

© М. А. Репина

Санкт-Петербургская медицинская
академия последипломного образования:
кафедра репродуктивного здоровья женщин

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ «АНЖЕЛИК» У ПАЦИЕНТОК С МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ)

■ В статье представлены основные клинические характеристики менопаузального метаболического синдрома, отмечено влияние ожирения и альдостерона на активацию симпатической нервной системы и участие ренин-ангиотензиновой системы в развитии метаболических нарушений и артериальной гипертензии. Приведены сведения о дроспиреноне, прогестагене, обладающем антагонизмом к рецепторам альдостерона, включенном в препарат «Анжелик», предназначенный для непрерывной комбинированной гормональной терапии в менопаузе. Приведены собственные данные относительно влияния препарата на систему гемостаза и состояние инсулинорезистентности.

■ **Ключевые слова:** гормональная терапия в менопаузе; метаболический синдром; дроспиренон — прогестаген с антиальдостероновой активностью

Период пери- и постменопаузы, связанный с нарастающим дефицитом эстрогенов, сопровождается комплексными нарушениями гомеостаза, обозначаемыми как «менопаузальный метаболический синдром», приводящими к необратимым изменениям в сосудистой системе с развитием ишемической болезни сердца и нарушений мозгового кровообращения.

Компоненты метаболического синдрома, образующие порочный круг, хорошо известны. Это, прежде всего, гиперхолестеролемию с увеличением пула атерогенных липопротеинов (ЛП) — ЛП низкой плотности, ЛП(а), — и снижением пула защитных ЛП высокой плотности, триглицеридемия более 1,5–2 ммоль/л, прогрессирующая гиперкоагуляция со снижением антикоагулянтного и фибринолитического потенциала, что увеличивает возрастной риск тромботических и тромбоэмболических осложнений, и многие другие факторы:

- повышение концентрации общего холестерина;
- увеличение фракций атерогенных липопротеинов: ЛП низкой плотности, ЛП(а);
- снижение пула ЛП высокой плотности;
- триглицеридемия более 1,5–2 ммоль/л;
- гиперкоагуляция;
- снижение фибринолитической активности;
- ухудшение функции эндотелия;
- развитие инсулинорезистентности вплоть до диабета II типа;
- избыточная масса тела;
- абдоминальный тип ожирения;
- гипергомоцистеинемия;
- усиление окислительного стресса.

Рецепторы к эстрогенам широко представлены в эндотелии: эстрогены участвуют в сохранении нормального сосудистого тонуса, поддержании эластических свойств сосудистой стенки. Как известно, на сосудистый тонус влияют многие факторы, среди которых очень значимыми являются такие химические посредники, как тромбоксан A_2 , эндотелин (обеспечивают сосудосуживающий эффект, повышают активность тромбоцитов), простагландин I_2 , оксид азота (приводит к снижению тонуса гладкомышечных волокон сосудистой стенки, угнетает агрегацию тромбоцитов).

В пери- и постменопаузе баланс влияний на сосудистую стенку меняется в сторону вазоспазма, принимающего хроническое течение. Наряду с ухудшением защитной функции эндотелия, снижением биосинтеза и активности сосудорасширяющих компонентов и другими факторами, развитию вазоспазма способствуют активация симпатической нервной

системы и усиление окислительного стресса.

Активация симпатической нервной системы является неизбежным спутником ожирения, а также зависит от влияния минералокортикоида альдостерона. Главный источник альдостерона — кора надпочечников, его содержание в сыворотке крови в норме составляет 0,10–0,80 нмоль/л и зависит от положения тела. Альдостерон обеспечивает реабсорбцию воды и натрия в дистальных отделах канальцевого аппарата почек. Поэтому избыточная продукция альдостерона связана со снижением диуреза, натрийуреза, увеличением объема внеклеточной жидкости и объема плазмы, с развитием отека и гипонатриемии. Альдостерон нарушает функцию эндотелиальных барорецепторов со следствием в виде артериальной гипертензии и усиливает процессы фиброза в сосудистой стенке со следствием в виде снижения эластичности сосудов и ухудшения условий кровотока.

Если биосинтез альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников осуществляется из прогестерона через его метаболит 11-дезоксикортикостерон, то секреция находится под влиянием ренин-ангиотензиновой системы (схема 1).

Как известно, ренин-ангиотензиновая система (РАС) представлена мощным сосудосуживающим агентом — ангиотензином II, образующимся из неактивного предшественника ангиотензина I при участии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Источником для ангиотензина I является печеночный глобулин ангиотензиноген, процесс превращения регулирует ренин, образующийся в юктагломерулярном аппарате почек (схема 2).

О влиянии РАС и его главного компонента ангиотензина II на сосудистый тонус свидетельствует тот факт, что подавляющее большинство препаратов, используемых для лечения гипертонической болезни, относится или к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента

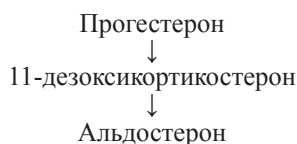
(энап, престариум, ренитек и др.), или к антагонистам рецепторов к ангиотензину II (теветен, диован и др.).

Повышение активности РАС в менопаузе связано с рядом причин: показано, что вторым наиболее крупным источником предшественника ренина (проренина) и ангиотензина II являются яичники. Этот источник усиливает свое значение за счет активации присутствующего в них ангиотензин-превращающего фермента. Кроме того, показано, что у женщин, в отличие от мужчин, с возрастом повышается активность ренина плазмы, т. е. фактора, влияющего на образование ангиотензина I. Повышается и биосинтез в печени субстрата для ангиотензина I — ангиотензиногена. Этот процесс зависит от влияния андрогенов (тестостерон), пул которых в менопаузе перевешивает влияние эстрогенов. Наконец, усиливается непосредственный биосинтез ренина в почках, чему способствуют продукт окислительного стресса F2-изопропан или малондальдегид, а также активация функции симпатической нервной системы. Кроме того, F2-изопропан является и независимым сосудосуживающим фактором.

Таким образом, формируется порочный круг, в котором метаболические нарушения оказывают многофакторное отрицательное влияние на сосудистую систему, результирующееся в гипертоническую болезнь с повреждением миокарда, мозга, почек, а сосудистая патология, в свою очередь, усугубляет метаболические нарушения (схема 3).

Исследования последних лет выявили гендерные различия в течении и исходах сердечно-сосудистых заболеваний у людей старшего возраста. Так, курение, диабет и гипертоническая болезнь являются более значимыми факторами риска тяжелых и смертельных эпизодов (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) у женщин по сравнению с мужчинами. Для женщин также характерно малосимптомное течение ишемической болезни сердца.

Биосинтез в клубочковой зоне коры надпочечников:



Секреция:

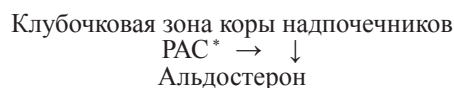


Схема 1. Биосинтез и секреция альдостерона

Примечание: * — ренин-ангиотензиновая система

Ангиотензиноген
(печеночный глобулин)

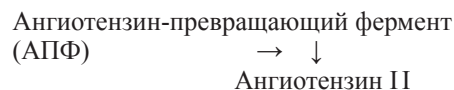
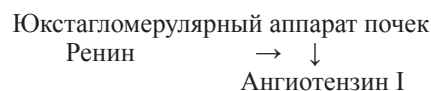


Схема 2. Ренин-ангиотензиновая система

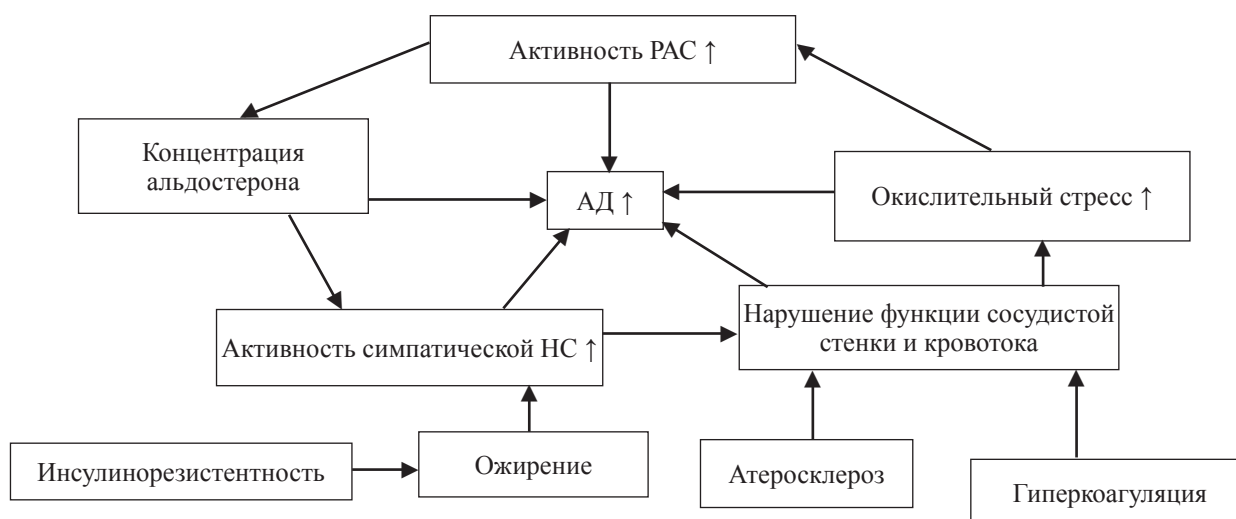


Схема 3. Факторы, влияющие на артериальную гипертензию в менопаузе

Гендерные различия отмечены и в липидном спектре: у женщин старше 60 лет наблюдается прогрессивное повышение атерогенной фракции липопротеинов, в то время как у мужчин того же возраста эта фракция снижается. У женщин значительно чаще развивается состояние инсулинорезистентности и диабета II типа, но они остаются недиагностируемыми у каждой второй пациентки.

Нарушения метаболизма и повреждение сосудистой системы могут быть минимизированы при условии своевременного начала заместительной терапии эстрогенами. Такую терапию относят к первичной профилактике сердечно-сосудистой патологии. Однако эффективность лечения во многом зависит не только от времени его начала, но и от качества прогестагена, включенного в программу ЗГТ. Оптимальными являются препараты, не оказывающие значимого влияния на метаболизм липидов и углеводов, т. е. метаболически нейтральные.

К числу таких прогестагенов относится дроспиренон. Этот прогестаген включен в препарат «Анжелик» (Байер-Шеринг, Германия), используемый для низкодозированной непрерывной комбинированной гормональной терапии в постменопаузе. В состав препарата входят эстрадиола гемигидрат (1 мг) и дроспиренон (2 мг).

Дроспиренон — прогестаген, производный из спиролактона, обладающего антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом. Эти свойства спиролактона переданы дроспиренону, который, связываясь с рецепторами к альдостерону, блокирует (снижает) его влияние на реабсорбцию воды и натрия на уровне дистальных канальцев нефрона. Потенция антагонизма к альдостерону у дроспиренона в 7 раз выше, чем у спиронолактона. В результате усиливается выведение этих компонентов из организма и, как

следствие, снижается напряжение в молочных железах, снижается масса тела, улучшается общее состояние [3].

Поэтому дроспиренон определяют как прогестаген с антагонизмом к рецепторам альдостерона (Progestogen with Aldosterone Receptor Antagonism или PARA).

Дроспиренон оказывает положительное влияние на функциональное состояние сосудистого эндотелия, усиливает активность вазодилататоров (оксид азота), снижает степень конверсии ангиотензина I в ангиотензин II, тем самым способствуя улучшению функции миокарда и снижению артериального давления [4]. Снижению АД способствует и выведение избыточных количеств натрия из организма.

Дроспиренон не ухудшает состояние липидного профиля [5] и не усиливает коагуляционный потенциал сыворотки крови [1]. Последнее обстоятельство представляется особенно значимым в связи с увеличением частоты тромбозов и тромбоэмболических осложнений по мере старения и длительности постменопаузы.

Помимо возраста, на увеличение частоты тромботических осложнений в постменопаузе влияют и многие другие факторы: прогрессирующая патология сердечно-сосудистой системы, ожирение, иммобилизация в связи с травмой, операцией, носительство мутаций генов, кодирующих факторы гемостаза, противосвертывающей и фибринолитической систем крови.

Согласно собственным данным, группу риска тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии или ее ветвей составляют пациентки с наследственными формами тромбофилии. Наиболее часто встречаются полиморфизм (мутации) в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*), в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1*), в гене фибриноге-

на (мутация G455A), в гене гликопротеина IIIa, входящего в состав тромбоцитарной мембраны (мутация 1565T→C (1A/2A)), реже — мутация Лейден в гене фактора V и мутация G20210A в гене протромбина [2].

Указанные мутации способствуют не только высокому риску развития тромбозов, но и существенно осложняют течение беременности, вызывая такие осложнения, как самопроизвольный и привычный аборт, преждевременные роды, маточно-плацентарная недостаточность, внутриутробная смерть плода, преэклампсия. Поэтому при назначении гормональной терапии в менопаузе, наряду с оценкой соматического, гинекологического анамнеза и статуса, необходимо придавать значение акушерскому анамнезу пациентки, который позволит заподозрить состояние тромбофилии и при необходимости провести молекулярно-генетическое типирование факторов системы гемостаза (табл.).

При повышенном риске развития тромбозов (начальная или прогрессирующая форма атеросклероза и связанная с ним сердечно-сосудистая патология, состояние наследственной тромбофилии, ожирение и др.) гормональная терапия может вызвать эффект раннего повреждения (early harm), т. е. развитие эпизода сосудистой недостаточности (тромбоз, инфаркт миокарда, инсульт) в течение первых месяцев — года заместительного лечения эстрогенами. Такие достаточно редкие осложнения отмечены в американском исследовании «Во имя здоровья женщин» (WHI, 2002) при назначении конъюгированных эскинных эстроге-

нов в сочетании с медроксипрогестерон ацетатом пациенткам старшего возраста с тяжелым метаболическим синдромом и тяжелыми формами гипертензивной болезни.

Необходимо отметить, что подобный подход к заместительной гормональной терапии абсолютно не отвечает требованиям европейского и международного обществ по менопаузе, как и не отвечает необходимым современным стандартам конъюгированные эскинные эстрогены и медроксипрогестерон ацетат.

Тем не менее, с учетом данных WHI, в начале применения препарата «Анжелик» нами был проведен контроль за состоянием гемостаза у пациенток. Следует подчеркнуть, что для контроля пригодны далеко не все параметры коагулограммы, а только те, которые способны отражать степень активации гемостаза в ответ на лечение. Таких тестов немного, часть из них мало доступна для скрининга в силу дороговизны исследований. Активацию системы гемостаза отражают фрагменты протромбина F_{1+2} , комплексы тромбин — антитромбин, растворимые фибрин-мономерные комплексы, D-димер, внутрисосудистая активация тромбоцитов.

Достаточно информативным из этих критериев является метод оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов, т. е. первых и очень активных участников гемостатического процесса. Активация выражается в их адгезии к субэндотелию и адгезивным белкам (фактор Виллебранда, фибриноген и др.), их агрегации

Таблица

Факторы риска венозных тромбозов, их профилактика перед назначением ЗГТ

Факторы риска ВТ	Обследование перед началом ЗГТ
Обусловленные стазом: • возраст; • недостаточность глубоких вен (варикозная болезнь); • ожирение; • иммобилизация; • инфекция; • заболевания сердца Обусловленные активацией гемостаза: • тромбофилии: наследственные, приобретенные (АФС); • ХПН; • заболевания крови, опухоли; • триглицеридемия; • прием КОК; • ЗГТ	• Оценка личного и семейного соматического анамнеза • Оценка акушерского анамнеза (осложненный с высокой вероятностью указывает на тромбофилию) • Исключение варикозной болезни • Исключение ревматизма, СКВ (АФС) • При указании на мигрени, головокружения — оценка функции тромбоцитов • По показаниям: обследование на наиболее частые формы наследственных тромбофилий
Профилактика ВТ в процессе ЗГТ	
• В динамике ЗГТ (особенно в 1-й год лечения) оценка состояния гемостаза по 1–2 информативным тестам • Курсовые добавки дезагрегантов и витаминных препаратов, особенно в течение 1-го года • Рекомендации физической активности	

и реакции высвобождения ряда компонентов (АДФ, ионы кальция, фибриноген и др.) из гранул, расположенных в цитоплазме тромбоцитов, а также перемещении фосфолипидов (обязательных компонентов комплекса протромбиназы) на поверхность тромбоцитарной мембраны. Указанный процесс сопровождается изменением формы тромбоцита: из овоидной, дисковидной, характерной для неактивного состояния (дискоцит), клетка приобретает овоидную форму с появлением отростков, а также округлую, округлую с отростками (дискоэхиноцит, сфероцит, сфероэхиноцит).

Собственное исследование показало, что назначение препарата «Анжелик» в течение шести и более месяцев не приводит к внутрисосудистой активации тромбоцитарного пула: как исходно, так и через три, шесть месяцев число неактивных клеток оставалось в нормальных пределах (соответственно $80,3 \pm 2,0$; $84,0 \pm 1,7$; $81,9 \pm 3,0$ % при норме 81,5–91,5 %). Соответственно не увеличивались сумма активированных форм и число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты. Число последних составило $7,6 \pm 0,3$; $6,1 \pm 0,1$; $6,9 \pm 0,3$ % при норме 6,1–7,4 %.

Помимо внутрисосудистой активации тромбоцитов была исследована концентрация D-димера, который является продуктом деградации нерастворимого фибрина и, таким образом, отражает состояние фибринолитической системы крови, завершающей этап гемокоагуляции и контролирующей «проходимость» сосудистого русла, его свободу от тромбов. На фоне приема препарата «Анжелик» концентрация D-димера оставалась в пределах нормальных значений, т. е. $< 0,5$ мкг/мл.

Выше отмечено значение инсулинорезистентности как компонента менопаузального метаболического синдрома, фактора развития гипергликемии и ускоренного липогенеза с ожирением. Многие прогестагены, включаемые в препараты гормональной терапии, и особенно прогестагены прегнаны, т. е. непосредственные производные прогестерона, как и прогестерон, обладают глюкокортикоидной активностью. Эта активность преимущественно свойственна кортизолу и альдостерону. Таким образом, прогестагены, производные прогестерона, как и кортизол, являются стимуляторами глюконеогенеза. Одновременно они блокируют влияние инсулина на поглощение глюкозы тканями организма (мозг, мышечная ткань, эритроциты и др.).

Глюкокортикоидная активность прогестерона и его влияние на инсулинорезистентность становятся понятными при рассмотрении особенностей углеводного обмена у беременных женщин.

Как известно, содержание глюкозы в сыворотке крови, т. е. степень гликемии, зависит от двух процессов, происходящих в печеночных клетках (гепатоцитах) — гликогенолиза и глюконеогенеза.

Гликогенолиз — это распад запасного полисахарида гликогена, в результате чего сохраняется необходимая концентрация глюкозы в периоды голода, в том числе в ночное время.

Глюконеогенез — процесс образования глюкозы из неуглеводных предшественников (глицерин, аминокислоты, лактат). Этот процесс у беременных женщин несколько затруднен из-за расхода аминокислот на нужды плодово-плацентарного комплекса. Но развивающемуся плодному яйцу глюкоза также необходима. Поэтому включаются процессы, снижающие потребление глюкозы материнскими тканями, т. е. развивается состояние их резистентности к инсулину под воздействием плацентарных гормонов (прогестерон, плацентарный лактоген). Иными словами, прогестерон является своеобразным антагонистом инсулина, блокирует восприимчивость к нему тканей организма. Если эту особенность прогестерона наследует тот или иной прогестаген, то очевидно его влияние на усиление инсулинорезистентности у пациенток, следовательно, нежелательное влияние на метаболические процессы в целом.

С учетом этого обстоятельства нами было проведено сравнительное исследование концентрации инсулина и С-пептида в сыворотке крови у пациенток, получавших гормональное лечение препаратом «Анжелик» или конъюгированными эквинными эстрогенами (КЭЭ) в дозе 0,625 мг в виде монотерапии (препарат «Премелла»), или в сочетании с медроксипрогестерон ацетатом (МПА), 10 мг (препарат «Премелла плюс»). Результаты исследования позволили сделать несколько выводов.

1. Динамическое исследование концентрации глюкозы в сыворотке крови женщин, получающих гормональную терапию в менопаузе, не является информативным для оценки состояния углеводного обмена: фактически у всех пациенток этот показатель оставался в пределах нормальных значений как до, так и после начала лечения и независимо от назначенного препарата.
2. Информативным показателем развития инсулинорезистентности является С-пептид, который представляет собой концевой аминокислотный компонент молекулы незрелого инсулина (проинсулина). При нормальных референтных пределах его концентрации 0,78–1,89 нг/мл, исходное содержание у пациенток составляло 0,76–2,44–3,40 нг/мл, хотя исходная концентрация инсулина у них не

превышала 5,7–12,5 мЕ/л (лишь в одном случае составила 19 мЕ/л), т. е. оставалась нормальной (референтные пределы нормальных значений инсулина 3–17 мЕ/л).

3. Прием КЭЭ и особенно КЭЭ с МПА способствовал развитию или усилению состояния инсулинорезистентности: через три месяца приема КЭЭ концентрация инсулина в сыворотке крови составила $16,9 \pm 2,8$ мЕ/л по сравнению с $9,6 \pm 1,0$ мЕ/л исходно ($p < 0,01$), соответственно повысилась и концентрация С-пептида. Но особенно неблагоприятные результаты получены в группе пациенток, получавших КЭЭ в сочетании с МПА. Концентрация инсулина в сыворотке крови у них достигла $19,0 \pm 1,9$ мЕ/л, т. е. двукратно превысила исходный уровень и превысила верхнюю границу физиологической нормы.
4. Назначение препарата «Анжелик», в отличие от препаратов КЭЭ, приводило к достоверному снижению концентрации инсулина и С-пептида у всех без исключения женщин: концентрация инсулина через три месяца лечения равнялась $3,2 \pm 0,6$ мЕ/л при $8,86 \pm 1,20$ мЕ/л исходно, а концентрация С-пептида на фоне лечения и исходно соответственно составила $0,82 \pm 0,1$ и $1,81 \pm 0,20$ нг/мл ($p < 0,001$).

Таким образом, в отличие от КЭЭ и от КЭЭ в сочетании с МПА, являющихся своеобразными «провокаторами» состояния инсулинорезистентности, препарат «Анжелик», напротив, положительно влияет на углеводный обмен у пациенток в менопаузе. Не исключено, что характерное для препарата снижение массы тела на фоне его приема связано не только с выведением избытков натрия и устранением отеочного синдрома, но также и с уменьшением влияния инсулина на жировую ткань, что в результате облегчает процессы липолиза, т. е. разрушения жировой ткани.

Высокая биодоступность дроспиренона при пероральном введении (75–85 %), отсутствие влияния на биодоступность пищевых компонентов, большой период полураспада (более 30 часов) в сочетании с хорошей переносимостью препарата «Анжелик», отсутствием его влияния на систему гемостаза и фибринолиз, отсутствие выраженных побочных эффектов (редко — напряжение молочных желез, возможность кровомазания и кровотоделения в 1-й год приема препарата, которая не отражается на безопасном состоянии эндометрия), отсутствие у дроспиренона мутагенных и карциногенных свойств и ряд других преимуществ (блокада биосинтеза тестостерона, отсутствие влияния

на биосинтез глобулина, связывающего половые гормоны и отсутствие связи у дроспиренона с этим глобулином) позволяют рекомендовать «Анжелик» как эффективное и безопасное средство для низкодозированной непрерывной комбинированной гормональной терапии в менопаузе.

Литература

1. Репина М. А. Заместительная гормональная терапия препаратом «Анжелик»: состояние углеводного обмена и гемостаз / Репина М. А., Зинина Т. А., Кузьмина-Крутецкая С. Р. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2006. — № 1. — С. 70–75.
2. Репина М. А. Особенности течения беременности у женщин с наследственными формами тромбофилии / Репина М. А., Сумская Г. Ф., Лапина Е. Н., Кузьмина-Крутецкая С. Р. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2006. — № 2. — С. 31–39.
3. Dihydrospironone — a new progestogen with antimineralocorticoid activity effects on ovulation, electrolite excretion and the renin-aldosterone system in normal women / Oelkers W. K., Berger V., Bolik A. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 75. — P. 837–842.
4. Farguharson C. A. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I / angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. / Farguharson C. A., Struthers A. D. // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 594–597.
5. Godsland I. F. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein(a) concentrations, analysis of studies published from 1974–2000 / Godsland I. F. // Fertil. Steril. — 2001. — Vol. 75. — P. 898–915.

Статья представлена М. А. Тарасовой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ANGELIQ HORMONE THERAPY FOR A PATIENTS WITH MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME

Repina M. A.

■ **Summary:** Angeliq or estradiol/drospirenone combination tablets has a anti-aldosterone and anti-androgenic activity. The effects on carbohydrate metabolism and haemostasis have been investigated in studies lasting 3 month or more. Results shows, that drospirenone improve carbohydrate metabolism and no impairment haemostasis.

■ **Key words:** hormone therapy; menopause; methabolic syndrome; drospirenone