных механизмов, поддерживающих гомеостаз в меняющихся условиях, что приводит, в частности, к изменениям «ответа» на лекарственные вещества. Обычно пациенты старшего возраста страдают множеством заболеваний и вынуждены получать различные препараты, что повышает риск неблагоприятного взаимодействия этих веществ и побочных эффектов. Помимо этого, снижение активности метаболических процессов в печени, вследствие уменьшения кровотока и массы гепатоцитов, может способствовать чрезмерному повышению биодоступности некоторых лекарственных средств. Фармакодинамические изменения включают изменение (чаще повышение) «чувствительности» к лекарствам различных классов, таким как, коагулянты, сердечно-сосудистые и психотропные лекарства. С увеличением возраста происходит изменение композиционного состава тела, характеризующееся некоторым повышением массы жира и, наоборот, снижением мышечной массы, что способствует увеличению объема распределения (volume of distribution (Vd) жирорастворимых (липофильных) веществ и снижению Vd водорастворимых лекарственных средств.

Суммируя все вышесказанное, докладчик отметил, что основные механизмы изменения ФК и ФД у лиц старшего возраста являются следующими: изменение (чаще снижение) рецепторной чувствительности, снижение скорости обменных процессов в печени (уменьшение клеточной массы и перфузии, снижение клиренса некоторых лекарственных средств до 30% в результате снижения реакций фазы I, связанных с цитохромом P450), снижением уровня белков в крови, снижением функции почек (уровня гломерулярной фильтрации); изменение композиционного состава тела (повышение массы жира и снижение мышечной массы). Кроме того, постменопауза и старение связаны с развитием ряда патологических состояний (например, гипертензии), что часто приводит к

полифармации (прием многих лекарств для многих хронических заболеваний), повышение риска межлекарственных взаимодействий.

Снижение «гибкости» механизмов поддержания гомеостаза в организме влияет на регуляторные системы у отдельных лиц по-разному, что хотя бы частично объясняет увеличение различий активности этих процессов с возрастом. В связи с этим, поддержание гомеостаза в условиях физиологического стресса может оказаться недостаточным.

В заключении своей презентации Д-р S. Lello подчеркнул, что все эти факторы и фармакология различных лекарственных средств должны учитываться клиницистом при планировании лечения пациентов старшего возраста, поскольку с возрастом происходят определенные физиологические изменения, что оказывает значительное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств.

СТАРЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН – ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗЫ THE AGEING OF CONNECTIVE TISSUES IN WOMEN - THE MENOPAUSE CROSSING

По мнению проф. M.P. Brincat (*Department of Obstetrics and Gynaecology, Mater Dei Hospital*), Мальта, получено достаточное количество убедительных данных о положительном влиянии эстрогенов на соединительно-тканые структуры и обменные процессы в этих тканях (Рис.1).

Рис. 1 Влияние эстрогенов на различные соединительные ткани



Доказан негативный эффект менопаузы на соединительно-тканые структуры дермы. Эстрогенная терапия служит профилактикой этих неблагоприятных изменений, и, в некоторой степени, способствует их обратному развитию. Сходные процессы происходят в коллагеновом матриксе костной ткани (Рис. 2). Показано, что толщина меди сонных артерий повышается на фоне эстрогенной терапии и, наоборот, этот слой сосудистой стенки становится более тонким в условиях эстрогенного дефицита у женщин, не принимающих эту терапию. Получена новая информация о том, что менопауза оказывает сходный негативный эффект на соединительно-тканые структуры межпозвоночных дисков, и эти

неблагоприятные изменения могут быть предотвращены и подвергнуться обратным изменениям при назначении эстрогенной терапии (Рис. 3).

Рис. 2 Влияние эстрогенов на костный коллаген

- При гистоморфометрических исследованиях биоптатов, полученных у женщин с остеопорозом перед назначением, а затем спустя 6 лет терапии эстрадиолом, помимо увеличения на 28 % МПК позвоночника продемонстрировано:
 - повышение на 26% количества коллагена в губчатых костях и на 7% в кортикальных костях;
 - увеличение толщины стенки, объема губчатых костей и толщины трабекул;
 - в случае микропереломов - увеличение числа зачатков вновь образованных и уменьшение остатков старых трабекул.
- *Это указывает на то, что терапия не утолщает нарушенные трабекулы, но под ее влиянием происходит образование новой сильной кости* (Бисфосфонаты не обладают такими свойствами!)

Brincat MP, Calleja-Agius J, Baron YM. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):83-7;
 Khastgir G, Studd JWW, Holland N, et al. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:289-95;
 Khastgir G, Studd J, Holland N, et al. *s. Osteoporosis Int* 2001; 12:465-70



Рис. 3 Влияние эстрогенов на межпозвоночные диски

- Межпозвоночные диски на 100% состоят из коллагена и составляют 1/4 часть длины позвоночника.
- Эстрогены «сохраняют» размер каждого диска в отдельности и пространство, занятое дисками по всей длине позвоночника (бисфосфонаты не обладают такими свойствами!).
- Эстрогены служат профилактикой переломов позвоночника, сохраняя:
 - нормальный костный обмен;
 - минеральную плотность кости;
 - свойства межпозвоночных дисков, снижающих компрессионную нагрузку на тела позвонков («shock absorber»).



Muscat Baron Y, Brincat MP, Galea R, Calleja N. *Climacteric* 2007;10:314-19



По-видимому, этот эффект может быть расширен за счет благоприятного влияния на экстрацеллюлярный неколлагеновый матрикс этих структур, а именно, кожи, стенки сонных артерий и межпозвоночных дисков. В заключении проф. М.Р. Brincat подчеркнул, что самым важным является то, что эстрогены оказывают глубинный положительный эффект на обменные процессы в соединительно-тканых структурах, в независимости от их расположения. Это важно не только для сохранения структуры, сохранения качества кожи с

эстетической точки зрения, но также для поддержания «силы» и упругости различных соединительно-тканых структур и правильного функционирования соседних органов.

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ PERSONALIZED THERAPIES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Д-р М. Gambacciani (*Department of Obstetrics and Gynecology, Pisa University Hospital, Pisa*) Италия, отметил в начале своей презентации, что резкое снижение уровня эстрогенов ведет ко множественным неблагоприятным эндокринным и метаболическим последствиям, во многом, связанным с индивидуальной чувствительностью отдельных женщин. Использование эстрогенов с профилактической целью основано на огромном количестве данных, полученных в биологических, эпидемиологических и доклинических работах, а также в наблюдательных и рандомизированных клинических исследованиях. Снижение неблагоприятных клинических последствий постменопаузального эстрогенного дефицита является статистически значимым, клинически важным и имеет под собой, что немаловажно, доказанную биологическую основу.

В своей презентации Д-р М. Gambacciani подчеркнул три ключевых условия успеха заместительной гормональной терапии (ЗГТ): 1. правильный отбор пациенток, которым показана ЗГТ; 2. время начала терапии (в пери- и ранней постменопаузе); 3. индивидуализация терапии.

1. Безусловно, климактерические жалобы являются основным показанием для ЗГТ в клинической практике. Наблюдательные исследования, продемонстрировавшие ее защитный эффект в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), проводились среди относительно молодых женщин в ранней постменопаузе с климактерическими симптомами. Работы последних лет убедительно свидетельствуют о том, что вазомоторные симптомы коррелируют с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний по ряду причин (Рис.4).

Рис. 4 Вазомоторные симптомы повышают риск ССЗ

Возможные причины:

- Понижение уровня антиоксидантной активности в плазме;
- Повышение уровня холестерина в плазме;
- Повышение реактивности сердечно-сосудистой системы на стрессовые ситуации (низкая стрессоустойчивость);
- Повышение симпатической активности;
- Снижение вазодилатации, связанной с увеличением кровотока;
- Повышение риска кальцификации крупных артерий;
- Повышение артериального давления.

Reckelof JR и соавт/ *Hypertension* 2004; 43: 918-923

Gast CC и соавт. *Hypertension* 2008;51:1492-8

Thurston RC и соавт. *Circulation* 2008;118:1234-40



Все доступные к настоящему времени результаты исследований указывают на то, что приливы могут рассматриваться в качестве маркера имеющихся сосудистых изменений у здоровых в целом менопаузальных женщин. Что касается костной ткани, результаты

исследования Инициатива во имя здоровья женщин (Women's Health Initiative (WHI) подтвердили доказательные данные, полученные ранее во множестве эпидемиологических, экспериментальных и наблюдательных испытаний, показавших, что ЗГТ снижает риск переломов позвоночника, переломов бедра и внепозвоночных переломов даже у женщин в постменопаузе, не входящих в группу риска. Профилактика остеопороза рассматривается в качестве важнейшего дополнительного благоприятного эффекта ЗГТ. Меньше внимания уделяется нейропротективному влиянию ЗГТ (отложение сроков развития болезни Альгеймера, болезни Паркинсона, ремиссия шизофрении и др.), а также улучшению качества жизни.

2. Выбор времени начала терапии – ключевой фактор. Назначение ЗГТ в пери- и ранней постменопаузе, когда потенциальные риски у здоровых женщин низки, позволяет максимально использовать все преимущества этой терапии и нивелировать возможные риски. Продолжают высказываться опасения, что у женщин-пользователей ЗГТ в постменопаузе может отмечаться повышение риска рака молочных желез, однако его величина в любом случае мала и, по крайней мере, частично нивелируется снижением риска колоректального рака и множественных неблагоприятных эндокринных и метаболических последствий эстрогенного дефицита.

3. Безопасность отдельных препаратов для ЗГТ зависит также от правильного выбора дозы, типа и пути введения препарата. Как отметил докладчик, в настоящий момент мы знаем, что более низкие дозы, чем те, что применялись в WHI оказывают сходные эффекты на менопаузальные симптомы и состояние костной ткани. Следует учитывать, что новые продукты и новые комбинации оказывают различное воздействие на сердечно-сосудистые параметры, а именно, липидный профиль, обмен глюкозы и инсулина, а главное, контроль уровня АД и др. (Рис.5 и Рис.6). Эти новые продукты помогут клиницистам индивидуализировать терапию для каждой конкретной женщины.

Рис. 5 Анжелик® предоставляет дополнительные терапевтические возможности в отношении сердечно-сосудистой системы:



- Служит профилактикой развития гипертензивного статуса, не оказывая значимого влияния на уровень АД у женщин с нормотензией
- Снижает уровень АД у женщин в постменопаузе с гипертонией (может использоваться в комбинации с различными антигипертензивными препаратами)
- Снижает уровень провоспалительных факторов, способствующих адгезии клеток, и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) - мощного фактора усиления тромбообразования
- Снижает толщину интимы-медии (ТИМ) сонной артерии – маркера атеросклероза
- Снижает скорость пульсовой волны – суррогатного маркера жесткости артериальной стенки и мощного независимого предиктора сердечно-сосудистой и общей смертности
- Снижает индекс массы левого желудочка и улучшает параметры его диастолической функции

Archer D et al. *Menopause* 2005;12:716-727; T. Cimoncini, Fu, A. Caruso et al.; *Human Reprod* 2007;22 (8):2325-2334 Н. Seeger; *Climacteric* 2009;12:80-87; Мычка В.Б. Т.В. Адашева и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; №8:с. 49-55



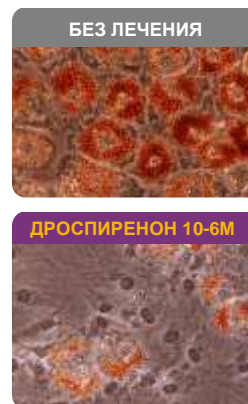
Рис. 6 АНЖЕЛИК: ПРОФИЛАКТИКА ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

- В ходе 2-летнего наблюдения за здоровыми женщинами в постменопаузе на фоне Анжелика отмечено статистически значимое снижение веса, ЦЖМ и соотношения ЦЖМ/ПЖМ по данным ДЭРА по сравнению с исходными данными
- Установлено, что величина соотношения ЦЖМ/ПЖМ четко коррелирует с чувствительностью к инсулину и тенденцией к атерогенезу по данным кальцификации магистральных сосудов, **что подтверждает профилактическое влияние Анжелика на процессы атерогенеза**

ЦЖМ – центральная жировая масса (ЖМ в области туловища, включая подкожную и висцеральную)

ПЖМ – периферическая жировая масса

ДЭРА- двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
Tanko LB, Christiansen C.. J Internal Med 2005;258:544-553;
Tanko LB et al. Eur Heart J 2003;24:1531-7



Влияние блокады МР под влиянием ДРСП на конверсию адипоцитов

МР-минералокортикоидные рецепторы



В заключение д-р М. Gambacciani отметил, что ответная реакция на ЗГТ может отличаться с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему в зависимости от наличия или отсутствия вазомоторных жалоб. Этот факт может служить объяснением, по крайней мере, частичным, отрицательных результатов или отсутствия какого либо влияния ЗГТ на ССЗ в тех испытаниях, где гормоны были назначены, в основном, бессимптомным, пожилым женщинам, в то время как результаты были положительными (значительное снижение числа сердечно-сосудистых событий) в наблюдательных исследованиях, где ЗГТ получали здоровые женщины в пери- и ранней постменопаузе с вазомоторными симптомами. Правильный выбор времени начала и препарата для ЗГТ также являются важными составляющими ее успеха.

ВЕДЕНИЕ МЕНОПАУЗЫ БЕЗ ЭСТРОГЕНОВ MANAGING THE MENOPAUSE WITHOUT ESTROGEN

Свою презентацию проф. М. Rees (Reader in Reproductive Medicine, University of Oxford, Honorary Consultant in Medical Gynaecology, Visiting Professor, Faculty of Medicine, University of Glasgow and Adjunct Associate Professor in the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences at the University of Medicine and Dentistry of New Jersey), Великобритания, начала с того, что публикации противоречивых результатов Women's Health Initiative и Million Women Study способствовали повышению интереса к использованию для купирования менопаузальных расстройств альтернативных ЗГТ средств. Вазомоторные симптомы могут снизиться на фоне селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, однако они не столь эффективны, как эстрогены, во всех работах продолжительность терапии, как правило, составляет не более 3 месяцев. Существуют ограниченные данные об использовании антиконвульсанта габапентина для лечения вазомоторных симптомов. Исследования с использованием альтернативных костнопротективных препаратов для профилактики переломов проводились, в основном, у женщин старшего возраста в постменопаузе или с уже установленным заболеванием. Меньше данных о влиянии этих препаратов у более молодых женщин в постменопаузе, чуть старше 50 лет, а об их

безопасности при длительном использовании – от 10 до 20 лет данные практически отсутствуют. Большинство данных о влиянии бисфосфонатов и стронция ранелата получены у женщин с установленным остеопорозом. У женщин в перименопаузе бисфосфонаты способствуют стабилизации плотности кости, но не установлено различия в уровне переломов по сравнению с плацебо. Длительное применение (более 10 лет) бисфосфонатов может быть полезным, но при этом, хотя и в редких случаях могут отмечаться остеонекроз челюсти и субтрохантерные переломы бедренной кости, т.е. переломы в нетипичном месте.

Существует мало доказательных данных, что дополнительные и альтернативные методы терапии эффективно купируют менопаузальные симптомы и обеспечивают такую же пользу в целом, как и ЗГТ. Тем не менее многие женщины верят в их большую безопасность и «натуральность», так ежегодно американцы тратят около 27 млрд. дол. на эти средства. В отличие от традиционных средств, немного известно об их безопасности и побочных эффектах и о том, каким образом они взаимодействуют с другими средствами. Экстракты трав должны использоваться с осторожностью у женщин с наличием противопоказаний для эстрогенов, поскольку, некоторые из них, например, жень-шень обладает эстрогенными свойствами. Последствия взаимодействия травяных препаратов и медикаментозных средств включает кровотечения в комбинации с варфарином и аспирином; развитие гипертензии и слабый серотониновый синдром, например, в комбинации с ингибиторами обратного захвата серотонина; снижение эффективности антиконвульсантов и оральных контрацептивов.

В заключении, проф. М. Rees отметила, что несмотря на новые рекомендации европейских регулирующих органов все еще остается крайне актуальным общемировое строгое наблюдение за качеством травяных препаратов и соблюдение четких требований к их использованию.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Пленарная сессия

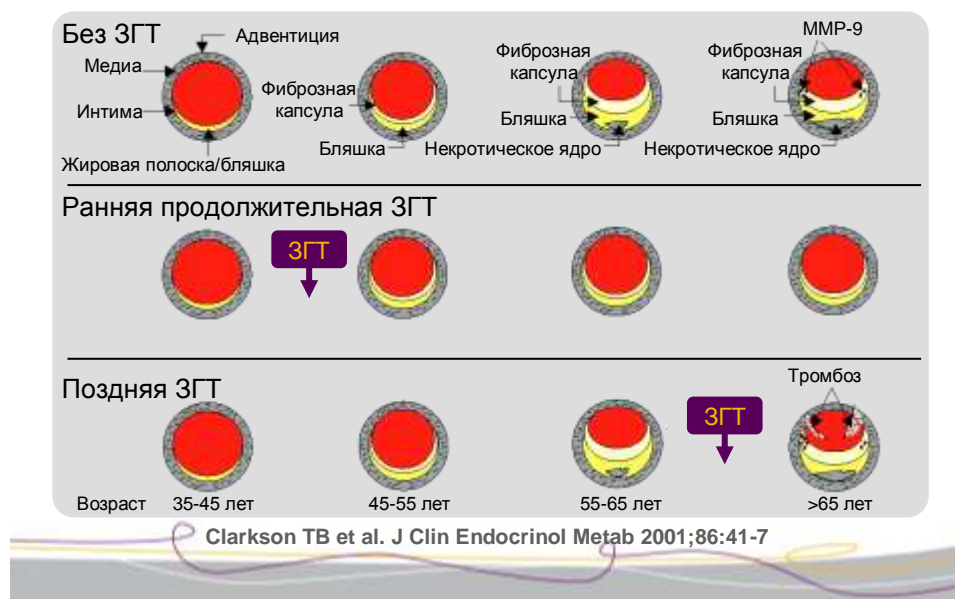
04/03/2010

ЗГТ и ССЗ- НОВЫЕ ДАННЫЕ HRT AND CVS-AN UPDATE

N. Siseles (*University of Buenos Aires. Ginec, Clinica de la Mujer San Isidro Labrador as Principal Investigador*), Аргентина, в начале своей презентации напомнил, что результаты многочисленных исследований показали, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ) оказывает защитное влияние в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако рандомизированные клинические исследования (РКИ) в целом не продемонстрировали такого эффекта. Важным отличием между этими двумя типами исследований является то, что в РКИ, в основном, участвовали женщины более старшего возраста с продолжительностью постменопаузы до 20 лет и более. В недавних исследованиях убедительно показано, что при назначении ЗГТ женщинам в пери- и ранней постменопаузе отмечен более низкий показатель кальцификации коронарных артерий (*от перевод.* признак атеросклеротических изменений) и снижение риска ССЗ в целом. Результаты ре-анализа данных WHI свидетельствуют о том, наиболее важным объяснение различий наблюдательных испытаний и РКИ является время начала терапии от момента менопаузы. Огромное число убедительных данных показывает, что в случае назначения ЗГТ здоровым женщинам с вазомоторными симптомами в пери- и ранней постменопаузе эта терапия снижает риск ССЗ, однако ее не следует назначать у

женщин более старшего возраста с множественными факторами риска ССЗ или с уже установленным заболеванием (Рис. 7).

Рис. 7 Время начала ЗГТ – ключевой фактор ее успеха



В ближайшее время ожидаются результаты исследования KEEPS, которое проводится с участием более молодых женщин с продолжительностью постменопаузы до 3 лет, необходимые для точного подтверждения ключевого значения временного «окна», когда назначение ЗГТ окажет максимальный эффект на снижение риска ССЗ. При рассмотрении пользы и рисков ЗГТ остается важной составляющей стратегии первичной профилактики ССЗ у женщин.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ БЫСТРОЙ ВАЗОДИЛЯТАЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ЭСТРОГЕНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ MOLECULAR MECHANISMS REGULATING RAPID VASCULAR DILATION BY ESTROGEN RECEPTORS

В начале своей презентации проф. R.H. Karas (*Director of the Preventive Cardiology Center and the Women's Heart Center at Tufts Medical Center, Boston*), США, привел общеизвестные факты, что *in vivo* 17 β -эстрадиол (E2) в физиологических концентрациях способствует быстрой вазодилатации. Скорость этих эффектов свидетельствует о том, что они не связаны с классической активацией транскрипционных факторов - внутриядерных эстрогеновых рецепторов (ЭР). Работы последних лет свидетельствуют о том, что ЭР, локализованные на поверхности клеточной мембраны, формируют белковые комплексы, в свою очередь, осуществляющие быструю активацию под влиянием E2 каскада специфических киназ, которые последовательно подвергают фосфорилированию и активации фермент синтазу оксида азота (eNOS), что ведет к повышению уровня NO и вазодилатации.

Далее докладчик привел собственные данные о выделении 2 новых белков, взаимодействующих с ЭР и являющихся членами сигнального комплекса, «отвечающего» за быструю активацию eNOS под модулирующим влиянием E2 – стриатина (striatin) и CD59. Введение веществ, препятствующих формированию этого сигнального комплекса приводит к

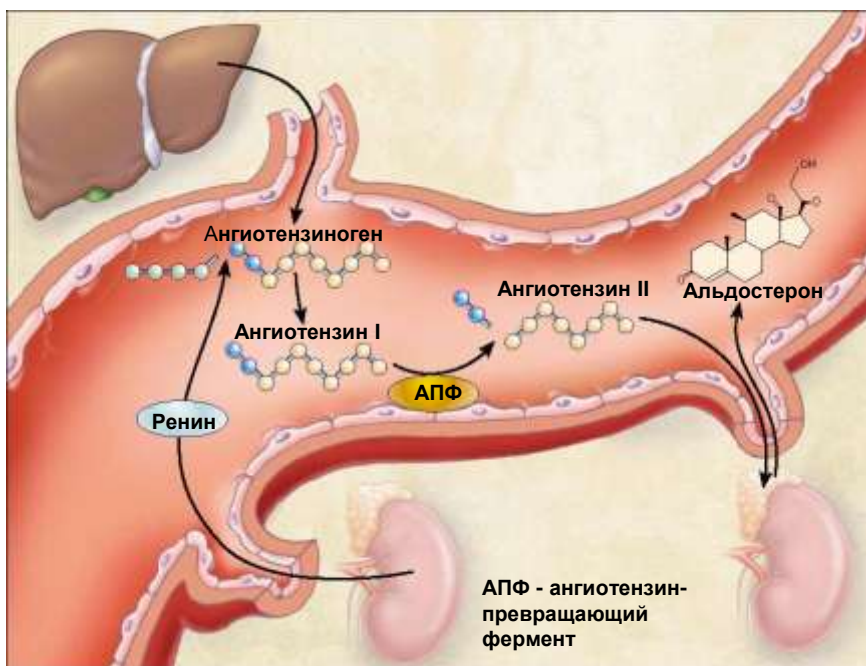
нарушению регуляции тонуса сосудов и развитию системной гипертензии *in vivo*. Подавление активации быстрых сигнальных каскадов также ведет к изменению активности семейства генов, для которых ЭР являются транскрипционными факторами, что подтверждает наличие взаимодействия между быстрым и классическим геномными сигнальными путями.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ HORMONAL REGULATION OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Д-р D.E. Vaughan (*Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL DE*), США, отметил, что повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (Рис. 8) играет ключевую роль в механизмах развития эндотелиальной дисфункции у женщин в постменопаузе, поскольку альдостерон стимулирует пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, вызывая необратимые структурные изменения, повышает синтез проэндотелина и усиливает оксидативный стресс. Сосудистый эндотелий играет важную роль в нормальных процессах гемостаза и структурные изменения, происходящие в стенке сосудов вносят вклад в повышение риска тромбозов.

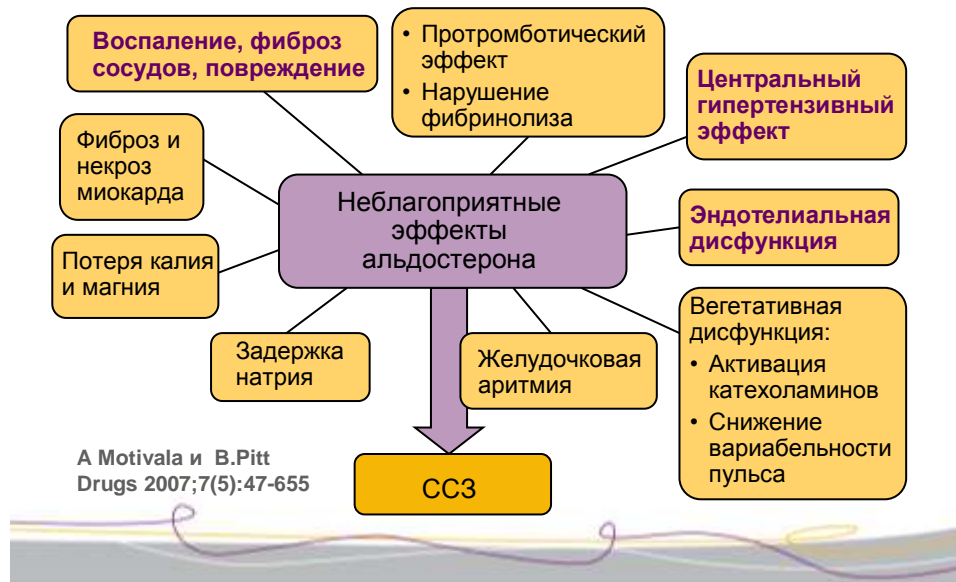
С возрастом повышается экспрессия ангиотензина II и снижается продукция оксида азота (NO), в основном, вследствие уменьшения активности фермента синтазы NO (eNOs), что усиливает эндотелиальную дисфункцию. В постменопаузе теряется благоприятное ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1), развивается дисбаланс между NO и ангиотензином II, снижается биодоступность эндотелиального NO, что способствует как активации тромбоцитов и увеличению риска артериальных тромбозов, так и усилению атерогенеза.

Рис. 8 Ренин – Ангиотензин – Альдостероновая система



Активация РААС в постменопаузе запускает процессы сосудистого, органного повреждения, атерогенеза, нарушение углеводного обмена (развитие инсулинорезистентности) и липидного профиля (дислипидемия и повышение уровня триглицеридов) (Рис. 8).

Рис. 8 ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬДОСТЕРОНА НА ССЗ



Докладчик подробно остановился на участии этой системы в нарушении фибринолиза, поскольку активация РААС в постменопаузе оказывает прямое влияние на фибринолитический баланс. Общеизвестно, что в этот период происходит некоторое снижение фибринолитической активности и, наоборот, усиление коагуляционного потенциала: повышается содержание фибриногена, антитромбина и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и др., что предрасполагает к развитию ССЗ. ИАП-1 – главный физиологический ингибитор активации плазминогена, повышение уровня которого вносит важный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции. Кроме того, для постменопаузы характерно повышение количества жировой ткани, особенно, абдоминального/висцерального жира, являющегося не только источником провоспалительных цитокинов (туморонекротический фактор- α (ТНФ- α), интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6), но и ИАП-1, непосредственно участвующего в процессах воспаления и активации коагуляции.

При назначении ЗГТ показатели гемостаза меняются (как правило, в пределах нормальных значений), при этом отмечают как неблагоприятные сдвиги, заключающиеся в снижении концентрации анти- и повышении концентрации некоторых прокоагулянтных белков, так и благоприятные сдвиги вследствие активации фибринолиза. Антитромботическое влияние эстрогенов при пероральном использовании заключается в снижении уровня фибриногена, повышении толерантности к глюкозе, снижении уровня ИАП-1/тканевого активатора фибриногена (tPA) и гомоцистеина, а также в улучшении функции эндотелия в целом. Снижение уровня АД также относят к антитромботическим факторам, поэтому препаратом выбора является Анжелик[®], включающий дроспиренон (ДРСП) – прогестаген, обладающий антигипертензивным эффектом, благодаря мощному антиминералокортикоидному эффекту. Кроме того, для ДРСП характерны множественные благоприятные эффекты на функцию эндотелия (Рис.9).

Рис. 9 ВЛИЯНИЕ АНЖЕЛИКА НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ

- Благоприятное влияние ДРСП на эндотелий:
 - снижает уровень Е-селектина - маркера воспаления и ИАП-1-мощного фактора усиления тромбообразования;
 - усиливает активность фермента синтазы оксида азота (eNOS) путем влияния на MARK и PI3K, а также усиления экспрессии eNOS, а значит, наряду с E2, повышает продукцию оксида азота

H. Seeger; D. Wallwiener A. O. Mueck
 Climacteric 2009;12:80-87
 T. Cimoncini, Fu, A. Caruso et al.
 Human Reprod 2007;22 (8):2325-2334

Синергическое влияние 17β-эстрадиола и ДРСП на «здоровый» эндотелий



A Motivala и B.Pitt Drugs 2007;7(5):47-655



В заключении д-р D.E. Vaughan привел данные согласно которым назначение блокатора рецепторов к ангиотензину (БРА) Лозартана у женщин с артериальной гипертензией, способствует не только снижению уровня АД, но и ИАП-1, активации фибринолиза и снижению инсулинорезистентности. Показано, что назначение комбинации эстрогенов, обладающих свойствами иАПФ и БРА более эффективно по сравнению с монотерапией БРА у женщин в постменопаузе с гипертензией, поскольку они обладают синергическим благоприятным эффектом не только в отношении артериальной гипертензии, но и атеросклероза.

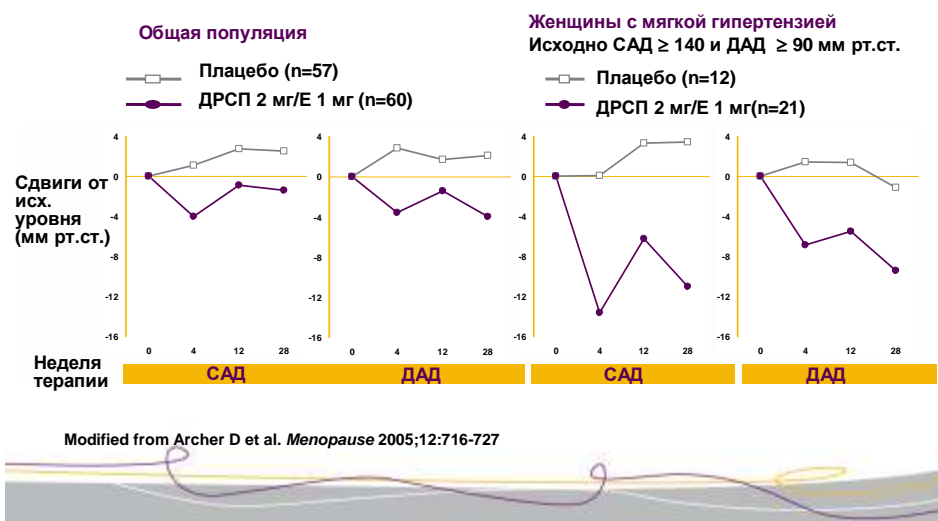
МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ METABOLIC THERAPY FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE PERIMENOPAUSAL WOMER

Проф. G. Rosano (*IRCCS San Raffaele Roma, TUFTS University – Boston European Medicine Evaluation Agency*), Италия, начал свою презентацию с того, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти женщин в постменопаузе в Западных странах. Несмотря на превентивные стратегии и снижение сердечно-сосудистых событий у мужчин, у женщин их частота продолжает расти, что, в определенной степени, связано с увеличением числа женщин в постменопаузе. Результаты нескольких эпидемиологических исследований свидетельствуют о ключевой роли эстрогенного дефицита в развитии ССЗ у женщин в этот период. Если до 50 лет артериальная гипертензия чаще выявляется у мужчин, то к 60 годам примерно 60% женщин страдают этим нарушением. Наличие артериальной гипертензии оказывает более негативное влияние на заболеваемость и смертность женщин, по сравнению с мужчинами. У женщин вероятность развития ССЗ в 4 раза выше при наличии гипертензии по сравнению с лицами того же возраста с нормальным уровнем АД.

После наступления менопаузы профиль липидов и липопротеинов становится атерогенным. До недавнего времени полагали, что основной причиной повышения риска ССЗ после наступления менопаузы является повышение уровня липидов. Однако установлено, что у женщин в отличие от мужчин наиболее неблагоприятное влияние оказывают высокие уровни триглицеридов и липопротеина (а) и низкие уровни холестерина липопротеина высокой плотности, а не повышение концентрации холестерина липопротеина низкой плотности.

Данные наблюдательных и рандомизированных исследований показали, что назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в ранней постменопаузе оказывает благоприятное воздействие в отношении этих заболеваний. И, наоборот, старение, длительная постменопауза и наличие факторов риска или уже диагностированных ССЗ может снизить эффективность этой терапии и даже увеличить риск сердечно-сосудистых событий. В определенной степени, в ВНИ, исходно повышенный и неконтролируемый уровень систолического артериального давления более, чем у 40% женщин, мог способствовать некоторому повышению риска инсульта на фоне комбинированного режима терапии и этот эффект усиливался глюкокортикоидным и остаточным андрогенным эффектом медроксипрогестерона ацетата (МПА). В этой связи, предпочтение следует отдавать прогестагену с антиминокортикоидными и антиандрогенными свойствами – дроспиренону, особенно у женщин с неблагоприятной наследственностью по гипертензии/или с повышением веса после наступления менопаузы/или с жалобами на задержку жидкости при приеме других эстроген/прогестагенных комбинаций (Рис. 9).

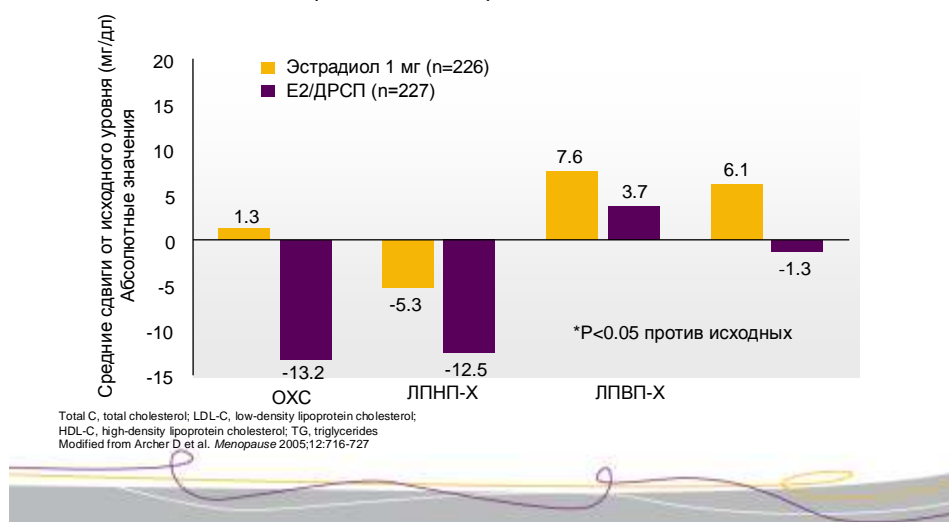
Рис. 9. Анжелик®: Изменения систолического и диастолического АД



Безусловно, польза при использовании ЗГТ будет максимальной, если она предотвращает повышение уровня артериального давления и развитие артериальной гипертензии, а также увеличение веса/перераспределение жировой ткани, что характерно для женщин, получающих комбинацию 17β-эстрадиол/дроспиренон. Кроме того, применение этой комбинации эстрогена/прогестагена благоприятно влияет на липидный профиль с тенденцией к снижению уровня триглицеридов (Рис.10).

Рис. 10. Влияние дроспиренона на липидный профиль

Средние сдвиги метаболических параметров от исходного уровня в течение 13 циклов терапии*P<0.05 против исходных



В заключении проф. G. Rosano отметил, что клинический подход, правильный выбор дозы и комбинации эстрогенов/прогестагенов, а, главное, назначение этой терапии в ранней постменопаузе, когда женщины нуждаются в этом лечении для купирования менопаузальных симптомов, будет способствовать повышению ее эффективности.

БУДУЩЕЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЭФФЕКТОВ ЗГТ В МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

THE FUTURE OF CLINICAL CARDIOVASCULAR TRIALS OF HRT IN MENOPAUSAL MEDICINE

Проф. R. Lobo (*Columbia University, New York, NY*), США отметил, что в будущем для клинических исследований влияния ЗГТ на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) во главу угла будет ставиться четкий отбор пациенток. Исследование Инициатива во имя здоровья женщин (Women's Health Initiative (WHI) нельзя отнести к исследованию первичной профилактики ЗГТ, как было заявлено его разработчиками, а скорее, к изучению вторичной профилактики. На момент включения в исследование 67% женщин были старше 60 лет и лишь 33% - в возрасте 50-59 лет, у многих из них отмечались соматические заболевания, несмотря на то, что они были отнесены к категории «здоровых» лиц. Исходно артериальная гипертензия была выявлена у 37,8 % участниц и хотя 64,3% женщин с гипертензией получали антигипертензивную терапию, адекватный контроль уровня АД был достигнут только в 36,1% случаев. Не было уделено должного внимания величине ИМТ, которая среди участниц 1-й и 2-й ветвей WHI составила, в среднем, 30.1 и 28.5 кг/м², соответственно. В целом, в WHI 34 % женщин, использовавших комбинированный режим ЗГТ, и 45 % в группе женщин на фоне монотерапии эстрогенами, исходно имели избыточный вес и/или ожирение, липидснижающие средства получали 13-15%, а противодиабетическое лечение - 4-8% участниц. Половина женщин курила на момент участия в WHI или ранее.

На Рис. 11 представлена важность времени начала ЗГТ во взаимосвязи со стадией развития атеросклероза. В постменопаузе у женщин старших возрастных групп, как правило, уже имеются субклинические проявления атеросклероза, а значит выше вероятность проявления

неблагоприятных эффектов гормональных препаратов по сравнению с молодыми здоровыми женщинами, начинающими терапию в перименопаузе.

Рис. 11. Важность времени начала ЗГТ в зависимости от стадии атерогенеза



Таким образом, значительные отличия клинических характеристик пациенток могли повлиять на расхождение результатов, полученных в ходе наблюдательных исследований и большинства РКИ, включая WHI. Данные, полученные в экспериментальных работах на приматах, подтверждают это предположение: назначение конъюгированных эвквинных эстрогенов (КЭЭ) в виде монотерапии или в комбинации с МПА через 2 года (соответствует 6 годам у человека) после произведенной овариэктомии и установленном атеросклерозе было неэффективным, а непосредственно после операции приводило к снижению распространенности атеросклеротических бляшек на 50%. К сожалению, большинство исследований по изучению прогрессирования атеросклероза с помощью различных визуализационных методик проводилось среди женщин с уже имеющимися поражениями атериальных сосудов, поэтому ЗГТ не была эффективной. Однако по данным Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (ЕРАТ), где в качестве критерия включения пациенток не было жесткого требования о необходимости достаточно выраженного атеросклеротического поражения сонных артерий, применение микронизированного 17β-эстрадиола замедляло прогрессирование заболевания. Более того, у женщин с установленным диагнозом ни монотерапия эстрогенами, ни комбинированное назначение эстрогенов и МПА не оказывали существенного влияния на прогрессирование атеросклероза коронарных сосудов, что было объективно подтверждено с помощью количественной коронарной ангиографии.

В настоящее время проводится два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, целью которых является изучение потенциального снижения ИБС под влиянием ЗГТ у женщин в перименопаузе, срок окончания обеих работ – 2010-2011 г.г.. В *Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)* – женщины в перименопаузе 40-55 лет в течение 5 лет получают пероральные или трансдермальные эстрогены + 12 дней прогестерон; суррогатными маркерами влияния терапии на состояние сердечно-сосудистой системы служит показатель кальцификации коронарных артерий, а также ряд биологических

маркеров потенциального сердечно-сосудистого риска. Интересно, что при отборе участниц KEEPS у 14,5% «здоровых» женщин отмечался повышенный показатель кальцификации артерий, что явилось критерием исключения. В *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)*, которое является продолжением EPAT, участницам с продолжительностью менопаузы < 6 лет с удаленной маткой перорально назначается 17β-эстрадиол, если матка интактная + гель прогестерона 12 дней ежемесячно, измеряется толщина интима-медиа коронарных артерий и сонной артерии, являющаяся суррогатным маркером атеросклероза.

В заключении проф. R. Lobo еще раз подчеркнул, что ни в одном из наиболее крупных РКИ внимание исследователей не было сфокусировано на женщинах в перименопаузе, когда в клинической практике наиболее часто назначается ЗГТ с целью купирования менопаузальных симптомов. Результаты, полученные в WHI у женщин 50-59 лет, в целом, согласуются с данными наблюдательных исследований, где женщины были сопоставимы по возрасту и состоянию здоровья.

ОЖИРЕНИЕ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ OBESITY AND GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY

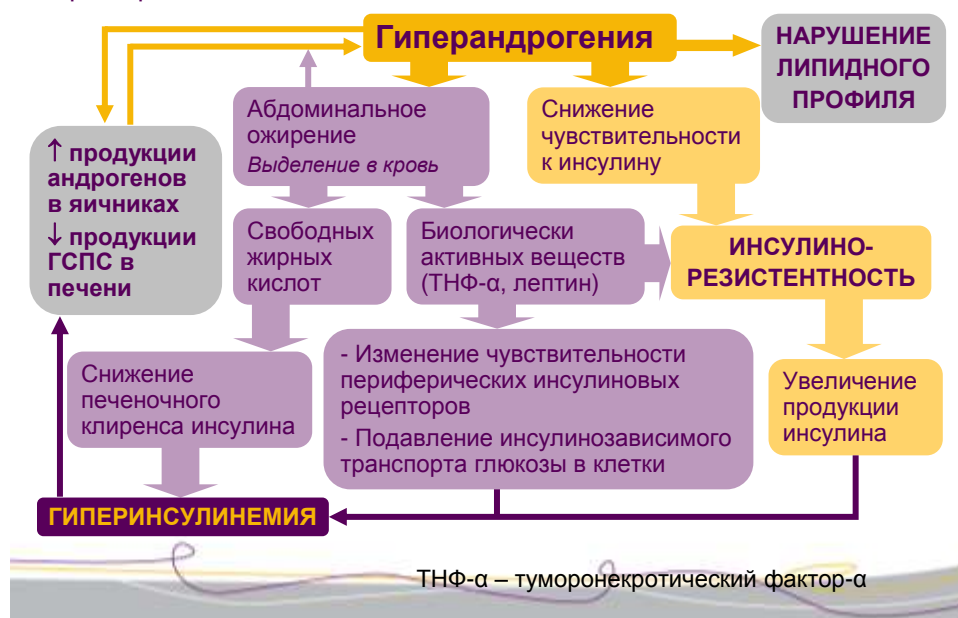
**Пленарная сессия
04/03/2010**

ГОРМОНЫ И РЕГУЛЯЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ, СВЯЗАННОГО С ПИТАНИЕМ HORMONES AND THE REGULATION OF FEEDING BEHAVIOR

В своей презентации д-р A. Lindén Hirschberg (*Department of Woman and Child Health, Division of Obstetrics and Gynecology, Karolinska Institutet and University Hospital, Stockholm*), Швеция, остановился на важных вопросах участия половых гормонов в сложной регуляции аппетита и веса, в связи с чем, они играют важную роль в развитии ожирения и других метаболических расстройств. Известно, что ежедневный прием пищи в фолликулиновую фазу, когда высок уровень эстрогенов, является самым низким, а наиболее высоким – в лютеиновую фазу, когда происходит повышение уровня и эстрогенов и прогестерона. Интересно, что женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), для которых характерно повышение уровня андрогенов, более склонны к чрезмерному потреблению сладостей и частым «перекусываниям», что ведет к развитию ожирения абдоминального типа. Показано, что у женщин с СПКЯ нарушена регуляция аппетита с участием сигнальных путей, участвующих в механизмах ощущения «насыщения» и «голода».

В течение менопаузального перехода повышение веса является обычным и снижение уровня эстрогенов связано с перераспределением жировой ткани и формированием абдоминального ожирения. Кроме того, гипоэстрогения, также как и гиперандрогения (Рис. 12), связаны с неблагоприятным липидным профилем, эндотелиальной дисфункцией и повышением сердечно-сосудистой заболеваемости.

Рис. 12. Роль гиперандрогении в развитии метаболических расстройств



Назначение эстрогенов у женщин в постменопаузе оказывает положительное влияние на распределение жировой ткани, чувствительность к инсулину, уровень липидов в сыворотке и функцию эндотелия, хотя они могут оказывать потенциальные неблагоприятные эффекты на систему гемостаза. Метаболические эффекты тестостерона у женщин в постменопаузе, в целом, противоположны таковым эстрогенов. Прогестагены с антиандрогенными свойствами в этом отношении имеют безусловные преимущества (Рис.13)

Рис. 13. Преимущества антиандрогенного влияния ДРСП

- Антиандрогенный потенциал ДРСП выше, чем у прогестерона (уступает только ЦПА и диеногесту).
↓
- Противодействие отрицательному эффекту андрогенов на липидный, углеводный обмен и, возможно, композиционный состав тела у женщин в постменопаузе.
- Эти свойства приобретают особое значение в свете новых убедительных данных крупного когортного Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) (6 296 женщин/лет наблюдения) о крайне негативной роли относительной гиперандрогении в развитии метаболических расстройств

Elger W, Beier S, Pollow K, et al. 2003;68:891–905
Torrens JI и соавт. Menopause 2009;16:257-264



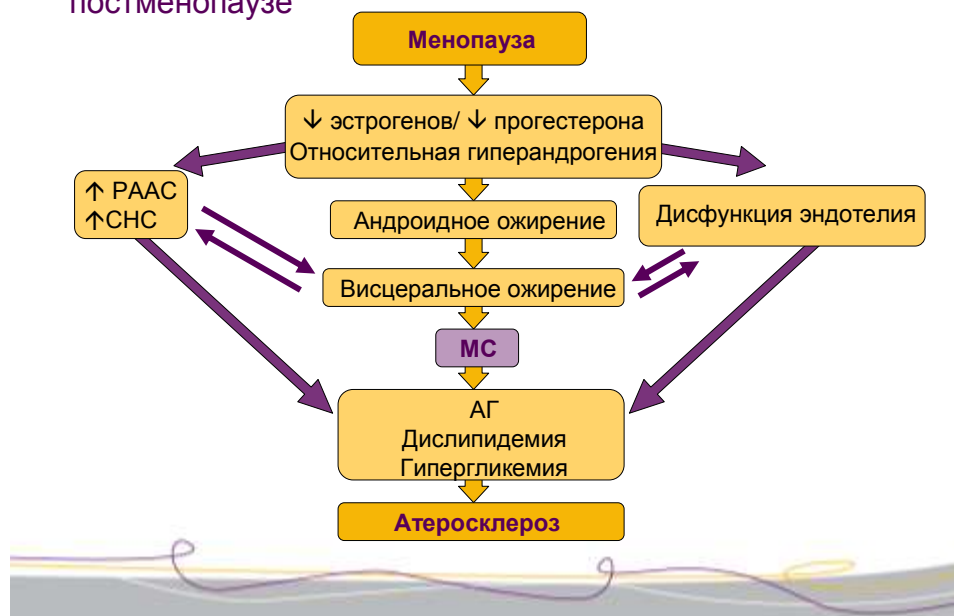
АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ, ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ABDOMINAL OBESITY, SEX HORMONES AND INSULIN RESISTANCE

Д-р G. Berg (*Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Buenos Aires*), Аргентина, в начале своей презентации отметила, что огромное число факторов внешней среды и генетических факторов оказывают влияние на проявления абдоминального ожирения. При этом количество висцерального жира может повышаться как у лиц с нормальным, таки и избыточным весом, т.е. в независимости от его количества в организме в целом. Половые гормоны вносят существенный вклад в распределение жира; абдоминальное ожирение отрицательно коррелирует с уровнями эстрадиола и положительно - с андрогенным профилем у женщин в постменопаузе. Эти изменения начинают развиваться у женщин уже после 40 лет, а в течение менопаузального перехода ускоряются ввиду нередко развивающегося состояния относительной гиперандрогении на фоне эстрогенного дефицита, коррелирующего с отложением жира в абдоминальной области и потерей антиоксидантных и противовоспалительных эффектов эстрогенов. В этот период отмечаются также изменения других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как развитие дислипидемии и изменение ряда антропометрических характеристик. Висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и сдвиги уровня половых гормонов лежат в основе патофизиологических механизмов развития метаболического синдрома (МС) у женщин в этот период. Постменопауза четко коррелирует с МС (Рис. 14). Более того, показано, что у женщин МС является более важным фактором риска ССЗ, чем у мужчин. Подсчитано, что половина сердечно-сосудистых осложнений у женщин связана с МС.

В заключении докладчик подчеркнула, что оценка сердечно-сосудистого риска у женщин должна начинаться, как минимум, в течение раннего менопаузального перехода и включать оценку абдоминального ожирения, метаболического статуса и параметров гиперандрогении.

Рис. 14. Риски метаболического синдрома в постменопаузе



ВЕДЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ MANAGEMENT OF OBESITY IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

Д-р F. Al-Azzawi (*Gynaecology Research Unit, University Hospitals of Leicester, Leicester*), Великобритания, начал свою презентацию с того, что распространенность гиподинамии и переедание являются главными этиологическими факторами ожирения, принявшего характер всемирной пандемии. Влияние ожирения на индивидуальные риски для здоровья, риски развития сахарного диабета 2 типа, гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, остеоартрита и некоторых форм рака доказано результатами многими исследований. Ожирение оказывает модулирующее влияние на многие метаболические пути и эндокринный гомеостаз в организме в целом, которые могут приводить к нарушению тонких эндокринных механизмов регуляции репродуктивной системы у молодых женщин. Общеизвестна высокая частота ожирения у женщин с бесплодием; поскольку ожирение вносит свой вклад в развитие ановуляции и нарушение менструального цикла, снижение фертильности и повышение частоты выкидышей. Кроме того, женщины с ожирением часто страдают гирсутизмом и акне. При этом лечебные мероприятия в отношении ановуляции и менструальных расстройств у женщин с ожирением часто менее эффективны, чем у женщин с нормальным весом, и, наоборот, снижение веса коррелирует с улучшением репродуктивной функции и улучшением ответа на медикаментозное воздействие.

Популяция женщин старшего возраста в постменопаузе относится к группе высокого риска по развитию ожирения. Дополнительными факторами является этническая принадлежность, снижение физической активности, мышечной массы, активности обменных процессов в состоянии покоя и лечение некоторыми препаратами, например, стероидами, инсулином, глитазонами. С одной стороны, повышение веса в переходный период можно отнести к адаптивному ответу на снижение уровня половых гормонов, а с другой стороны, ожирение является важным коморбидным фактором и ключевой угрозой здоровью женщин, качеству и продолжительности жизни.

Существуют различные подходы к снижению веса, включающие диету, физические упражнения, медикаментозное и хирургическое лечение, однако изменение образа жизни остается ключевым фактором. Современные гинекологи должны четко понимать важность этих лечебных стратегий в отношении ожирения и широко использовать их в своей практике и в случае необходимости в кооперации с другими специалистами, только такой подход может обеспечить успешность ведения таких пациенток.

ДОЛЖНЫ ЛИ ВСЕ ЖЕНЩИНЫ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОЛУЧАТЬ ЗГТ?

SHOULD ALL MENOPAUSAL WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME RECEIVE HRT?

В начале своей презентации проф. J.C. Stevenson (*National Heart & Lung Institute, Imperial College London, Royal Brompton Hospital, London SW3 6NP*), Великобритания, пошутил, что на поставленный вопрос он с уверенностью отвечает «да» и может покинуть эту трибуну, не начав свою лекцию. Далее докладчик напомнил, что понятие «метаболический синдром» (МС) включает группу биохимических и гормональных нарушений, среди которых инсулинорезистентность является ключевым компонентом. МС играет важную роль в повышении риска ишемической болезни сердца (ИБС) и развитии сахарного диабета (СД) 2 типа. Менопауза коррелирует с появлением ряда метаболических изменений, которые могут способствовать развитию МС и повышению риска ИБС и СД 2 типа.

Терапия эстрогенами, как часть ЗГТ, способствует обратному развитию многих из этих изменений, таких как, инсулинорезистентность, дислипидемия и центральное ожирение. МС требует изменения диеты с целью снижения веса и улучшения чувствительности к инсулину

и дислипидемии, но может потребоваться и медикаментозная терапия, например инсулиносенситайзеры для лечения инсулинорезистентности, липидснижающие средства для коррекции нарушений липидного профиля и антигипертензивные средства для лечения гипертензии. Режимы ЗГТ для коррекции отдельных проявлений МС должны подбираться индивидуально с учетом адекватной дозы, типа и пути введения препарата.

В заключение докладчик отметил, что в ранней постменопаузе ЗГТ может назначаться всем женщинам с метаболическим синдромом. При правильном выборе ЗГТ будет способствовать снижению риска ИБС и СД 2 типа.

В ходе возникшей после презентации дискуссии докладчику было задано несколько конкретных вопросов, касающихся выбора гормональной терапии при наличии тех или иных нарушений. Проф. J.C. Stevenson еще раз напомнил, что в зависимости от пути введения эстрогены по-разному влияют на обмен глюкозы и инсулина. В отличие от трансдермальных эстрогенов, оказывающих минимальный эффект на углеводный обмен, пероральные эстрогены усиливают секрецию инсулина поджелудочной железой, повышают чувствительность к инсулину и усиливают его выделение. Поэтому в отсутствие гипертриглицеридемии применение пероральных форм эстрогенов у пациенток в постменопаузе с нарушением углеводного обмена предпочтительнее. Прогестагены с антиандрогенным потенциалом не противодействуют благоприятным эффектам пероральных эстрогенов на углеводный обмен в отличие от прогестагенов с остаточными андрогенными свойствами. Следует помнить, что в отличие от трансдермальных средств пероральные эстрогены значительно повышают уровень благоприятных липопротеинов высокой плотности. С другой стороны, пероральные эстрогены хотя и благоприятно влияют на процессы фибринолиза, но могут увеличивать образование ряда протромботических и провоспалительных факторов в печени, в основном, С-реактивного белка. Однако остальные маркеры воспаления снижаются под влиянием пероральных эстрогенов, поэтому, по мнению докладчика, повышение уровня С-реактивного белка, в большей мере, отражает их первичный пассаж через печень, чем провоспалительный эффект. В любом случае, при наличии неблагоприятного семейного или личного анамнеза в отношении тромбофилии, следует помнить, что потенциальные неблагоприятные эффекты на процессы коагуляции менее выражены при применении трансдермальных форм эстрогенов.

Таким образом, в каждом конкретном случае выбор режима и пути введения гормональных средств должен определяться исходным состоянием углеводного, липидного обмена и теми нарушениями или рисками, которые были выявлены у конкретной пациентки, что позволит максимально улучшить метаболические эффекты этой терапии.

Отчет о наиболее интересных материалах пленарных сессий, посвященных различным аспектам климактерических расстройств и заместительной гормональной терапии 14-го Всемирного Конгресса по Гинекологической Эндокринологии (Флоренция, Италия, 4-7 марта, 2010) подготовлен секретарем Ассоциации гинекологов-эндокринологов, к.м.н. Л.М. Ильиной

