

Персонализированный подход к гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников и в период менопаузального перехода

Тапильская Наталья Игоревна — профессор кафедры акушерства и гинекологии, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, д. м. н., профессор



Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук, профессор



Шестакова Ирина Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»



фото из личного архива автора

На сегодняшний день менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является частью общей стратегии сохранения здоровья женщины в зрелом возрасте. В рекомендациях Международного общества по менопаузе обозначены показания для назначения МГТ [6]:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием (артралгии, мышечные боли, ухудшение памяти);
- преждевременная и ранняя менопауза;
- овариоэктомия.

Особого внимания в контексте персонализированного подхода к выбору препарата на амбулаторном приеме заслуживают женщины, предъявляющие жалобы на нарушение сексуальной функции, пациентки с диагнозами ранней менопаузы и преждевременной недостаточности яичников. Безусловно, у таких пациенток сексуальная дисфункция ухудшает качество жизни [2].

Минимальная эффективная доза эстрогенного компонента препаратов МГТ как при преждевременной недостаточности функции яичников, так и в период менопаузального перехода, составляет 2 мг эстрадиола [13].

Применение эстроген-прогестаген-содержащих препаратов, назначаемых в окно терапевтических возможностей, позволяет провести профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, болезни Альцгеймера [2]. В рекомендациях Международного общества по менопаузе отдельно обсуждаются сексуальные дисфункции, в частности гипоактивное расстройство сексуального влечения,

как один из распространенных симптомов менопаузального перехода [3].

Основные принципы Международного общества по менопаузе, касающиеся МГТ:

- МГТ остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии;
- рассмотрение возможности МГТ должно быть частью общей стратегии поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе;
- другие жалобы, связанные с менопаузой, например боли в суставах и мышцах, перепады настроения, нарушения сна и сексуальная дисфункция, могут уменьшиться на фоне МГТ;
- назначение индивидуально подобранной МГТ (в том числе препаратов андрогенов, если это необходимо) может улучшить как сексуальность, так и общее качество жизни, однако препараты, содержащие андрогены, не зарегистрированы для лечения симптомов менопаузального перехода [3];
- МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов и необходимости профилактики, анамнеза, результатов исследований, предпочтений женщины;
- риски и преимущества МГТ для женщин в периоде менопаузального перехода отличаются от таковых для более пожилых пациенток.

В ряду гестагенов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, левоноргестрел имеет высокую гестагенную активность и 100%-ную биодоступность. Более того, он демонстрирует положительное влияние на метаболический профиль [13]. По данным трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, добавление левонор-

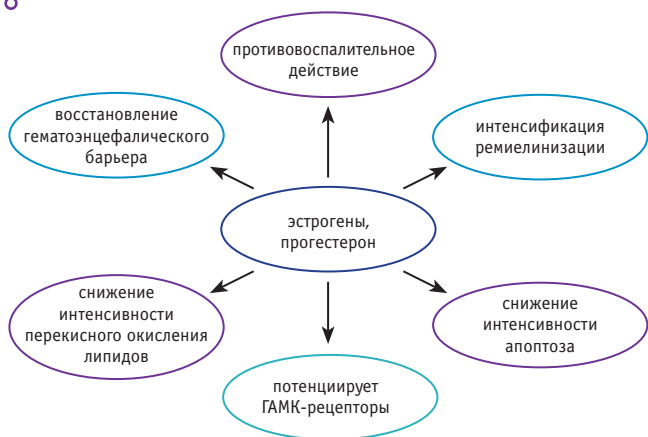
гестрела к монотерапии эстрогенами у женщин в постменопаузе достоверно приводит к улучшению липидного профиля и не оказывает значительного влияния на параметры коагулограммы и активность фибринолиза [23].

Недавние революционные исследования, опубликованные в авторитетных международных изданиях, продемонстрировали, что нейрогенез в гиппокампе происходит всю жизнь [1]. Другими словами, в гиппокампе на протяжении всей жизни вновь синтезируются нейроны, ответственные за память, обучение, концентрацию внимания [19]. Однако механизмы, стимулирующие это чрезвычайно важное для организма явление, до конца не ясны [4]. Синтезирующиеся в организме эстрогены и прогестерон обладают выраженным антиамнестическим, анксиолитическим, противосудорожным, антидепрессивным действием [12] (рис.).

К сожалению, одной из неблагоприятных особенностей менопаузального перехода является снижение интенсивности стероидогенеза [11].

Эстрогены, полученные извне в условиях формирующегося эстрогенного дефицита, обладают цитопротективным эффектом в отношении холинергических нейронов, которые, в свою очередь, отвечают за память, эмоции и познавательную деятельность [3, 7]. МГТ может оказывать позитивное влияние на когнитивную функцию женщин с хирургической менопаузой, если ее начали сразу после овариоэктомии, но в случае начала и применения ее у женщин старше среднего возраста, она не снижает риск деменции. МГТ же, начатая в среднем возрасте, снижает риск болезни Альцгеймера и деменции. Она может облегчить симптоматику или повысить вероятность ремиссии при депрессии в период менопаузального перехода.

Рис. Нейропротективные эффекты эстрогенов и гестагенов



Показано, что левоноргестрел (на культуре нейронов цереброкортикальной культуры 17-дневных эмбрионов крыс Спрег-Доули) усиливает экспрессию эстрогеновых рецепторов и нейротропного фактора, тем самым снижая интенсивность апоптоза и увеличивая выживаемость нейронов (табл. 1) [12].

В ряде исследований сообщается, что дефицит эстрогенов в перименопаузе приводит к ухудшению когнитивных функций ЦНС, что является преморбидным фоном для формирования тревожно-депрессивных расстройств [18]. По данным метаанализа, терапия эстрогенами в перименопаузе обладает дополнительным антидепрессантным эффектом [20].

Тревожно-депрессивное расстройство ассоциировано со снижением либидо, классифицируемым как гипоактивное расстройство сексуальной функции, оно становится одним из ведущих симптомов у пациенток с дефицитом половых гормонов и проявляется в период менопаузального перехода.

Несмотря на известную взаимосвязь между дефицитом андрогенов и снижением либидо у женщин, по данным анкетирования на 16-м Конгрессе Европейского общества сексуальной медицины (Стамбул, 2014) только 43% и 53% врачей назначают андрогены для повышения либидо женщинам в пери- и постменопаузе соответственно [14]. Основные проявления синдрома дефицита андрогенов у женщин — сексуальная дисфункция, уменьшение физической активности, астения, усиление стрессовой реакции, ухудшение коммуникативности [5, 8].

Левоноргестрел, обладая остаточной андрогенной активностью, является прогестагеном выбора при климактерическом синдроме с выраженной астенодепрессивной симптоматикой [13]. Характерные жалобы: плохое настроение, усталость, вялость, подавленность, снижение работоспособности и когнитивных функций [5]. При диалоге с врачом обнаруживаются [8, 14]:

- рост уровня депрессии по шкале Бека;
- расстройство сексуальной функции (снижение либидо);
- вялый тургор кожи, уменьшение мышечного тонуса, низкая толерантность к физическим нагрузкам;
- высокая частота остеопении [8].

Крайне важным остается вопрос безопасности назначения МГТ. Необходимо понимать, что не все гестагены одинаково влияют на систему гемостаза [22]. На 14-м Конгрессе 2-й Глобальной конференции Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Базель, Швейцария, 4–7 мая 2016 г.) были представлены данные о риске возникновения венозных тромбозов, ассоциированных с различными типами гестагенов, входящих в состав КОК с одинаковым эстрогенным компонентом. При стратификации рисков выяснилось, что левоноргестрел

Таблица 1

Влияние прогестагенов на экспрессию рецепторов стероидных гормонов и нейропротективное действие на культуре клеток [12]

Прогестаген	α-изоформа рецептора к эстрогену	β-изоформа рецепторов к эстрогену	Экспрессия нейротрофического фактора мозга	Нейропротективное действие
Прогестерон	↓	↓	↓	–
Медроксипрогестерона ацетат	↓	↓	↓	–
Норэтинодрел	0	0	0	–
Левоноргестрел	↑	↑	↑	+
Норгестимат	0	0	0	–
Нестерон	↑	0	↑	+

как представитель высокоандрогенных прогестинов занимает первое место, демонстрируя наименьший риск тромбозомболических осложнений (тромбозов как артериального, так и венозного происхождения) [24].

Препарат Климонорм®, содержащий левоноргестрел и эстрадиола валерат [13], рекомендуется в период менопаузально-го перехода, а также при:

- преждевременной менопаузе;
- состояниях, связанных с искусственно вызванной менопаузой;
- синдроме после искусственной менопаузы (N95.3 по МКБ-10);
- гипогонадизме.

Кроме того, существует особый контингент пациенток, которым показаны моноэстрогены как средства МГТ. Так, например, ежегодно в США выполняется более 617 тыс. гистерэктомий, из которых около 428 тыс. не связаны с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. Из них в 43% случаев выполняется двусторонняя сальпинговариектомия, и в результате у таких женщин развивается синдром после искусственной менопаузы [9, 16].

Международное общество по менопаузе декларирует тот факт, что использование моноэстрогенов в качестве МГТ связано со снижением риска инвазивного рака молочной железы (РМЖ). Эксперты считают, что необходимо принципиально различать риск РМЖ при монотерапии эстрогенами и при использовании комбинаций эстрогенов и прогестина. В 2015 г. были определены новые факторы риска РМЖ: раннее менархе, поздняя первая беременность, закончившаяся родами, количество родственников первой линии родства, заболевших РМЖ, РМЖ в анамнезе, атипичная гиперплазия ткани молочной железы по данным биопсии, расовая принадлежность [10].

Итак, почему терапия моноэстрогенами не повышает риск РМЖ, а наоборот, способствует его уменьшению до уровня ниже популяционного? Возможное объяснение подсказывают современные представления о стволовых раковых клетках и пренишах, т. е. РМЖ является самостоятельным заболеванием: это означает, что не существует предраковых болезней молочной железы и все ее доброкачественные заболевания (фибромы, кисты и др.) не малигнизируются [17]. С точки зрения стохастической теории возникновения рака,

появление РМЖ объясняется в основном мутациями *de novo*, а клиническая и генетическая гетерогенность обусловлена дополнительными мутациями в генах, ассоциированных с опухолевым ростом и опухолевой прогрессией [10]. С точки зрения клональной теории возникновения рака, стволовые клетки рака молочной железы — в основном негативные по экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестагенам, однако существует популяция стероид-чувствительных стволовых клеток (СЧСК), богатых этими рецепторами и участвующих в формировании опухолевой микросреды (прениши). В репродуктивный период СЧСК сенсibilизированы к высоким уровням эстрогенов и прогестерона, но в постменопаузе на фоне резкого дефицита эстрогенов начинают активировать фермент ароматазу в пределах «ростовых» протоковых зон, поддерживая высокие локальные уровни эстрогенов. При этом заместительная терапия моноэстрогенами по принципу обратной связи подавляет активность ароматазы [17].

Более того, согласно новой клинической классификации, очевиден факт гетерогенности злокачественного новообразования молочной железы: не каждая клиническая форма РМЖ гормонозависима, природа опухоли ассоциирована с совершенно иными механизмами [10].

В эпидемиологическом сравнительном исследовании по типу «случай — контроль» среди женщин-носительниц мутаций в генах, ассоциированных с наследственным РМЖ (*BRCA1* или *BRCA2*), имеющих сохраненную матку ($n = 1110$), МГТ только эстрогенами ассоциировалась со снижением риска рака эндометрия в несколько раз, в то же время МГТ только гестагенами — с повышением данного риска в 4–6 раз (табл. 2) [21].

По результатам анализа канцеро-регистра Великобритании с 1988 по 2011 г. установлено, что назначение МГТ связано со значительно меньшим риском возникновения рака печени (ОР = 0,58; 95%-ный ДИ: 0,37–0,90), особенно среди получающих МГТ моноэстрогенами (ОР = 0,44; 95%-ный ДИ: 0,22–0,88) [15].

Безусловно, у эстрогенов существуют и иные терапевтические ниши. Так, препарат Прогинова, содержащий 2 мг эстрадиола валерата, показан при лечении врожденного и приобретенного гипогонадизма.

Назначение малых доз эстрогенов в послеоперационном периоде при лечении синдрома Ашермана улучшает

Таблица 2

Факторы риска развития рака эндометрия [21]

Переменные	Однофакторный анализ, относительный риск (95%-ный доверительный интервал)	P	Многофакторный анализ, относительный риск (95%-ный доверительный интервал)	P
Использование тамоксифена				
Да	4,22 (1,84–9,69)	0,007	3,50 (1,51–8,10)	0,003
Нет	1,0	–	0	–
Менопаузальный статус				
Пременопауза	1,0	–	0	–
Постменопауза	1,47 (0,69–3,12)	0,31	1,42 (0,63–3,21)	0,39
Использование менопаузальной гормональной терапии				
Нет	1,0	–	0	–
Да	0,87 (0,42–1,81)	0,71	0,73 (0,33–1,63)	0,44
Моноэстрогены	0,23 (0,03–1,76)	0,16	0,23 (0,03–1,78)	0,16
Моногестагены	4,59 (0,80–26,5)	0,09	6,91 (0,99–48,1)	0,05
Эстрогены и гестагены	1,26 (0,51–3,10)	0,62	0,87 (0,31–2,43)	0,79

процессы репарации базального и функционального слоев эндометрия.

Назначение Прогиновы пациенткам с тонким эндометрием в дозе 15–18 мг в день с 5-дневным введением прогестерона 1 раз в 120 дней (общий период лечения составил 240 дней) позволило у 87 пациенток из 101 достичь М-эха толщиной > 8 мм. Это дало возможность осуществить перенос эмбрионов в криопротоколе в следующем менструальном цикле. Применение эстрогенов в программах ВРТ нашло отражение в научно-практических рекомендациях 2015 г. Рациональной тактикой отмены эстрогенов во время наступившей беременности является постепенное снижение дозы не ранее 8–12 недель гестации.

Еще одна терапевтическая ниша Прогиновы — назначение ее после тотальной или субтотальной гистерэктомии с обеими придатками. Препарат становится средством выбора для купирования климактерических симптомов у пациенток:

- с наследственным анамнезом РМЖ (монотерапия эстрогенами снижает риск РМЖ);
- с сахарным диабетом 2 типа (монотерапия эстрогенами снижает риск первичного рака печени);
- с болезнью Альцгеймера в семейном анамнезе (нейропротективный эффект эстрогенов в период мено-

паузального перехода и в возрасте ранней постменопаузы).

У пациенток с интактной маткой Прогинова показана в комплексной терапии климактерических симптомов при использовании внутриматочной левоноргестрелсодержащей релизинг-системы в период перименопаузы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход к назначению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) базируется на выборе лекарственного средства, содержащего гестагенный компонент с изученными дополнительными свойствами, а именно влиянием того или иного типа гестагена на когнитивные функции и возможностью коррекции сексуальной дисфункции. Более того, подбор МГТ в период менопаузального перехода осуществляется с учетом соматического статуса пациентки и существующих рисков тромбоемболических осложнений. Безусловно, привлекает метаболическая нейтральность гестагена, входящего в состав препарата Климонорм. Одним из последних аргументов, определяющим выбор, является тот факт, что препарат занимает выгодные позиции по соотношению стоимости и эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. Половые гормоны и центральная нервная система // Рос. хим. журн. 2005. № 60. С. 94–103.
2. О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте». Письмо Минздрава России от 02.10.2015 15-4/10/2-5804. М., 2015. 29 с.
3. Baber R. J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women`s midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. N 2. P. 109–150.
4. Christian K. M., Song H., Ming G. L. Functions and dysfunctions of adult hippocampal neurogenesis // *Annu Rev. Neurosci.* 2014. Vol. 37. P. 243–262.
5. Davis S. R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women — the clinical significance // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3. N 12. P. 980–992.
6. de Villiers T. J., Pines A., Panay N., Gambacciani M. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopause hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. N 3. P. 316–337.
7. Engler-Chiurazzia E. B., Singh M., Simpkins J. W. From the 90s to now: A brief historical perspective on more than two decades of estrogen neuroprotection // *Brain Res.* 2016. Vol. 1645. P. 79–82.
8. Fonseca H. P., Scapinelli A., Aoki T., Aldrighi J. M. Androgen deficiency in women // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010. Vol. 56. N 5. P. 579–582.
9. Gierach G. L., Pfeiffer R. M., Patel D. A., Black A. et al. Long-term overall and disease-specific mortality associated with benign gynecologic surgery performed at different ages // *Menopause*. 2014. Vol. 21. N 6. P. 592–601.
10. Gradishar W. J., Anderson B. O., Balassanian R., Blair S. L. et al. Breast Cancer Version 2.2015 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2015. Vol. 13. N 4. P. 448–475.
11. Gut P., Zweckstetter M., Banati R. B. Lost in translocation: the functions of the 18-kD translocator protein // *Trends Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 26. N 7. P. 349–356.
12. Jayaraman A., Pike C. J. Differential effects of synthetic progestagens on neuron survival and estrogen neuroprotection in cultured neurons // *Mol. Cell Endocrinol.* 2014. Vol. 84. N 1–2. P. 52–60.
13. Lello S., Cavani A. Ethynilestradiol 20 mcg plus Levonorgestrel 100 mcg: clinical pharmacology // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Article ID: 102184.
14. Lowenstein L., Shechter A., Porst H., Tripodi F. et al. Physicians' attitudes towards androgen replacement therapy for male and female sexual dysfunction // *Int. J. Impot. Res.* 2016. Vol. 28. N 2. P. 57–60.
15. McGlynn K. A., Hagberg K., Chen J., Braunlin M. et al. Menopausal hormone therapy use and risk of primary liver cancer in the clinical practice research datalink // *Int. J. Cancer.* 2016. Vol. 138. N 9. P. 2146–2153.
16. Mikhail E., Salemi J. L., Mogos M. F., Hart S. et al. National trends of adnexal surgeries at the time of hysterectomy for benign indication, United States, 1998–2011 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 213. N 5. P. 713.e1–13.
17. Mousa N. A., Casper R. F. Menopausal estrogen deprivation activates steroid sensitive stem cells (3SC) and local estrogen biosynthesis: A model for breast cancer development // *Biosc. Hypoth.* 2009. Vol. 2. N 4. P. 252–256.
18. Newhouse P., Albert K. Estrogen, stress, and depression: a neurocognitive model // *JAMA Psychiatry.* 2015. Vol. 72. N 7. P. 727–729.
19. Robertson C. L., Fidan E., Stanley R. M., Noje C. et al. Progesterone for neuroprotection in pediatric traumatic brain injury // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 16. N 3. P. 236–244.
20. Rubinow D. R., Johnson S. L., Schmidt P. J., Girdler S. et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers // *Depress. Anxiety.* 2015. Vol. 32. N 8. P. 539–549.
21. Segev Y., Rosen B., Lubinski J., Gronwald J. et al. Risk factors for endometrial cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a case control study // *Fam. Cancer.* 2015. Vol. 14. N 3. P. 383–391.
22. Skouby S. O. Menopause weight gain: the influence of TSEC intervention // *Menopause*. 2016. Vol. 23. N 4. P. 357–358.
23. Terauchi M., Honjo H., Mizunuma H., Aso T. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 285. N 6. P. 1647–1656.
24. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // *BMJ.* 2015. Vol. 350: h2135. ■

Библиографическая ссылка:

Тапильская Н. И., Хамошина М. Б., Шестакова И. Г. Персонализированный подход к гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников и в период менопаузального перехода // Доктор.Ру. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 47–51.