

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Т.М. Соколова

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

Изучен климактерический синдром у пациенток с врожденными (ВПС) и приобретенными пороками сердца (ППС) и его коррекция с помощью заместительной гормонотерапии (ЗГТ). Группа обследованных пациенток составила 27 человек в возрасте от 40 до 53 лет. Исследование показало, что для многих пациенток с пороками сердца актуальны проблемы эстрогендефицитных состояний, свойственных климактерическому периоду. Применение натуральных эстрогенов для ЗГТ перемещает акценты выбора комбинированного препарата на свойства гестагенного компонента. Для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями выбор гестагена принципиален и нередко служит лимитирующим фактором.

Изменение демографической структуры общества во второй половине XX века привело к увеличению в популяции доли женщин старшей возрастной группы. В настоящее время развитые страны мира стоят перед серьезной социальной и медицинской проблемой – инверсией возрастной «пирамиды», что связано с увеличением продолжительности жизни. Если возраст в 75 лет принять за 100%, то продолжительность препубертатного периода составляет 16%, репродуктивного – 44%, пременопаузального – 7%, а постменопаузального – 33%, т.е. более трети своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов. По данным ВОЗ, в большинстве стран мира продолжительность жизни женщин после 50 лет колеблется от 27 до 32 лет. С каждым годом возрастает число женщин, вступающих в период менопаузы. В 1990 году 467 млн женщин находились в периоде постменопаузы. В ближайшие годы эта цифра возрастет и к 2030 году достигнет 1,2 млрд.

Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме женщины, вызывая приливы, раздражительность, бессонницу, урогенитальные расстройства, а также повышение риска развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Половина женщин в возрасте 45–60 лет страдает от урогенитальных расстройств, а к 70 годам 40% женщин имеют не менее одного перелома, обусловленного остеопорозом. Все эти данные свидетельствуют о необходимости разработки целого ряда медицинских и социальных мер по защите здоровья, сохранению работоспособности и достойного качества жизни женщин в пери- и постменопаузальном периоде [1, 2].

Климактерий (греч. *climacter* – ступень лестницы) – это физиологический период в жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений в организме доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе, характеризующиеся прекращением генеративной и менструальной функции. Климактерий – это ступень, это фаза в жизни женщины между репродуктивным периодом и старостью.

В 1980 году ВОЗ предложена классификация климактерического периода, в которой выделены две основные фазы: 1) пременопауза и 2) постменопауза, которые разделены менопаузой.

Пременопауза – это период от начала снижения функции яичников до наступления менопаузы. Эндокринологически этот период характеризуется снижением гормональной функции яичников, биологически – снижением фертильности. Клиническим отражением измененной функции яичников в пременопаузе являются менструальные циклы, которые могут иметь следующий характер: регулярные циклы, чередование регулярных циклов с задержками, задержки менструаций от недели до нескольких месяцев, чередование задержек менструаций с метроррагиями. Продолжительность пременопаузы варьирует от 2 до 10 лет.

Менопауза – это последняя самостоятельная менструация в жизни женщины. Возраст менопаузы устанавливается ретроспективно – через 12 мес. отсутствия менструации. На возраст наступления менопаузы влияет иррадиация, голодание, аутоиммунные процессы, которые способствуют раннему наступлению менопаузы – около 40 лет. У курящих и злоупотребляющих алкоголем женщин возраст ме-

нопаузы наступает на 1–2 года раньше. И практически никакого влияния не имеют на возраст наступления менопаузы раса, география, число родов и аборт.

Постменопауза длится от менопаузы до почти полного прекращения функции яичников. Эта фаза предшествует наступлению старости. Различают раннюю (3–5 лет) и позднюю постменопаузу. В связи с появлением системных изменений, обусловленных угасанием функции яичников, важное практическое значение в жизненном цикле женщины приобретает выделение и перименопаузального периода.

Перименопауза – это период возрастного снижения функции яичников, в основном после 45 лет (верхняя граница репродуктивного периода), который объединяет пременопаузу и 2 года после последней самостоятельной менструации либо 1 год после менопаузы. Возраст перименопаузы колеблется между 45–55 годами.

Окончание репродуктивного периода связано со значительным снижением и затем прекращением функции яичников. В результате женский организм в течение ряда лет функционирует в состоянии постоянно меняющегося эндокринного статуса, заканчивающегося переходом к новому гормональному гомеостазу, который резко отличается от такового в фертильном возрасте. Этот переход характеризуется дефицитом эстрогенов и прогестерона с относительным преобладанием андрогенов. Снижение уровня секреции эстрогенов и прогестерона в ткани яичников сопровождается повышением (по принципу обратной связи) синтеза гонадотропинов, а также снижается продукция кальцитонина, инсулина и др.

Эндокринные критерии наступления климактерия: увеличение уровня ФСГ (>20 – 30 мМЕ/л); увеличение уровня ЛГ; снижение уровня эстрадиола <100 пмоль/л; снижение содержания ингибина; снижение индекса эстрадиол/эстрон (<1); увеличение соотношения андроген/эстроген.

При дефиците половых гормонов могут возникать так называемые климактерические расстройства. По характеру проявления и времени возникновения их принято делить на три группы: I группа – ранние симптомы, вазомоторные, психоэмоциональные: «приливы» жара, бессонница, потливость, депрессия, сердцебиение, раздражительность, гипертензия, ослабление памяти, головные боли, снижение либидо; II группа – средневременные симптомы, урогенитальные: трофические нарушения изменения кожи, сухость, зуд и жжение во влагалище, ломкость ногтей, боли при половом сно-

шении, сухость и выпадение волос, уретральный синдром, цисталгии, недержание мочи; III группа – поздние обменные нарушения: сердечно-сосудистые заболевания; остеопороз.

Климактерию приписывают симптомы, затрагивающие большинство систем организма, а наиболее манифестные его клинические проявления объединяются понятием «климактерический синдром» (КС). В зарубежной литературе ему соответствует «менопаузальный синдром», включающий в себя вазомоторные и психоэмоциональные расстройства. Почти у половины женщин КС имеет тяжелое, а у каждой третьей – среднетяжелое течение. Более легкое и менее продолжительное течение КС встречается, как правило, у практически здоровых женщин, тогда как у больных с хроническими соматическими заболеваниями и психосоматическими расстройствами КС протекает атипично, имеет тенденцию к продолжительному течению. Вегетоневротические проявления чаще всего носят характер кризов, существенно нарушая общее состояние здоровья женщины на длительное время, а иногда служат причиной экстренной госпитализации [2].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что ЗГТ – самый эффективный метод терапии климактерических расстройств. Североамериканское общество по менопаузе рекомендует ЗГТ как «терапевтический стандарт при лечении «приливов жара» средней и тяжелой степени в период менопаузы» [3]. Аналогичного мнения придерживаются эксперты Российского, Европейского и Международного обществ по менопаузе [4–6]. Эстрогены являются единственным методом профилактики остеопороза и переломов, эффективность которого подтверждена в соответствии с принципами доказательной медицины. В рандомизированном клиническом исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI) было выявлено, что частота переломов на фоне эстроген-гестагенной терапии снижается на 24% [7]. По поводу влияния эстрогенов на частоту заболеваний сердца и сосудов (ССЗ) в последние годы высказываются противоречивые мнения. Показано, что эстрогены неэффективны для вторичной профилактики при уже развившемся атеросклерозе, но, вероятно, уменьшают риск заболеваний инсультов и инфарктов в том случае, если назначаются у женщин в период пре- и ранней постменопаузы. Об этом убедительно свидетельствуют данные наблюдательных эпидемиологических исследований, в том числе Nurses Health Study («Изуче-

ние здоровья медсестер»), представленные на конгрессе Североамериканского общества по менопаузе в 2004 году. У женщин, начавших ЗГТ не позднее чем через 4 года после менопаузы, относительный риск ССЗ составил 0,54–0,92 в зависимости от типа применявшихся препаратов. Следует подчеркнуть, что в исследовании WHI [7] также отмечено снижение частоты ССЗ у женщин, начавших прием препаратов не позднее чем через 10 лет после менопаузы (относительный риск 0,56–0,89). И только у очень пожилых женщин, начавших терапию через 20 лет и более после последней менструации, риск ССЗ возрастал.

В начале использования гормональной терапии (ГТ) в постменопаузе полагали, что женщины могут применять ее сколь угодно долго для сохранения женственности и общего состояния здоровья, что позднее подкреплялось многочисленными данными, полученными в ходе крупных эпидемиологических и экспериментальных работ, показавших значительные преимущества этой терапии.

В настоящее время пришлось вернуться к реальности после того, как были получены результаты исследования «Инициатива во имя здоровья женщин», показавшие, что комбинация конъюгированных эквин эстрогенов (КЭЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА) оказалась неэффективной в качестве вторичной и сомнительной для первичной профилактики инфаркта миокарда [3]. Хотя в целом общая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне ГТ в ходе этих исследований значительно не возросла и отмечено определенное число благоприятных эффектов, отсутствие профилактического воздействия этой терапии в отношении заболеваний сердца в общей группе женщин, возраст которых в начале лечения составлял от 50 до 79 лет, послужило таким большим разочарованием, что была полностью пересмотрена концепция длительной ГТ для профилактики хронических заболеваний. В дальнейшем результаты WHI подверглись значительной критике [3] и дополнительный анализ обеих частей исследования выявил тенденцию к снижению ССЗ в группе более молодых женщин на фоне монотерапии эстрогенами и незначительное повышение риска этих заболеваний лишь на фоне комбинированной терапии у женщин старшего возраста. Снижение дозы эстрогена (точнее, подбор так называемой минимальной эффективной дозы) и совершенствование прогестагенного компонента ЗГТ позво-

ляет улучшить переносимость и повысить безопасность терапии.

В связи с этим большой интерес представляет новый низкодозированный препарат для терапии климактерических расстройств и профилактики остеопороза Анжелик (Шеринг, Германия).

Каждая таблетка Анжелика содержит 1 мг эстрадиола (в форме гемигидрата) и 2 мг дроспиренона. Таким образом, Анжелик представляет собой препарат непрерывной комбинированной схемы терапии для женщин в постменопаузе. Показано, что в постменопаузе низкая доза эстрогена (1 мг) вполне достаточна и обеспечивает все необходимые эффекты: купирует вазомоторные симптомы, благоприятно влияет на липидный профиль, препятствует потере костной массы и при этом хорошо переносится.

Дроспиренон является представителем нового класса синтетических прогестагенов – производных спиролактона, который помимо выраженного прогестагенного действия обладает также антиандрогенным и антиминералокортикоидным эффектом. По фармакологическому профилю дроспиренон близок к натуральному прогестерону. Дроспиренон не имеет эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной активности, а антиандрогенные свойства обеспечивают ему положительные метаболические и клинические эффекты. Этот прогестаген метаболически нейтрален, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, не противодействует благоприятному влиянию эстрогенов на липидный профиль крови. Благодаря альдостероновой активности дроспиренон препятствует задержке натрия и воды, вызываемой эстрогеном, и уменьшает частоту мастодинии, отеков и увеличения массы тела. Поэтому Анжелик хорошо переносится пациентками; лишь в 2% случаев причиной отказа от терапии стала мастодиния и менее чем в 1% случаев – головная боль. Отсутствие задержки жидкости благоприятно сказывается на массе тела: прием Анжелика сопровождался потерей 1,0–1,5 кг, что всегда расценивается женщинами как положительный эффект [7, 8].

Уникальный фармакологический профиль дроспиренона – антиандрогенный и антиальдостероновый эффект – благоприятен также и для сердечно-сосудистой системы. Дроспиренон не препятствует благоприятному влиянию эстрадиола на липиды крови и, кроме того, несколько уменьшает прирост триглицеридов, вызываемый эстрадиолом. Поэтому применение Анжелика сопровождается снижением липопро-

теидов низкой плотности при практически неизменном уровне триглицеридов [8, 9]. Защитное влияние Анжелика на сердце и сосуды связано также с антиальдостероновым эффектом дроспиренона. Как уже было показано, эстрогены стимулируют систему ренин – ангиотензин – альдостерон, что может способствовать повышению артериального давления как вследствие увеличения объема циркулирующей крови, так и в результате спазма сосудов, вызываемого ангиотензином. Известно также, что альдостерон вовлечен в патогенез ССЗ, поскольку стимулирует выработку в стенке сосудов коллагена и пролиферацию гладкомышечных клеток и тем самым способствует развитию структурных необратимых изменений в сосудах и создает морфологическую базу для «закрепления» транзиторной АГ. Аналогичные структурные изменения, происходящие в стенке сердца, способствуют повышению жесткости миокарда и развитию его диастолической дисфункции. Это ограничивает использование эстрогенсодержащих препаратов у женщин с артериальной гипертензией. Благодаря антиальдостероновому эффекту дроспиренона Анжелик нормализует артериальное давление, а у женщин с мягкой систолической гипертензией – даже снижает его на 5–10 мм рт. ст. [8]. Следует подчеркнуть, однако, что Анжелик не является препаратом для лечения артериальной гипертензии, у женщин с артериальной гипертензией он должен назначаться с осторожностью, в сочетании с традиционными гипотензивными препаратами (особенно на первом этапе терапии).

Больные с пороками сердца представляют особую категорию в связи с требованиями, предъявляемыми к их лечению. Распространенность ревматических пороков сердца в Российской Федерации составляет 212 случаев на 100 тыс. населения. В связи с бесспорными достижениями современной кардиохирургии значительно увеличилась продолжительность жизни этой категории женщин. Для многих из них актуальны проблемы эстрогендефицитных состояний, свойственных климактерическому периоду. Исходя из этого, актуальность изучения характера течения климактерического периода и влияния ЗГТ на степень выраженности КС у женщин с пороками сердца и недостаточностью кровообращения не вызывает сомнения.

Цель исследования – изучить особенности течения климактерического периода и обосновать возможность проведения ЗГТ у женщин с врожденными и приобретенными пороками сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 15 женщин с ППС и 12 – с ВПС, в возрасте от 40 до 53 лет, находившиеся на лечении и динамическом наблюдении в ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина с 2003 по 2006 г. Все больные имели II–IV ФК NYHA, с признаками недостаточности кровообращения IIA–IIIB степени (по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, 1936; Г.Ф. Ланга, 1938).

Для динамического наблюдения отобраны 2 группы пациенток с осложненным течением климактерического периода.

Первую группу составили 15 пациенток в возрасте от 46 до 53 лет (в среднем $50,2 \pm 0,8$ лет) с приобретенными пороками сердца, которым наряду с базисной терапией непрямыми антикоагулянтами, ингибиторами АПФ, гликозидами, мочегонной терапией была назначена ЗГТ.

Во 2-ю группу были включены 12 пациенток с врожденными пороками сердца от 40 до 50 лет (в среднем $47,4 \pm 0,9$ года), которым наряду с базисной терапией непрямыми антикоагулянтами, ингибиторами АПФ, гликозидами, мочегонной терапией была назначена ЗГТ.

Оценка степени выраженности клинических проявлений КС (нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений) произведена путем подсчета менопаузального индекса (МИ – индекс Куппермана в модификации Уваровой, 1982) [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдали 27 пациенток (15 – с ППС, 12 – с ВПС) в течение первых 2 лет постменопаузы с интактной маткой и умеренными и тяжелыми проявлениями КС. Установлено, что возраст становления менструации в обследованных группах составил $13,1 \pm 0,47$ года. Отмечена высокая частота поздней менархе (47,5%) неустановившегося менструального цикла с продолжительностью от 30 до 60 дней (у 52,5%) у пациенток с ВПС, (39,8%) и (у 31,5%) у пациенток с ППС соответственно. Репродуктивная функция была реализована у 94% женщин с ППС, у 68% с ВПС.

Возраст наступления естественной менопаузы варьировал от 40 до 50 лет (в среднем $43,7 \pm 0,84$ года) у пациенток с ВПС, от 47 до 52 лет (в среднем $50,7 \pm 0,84$ года) у пациенток с ППС. Признаки КС выявлены у 27 (100%) женщин. У всех больных климактерические нарушения обнаружены в течение первых 2 лет менопаузы.

Индекс Куппермана до лечения соответствовал 26,4 балла, при этом 24 пациентки жало-

вались на сильные частые приливы до 15–20 раз в сутки и три пациентки на выраженные приливы до 10 раз в день. Кроме того, всех женщин беспокоили плохой сон, усталость, повышенная потливость, утомляемость, плохое настроение, нервозность, периодические боли в области сердца, головная боль, сухость и дискомфорт в области вульвы.

Перед началом лечения у всех пациенток был тщательно собран анамнез и исключено наличие в прошлом тромботических осложнений, заболеваний молочных желез, мигреней и генитальной патологии. Группы репрезентативны.

Всем пациенткам проведены общеклиническое, гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, маммография, цитологическое исследование мазков, биохимическое исследование крови с определением липидного профиля, определен уровень половых гормонов крови (ФСГ, ЛГ эстрадиола, прогестерона).

По данным УЗИ (с применением вагинального датчика), толщина эндометрия в среднем была $3,0 \pm 1,4$ мм (1,5–5,0 мм), что соответствовало нормативным показателям. Уровни гормонов в среднем составили: ФСГ – 47,6 мМЕ/л (36,1–110) и Е2 – 54,5 пмоль/л (32–142). По данным маммографии, клинически значимых отклонений выявлено не было ни у одной пациентки. При исследовании липидного спектра крови уровень общего холестерина крови (ХС) составил $8,7 \pm 1,1$ ммоль/л, липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – $1,6 \pm 0,4$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – $4,2 \pm 1,2$ ммоль/л.

После проведенного обследования всем пациенткам исследуемых групп был назначен препарат Анжелик по 1 табл. в день в непрерывном режиме в течение 6 мес.

Контрольное гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза, исследование липидного спектра крови произведены после лечения.

На фоне приема препарата все пациентки отметили улучшение общего состояния, которое проявлялось в уменьшении интенсивности и частоты приливов. Так, уже через 1 мес. лечения сильные приливы до 6–8 раз/сут. отмечены всего у двух женщин. У 7 пациенток снизилась частота сильных приливов до 2–3 раза/день. В основном женщин беспокоили умеренные и неинтенсивные приливы, периодические головные боли, снижение трудоспособности, повышенная утомляемость. Суммарный индекс Куппермана через 1 мес. лечения был 21,7 балла. При

обследовании, проведенном через 6 мес. лечения, женщины отметили значительное улучшение общего состояния, повышение работоспособности, улучшение сна и настроения, уменьшение головных болей, Индекс Куппермана – 15,4 балла.

По данным УЗИ органов малого таза, в конце лечения толщина эндометрия не изменилась и составила $3,0 \pm 0,2$ мм. При биохимическом обследовании выявлено снижение уровня ХС крови до $7,5 \pm 1,3$ ммоль/л и ХС ЛПНП до $3,4 \pm 1,4$ ммоль/л, а также повышение уровня ХС ЛПВП до $1,9 \pm 0,6$ ммоль/л.

Оценка приемлемости препарата показала отсутствие влияния Анжелик на массу тела (не было отмечено достоверного изменения массы тела) и побочных реакций при лечении данным препаратом. Ни одна из пациенток, принимавших Анжелик, не прекратила лечение, при этом все женщины отметили хорошую переносимость лекарства. На протяжении всего периода наблюдения нами не выявлено ни одного случая побочных реакций на препарат Анжелик, которые потребовали бы его отмены или коррекции дозы.

При комплексном изучении системы гемостаза у всех больных отмечены гиперфибриногенемия и повышенное фибринообразование, активация внутреннего пути свертывания крови и тромбинемия.

В нашем исследовании при использовании Анжелика на протяжении 6 мес. у пациенток с пороками сердца не отмечено отрицательного влияния препарата Анжелик на коагуляционную, тромбоцитарную и фибринолитическую активность гемостаза. Наблюдались восстановление вязкости плазмы, по-видимому, связанное с уменьшением концентрации фибриногена и его производных, нормализация агрегации тромбоцитов, что, вероятно, можно объяснить положительным действием ЗГТ на функцию сосудистого эндотелия.

ВЫВОДЫ

Возможность применения ЗГТ половыми стероидами должна определяться индивидуально в зависимости от показаний и ограничений для этого вида терапии. Решение о продолжительности лечения должно приниматься совместно врачом и пациенткой после подробного обсуждения всех аргументов.

Применение натуральных эстрогенов для ЗГТ перемещает акценты выбора комбинированного препарата на свойства гестагенного компонента. Для больных с ССЗ выбор гестагена принципиально

лен и нередко служит лимитирующим фактором. Гестагены, обладающие андрогенными свойствами, могут оказать негативное влияние на содержание липидов в крови, частично нивелируя снижающие атерогенный потенциал эффекты эстрогенов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крыжановская И. О. Системные механизмы старения у женщин в пери- и постменопаузе, патогенетическое обоснование стратегии менопаузальной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000.
2. Руководство по климактерию / Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М., 2001. С. 19–26, 120–139.
3. Writing Group for Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2002. V. 288. P. 321–33.
4. Sitruk-Ware R. // Climacteric. 2005. V. 8 (Suppl. 3). P. 4–12.
5. Oelkers W.H.K. // Climacteric. 2005. V. 8 (Suppl. 3). P. 19–27.
6. Lobo R.A. // Endocrine. 2004. V. 24. P. 217–21.
7. Oelkers W. // Mol. Endocrin. Cell. Endocrinol. 2004. V. 217. P. 255–61.
8. Rubig A. // Climacteric. 2003. V. 6 (Suppl. 3). P. 49–54.
9. Foidart J.-M. // Climacteric. 2005. V. 8 (Suppl. 3). P. 28–34.
10. Christiansen C. // Climacteric. 2005. V. 8 (Suppl. 3). P. 35–41.