

ФГБУ ЭНЦ,
отделение
эндокринной
гинекологии
с группой скрининга
и профилактики
репродуктивных
нарушений

Особенности заместительной гормональной терапии при менопаузальном синдроме у женщин с сахарным диабетом

Д. м. н. О.Р. ГРИГОРЯН, д. м. н., проф. Е.Н. АНДРЕЕВА

Проявления климактерического синдрома у женщин с сахарным диабетом имеют определенные особенности, связанные с нарушением углеводного и липидного обменов. Сахарный диабет не является противопоказанием для назначения заместительной гормональной терапии, что доказано многочисленными исследованиями. Оптимальным средством, обеспечивающим дополнительные терапевтические преимущества при ведении пациенток с сахарным диабетом и артериальной гипертензией в период постменопаузы, является препарат Анжелик (1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона).

Климактерий – это физиологический процесс перехода от репродуктивного периода жизни женщины к старению. Он характеризуется постепенным угасанием функции яичников, снижением уровня эстрогенов, прекращением менструальной и репродуктивной функции. Средний возраст наступления менопаузы для женщин европейского региона, в том числе России, составляет 50–51 год, следовательно, в условиях дефицита эстрогенов женщины живут практически треть своей жизни [1].

В результате исследования Y.T. Van der Schouw и соавт. (1996) установлено, что у женщин с ранней менопаузой (до 50–52 лет) наблюдается высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности

по их причине, что подтверждает предположение о протективном эффекте эстрогенов в отношении снижения риска развития ССЗ [2]. В период постменопаузы частота инфарктов миокарда у женщин повышается в 2–3 раза по сравнению с пременопаузой [3].

По данным ВОЗ, более 1 млрд человек в мире имеют избыточную массу тела или ожирение. В странах Западной Европы ожирением страдают 20–25% женщин [4, 5]. В России избыточный вес выявлен у 54% населения [6]. Ожирение часто сочетается с тяжелыми заболеваниями и патологическими состояниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни пациентов: сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, атеросклерозом, ишеми-

ческой болезнью сердца (ИБС), синдромом апноэ во сне, некоторыми видами злокачественных новообразований, нарушениями репродуктивной функции, заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Наиболее важным аспектом проблемы ожирения является его взаимосвязь с СД 2 типа [7].

Увеличение риска развития СД 2 типа прямо пропорционально индексу массы тела (ИМТ) и выраженности дислипидемии. За последние 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз и составляет 177 млн человек, 90% из них – пациенты с СД 2 типа [8]. К 2020 г. прогнозируется увеличение количества больных СД до 300 млн человек [5].

В течение длительного времени СД 2 типа может не быть диагностирован, поэтому эксперты оценивают его фактическую распространенность в 2–3 раза выше регистрируемой. Отмечено, что женщины старше 45 лет болеют СД в 2 раза чаще мужчин [9]. В 2006 г. распространенность СД у людей пожилого возраста составила 23,8% [10]. В 2011 г. распространенность СД у людей в возрасте 20–79 лет составила 8,31% общей популяции, половина случаев этой патологии была не диагностирована. По прогнозам Международной диабетиче-



ческой федерации (International Diabetic Federation, IDF), к 2030 г. ожидается увеличение доли больных диабетом в данной возрастной группе до 9,9%, а лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – до 7,1%.

Число женщин с избыточной массой тела, у которых в период менопаузы не была проведена диагностика нарушений углеводного обмена, достаточно велико. У таких пациенток, как правило, повышен риск развития гипергликемических состояний, инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Распространенность СД 1 и 2 типов составляет 15,2% у женщин европеоидной расы (из них в 7,8% случаев наблюдается диагностированный СД, в 7,4% – недиагностированный) и 27,8% у женщин афроамериканской расы (из них в 21,6% случаев – диагностированный СД, в 6,2% – недиагностированный) [10].

Скрининг нарушений углеводного обмена должен проводиться, если в анамнезе пациентки выявлена АГ, значение ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$, значения индекса талия/бедра (ИТБ), отражающего перераспределение жира и определяемого как отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), $> 0,8$. К дополнительным факторам риска развития СД, на которые следует обращать внимание при сборе анамнеза, относятся отягощенная наследственность по СД у ближайших родственников, синдром поликистозных яичников (СПЯ) у пациентки.

В условиях дефицита эстрогенов развивается климактерический синдром (КС) – осложнение естественного течения климакса, сопровождающееся комплексом патологических симптомов, которые возникают в зависимости от фазы и длительности этого периода. Наиболее ранними признаками КС у женщин без эндокринопатий являются нейровегетативные расстройства – приливы (ощущение жара, распространяющееся по всему телу, наиболее сильное в области головы и шеи), потли-

вость, нестабильность артериального давления (АД), приступы тахикардии, экстрасистолы, головокружение – и психоэмоциональные нарушения – депрессия, раздражительность, утомляемость, нарушения сна, – которые у 25–30% пациенток сохраняются в течение 5 лет и дольше [11].

Согласно результатам современных исследований, качество жизни женщин, страдающих СД 1 и 2 типов, не снижается с наступлением менопаузы.

Ретроспективный анализ показал, что у женщин с нарушениями углеводного обмена выявляются особенности проявлений КС. У пациенток с СД 1 типа менопауза наступает в возрасте 46–48 лет, то есть раньше, чем в популяции в среднем, однако эти данные не подтверждены результатами рандомизированных исследований.

Одной из основных причин развития раннего истощения фолликулярного аппарата яичников у женщин с СД 1 типа является прямое токсическое действие стойкой гипергликемии на жизнеспособность ооцита и аутоиммунные реакции (образование аутоантител к яичникам и надпочечникам). После односторонней аднексэктомии у женщин с СД 1 типа риск наступления ранней менопаузы повышается в 10 раз по сравнению с сохраненной двусторонней функцией яичников [12, 13].

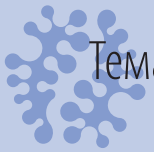
При СД 2 типа возраст наступления менопаузы не отличается от популяционного. Вазомоторные проявления климактерического синдрома у женщин с СД 2 типа незначительны по сравнению с ярко выраженными психоэмоциональными нарушениями [14].

90% женщин с СД в основном жалуются на нарушения со стороны урогенитального тракта: сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареунию, недержание мочи. Это обусловлено снижением уровня эстрогенов после наступления менопаузы, которое приводит к прогрессирующим атрофическим процессам слизистой уретры, влагалища, мочевого пузыря, в связочном аппарате тазового дна,

в периуретральных мышцах. Кроме того, у пациенток с СД на фоне возрастного эстрогенного дефицита причинами возникновения мочеполювых инфекций могут быть длительная глюкозурия и развитие нейропатии с поражением мочевого пузыря [15]. Особое значение в решении проблемы увеличения средней продолжительности жизни женщин и улучшения качества жизни при наступлении менопаузы имеет использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Эстрогенсодержащие препараты начали применять в 40-х гг. прошлого века для коррекции состояний, обусловленных возрастным или хирургическим «выключением» функции яичников, а также аменореей. В начале 1970-х гг. появились сообщения об увеличении частоты гиперпластических процессов в эндометрии вплоть до рака на фоне приема эстрогенов, поэтому было принято решение о создании комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов [16].

В 1980–1990-х гг. ЗГТ начала активно использоваться у здоровых женщин, но пациенткам с СД ее назначали с осторожностью ввиду наличия потенциальных противопоказаний.

Результаты исследований PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention), HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), WHI (Women's Health Initiative), MWS (Million Women Study, так называемое «исследование миллиона женщин») и др., опубликованные в 1999–2002 гг., позволили уточнить показания к ЗГТ и ее базовые принципы: монотерапия эстрогенами у женщин с удаленной маткой, принцип «минимальных эффективных доз», индивидуализация вида и длительности терапии, оценка соотношения «польза – риск». Современная концепция ЗГТ не подразумевает непрерывного проведения гормональной терапии всем женщинам в постменопаузе, однако лишение женщин преимуществ ЗГТ из-за опасения возникновения побочных эф-



фектов не может считаться разумным клиническим подходом. Начиная с июля 2002 г., когда стали известны результаты американского исследования WHI, гинекологи обсуждают проблему увеличения риска возникновения онкологических заболеваний при проведении ЗГТ. Изначально срок проведения исследования WHI планировался до 2005 г., в течение 8 лет. Цель исследования – оценка эффективности длительной комбинированной оральной ЗГТ в непрерывном режиме. В исследование были включены 16 608 женщин с интактной маткой и 10 739 женщин после гистерэктомии в возрасте от 50 до 79 лет. Однако в июле 2002 г., после 5 лет проведения исследования, было принято решение о его досрочном прекращении, так как предварительные результаты показали увеличение риска инвазивного рака молочной железы и заболеваемости ИБС. В средствах массовой информации были опубликованы статистически недостоверные данные, не подкрепленные глубокими научными исследованиями. В течение последующих двух с половиной лет результаты исследования WHI детально анализировались и обсуждались ведущими специалистами и экспертами, что позволило Исполнительному комитету Международной ассоциации по менопаузе (IMS) прийти к заключению, которое было изложено в «Позиции Исполнительного комитета IMS»

Современная концепция ЗГТ не подразумевает непрерывного проведения гормональной терапии всем женщинам в постменопаузе, однако лишение женщин преимуществ ЗГТ из-за опасения возникновения побочных эффектов не может считаться разумным клиническим подходом.

и представлено в современных практических рекомендациях по применению ЗГТ в период перименопаузы и постменопаузы (Экспертная Рабочая группа Международного общества по менопаузе, 2004 г. (Люцерн, Швейцария)) [10].

Оптимальными сроками назначения ЗГТ являются пременопауза и ранняя постменопауза (в течение первых 5 лет с момента последней менструации), когда частота возникновения патологических симптомов и выраженность жалоб пациенток максимальны и не упущено время эффективного профилактического действия ЗГТ, так называемое «окно возможностей». Начало гормональной терапии в период пременопаузы обеспечивает профилактику таких серьезных осложнений, как низкоэнергетические переломы и заболевания сердечно-сосудистой системы [1].

В настоящее время общепризнано, что СД не является противопоказанием к проведению ЗГТ, а общие рекомендации по ее использованию у данной категории пациенток не отличаются от таковых для здоровых женщин того же возраста.

По данным Программы медицинского обслуживания Северной Калифорнии (Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California), у женщин с СД 2 типа, использующих ЗГТ в менопаузе, более низкий уровень гликированного гемоглобина, чем у женщин той же возрастной группы без нарушения углеводного обмена, независимо от возраста, этнической принадлежности, массы тела, характера сахароснижающей терапии, длительности СД [17]. Результаты других исследований свидетельствуют, что на фоне ЗГТ у пациенток отмечалось уменьшение массы тела, улучшение показателей липидограммы крови и снижение уровня гликированного гемоглобина [18–21]. Снижение уровня HbA1c подразумевает уменьшение риска развития как микро-, так и макрососудистых осложнений СД. Предположительно, благоприятное

действие E_2 происходит за счет улучшения чувствительности тканей к инсулину и супрессии глюконеогенеза печенью [22].

Учитывая неоднократно продемонстрированные в исследованиях разносторонние положительные эффекты ЗГТ в климактерии, Американская коллегия врачей (ACP – American College of Physicians) рекомендовала назначать этот вид лечения всем женщинам при отсутствии у них противопоказаний, особенно женщинам с повышенным риском развития ИБС, в том числе с СД 2 типа и ожирением.

Повышенный риск возникновения ИБС при СД связан как с наличием основного заболевания, так и с более частой встречаемостью факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы при данной патологии. У 50–80% женщин с СД 2 типа наблюдается ожирение, которое является независимым фактором риска развития ИБС.

К вероятным причинам ускоренного развития атеросклероза у больных СД относятся количественные и качественные изменения липидного спектра крови. Выраженность диабетической дислипидемии (главным образом гипертриглицеридемии) у женщин с СД 2 типа связана с наличием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [23–25]. Следует учитывать, что каждые 10 кг избыточного веса увеличивают систолическое АД на 3,0 мм рт. ст., а диастолическое – на 2,3 мм рт. ст. [26].

В консенсусах европейских и российских кардиологов и гинекологов (2007–2008) на основании данных Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) и наблюдательного «Исследования здоровья медсестер» (NHS – Nurses Health Study) сообщается, что у пациенток с СД риск развития ССЗ в период перименопаузы и постменопаузы возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [20, 27–30]. Благоприятные эффекты ЗГТ на показатели липидного обмена, выявленные



у здоровых женщин, были продемонстрированы и у больных СД 2 типа. Применение ЗГТ у женщин с СД 2 типа в период постменопаузы приводило к уменьшению уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и росту уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [31]. Однако увеличение ХС ЛПВП, происходящее на фоне ЗГТ у данной категории больных, было менее выражено, чем у их здоровых сверстниц [32]. Проведение ЗГТ в пероральном режиме может сопровождаться увеличением уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. У женщин с СД 2 типа и ожирением выявляется более частая встречаемость гипертриглицеридемии до назначения патогенетической терапии половыми стероидными гормонами [33].

СД 2 типа сопровождается неблагоприятными изменениями системы гемостаза, что проявляется повышением адгезии и агрегации тромбоцитов, увеличением содержания фибриногена, факторов V, VII и VIII в плазме, дисбалансом комплекса «тромбин – анти-тромбин», увеличением концентрации ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, что способствует тромбообразованию. Однако существуют немногочисленные данные о влиянии ЗГТ на систему гемостаза у женщин с СД 2 типа, свидетельствующие об улучшении показателей фибринолиза на фоне ее применения [34]. Подбор компонентов для ЗГТ у женщин с СД 2 типа и ожирением с целью нивелирования неблагоприятных биологических эффектов половых стероидов на липидный спектр крови, систему гемокоагуляции/фибринолиза и достижения положительных результатов должен быть индивидуальным.

Биологически доступный эстроген оказывает кардиопротективный эффект через углеводный, липидный обмены, систему гемостаза как посредством снижения риска ССЗ, так и улучшения

функционирования эндотелия сосудов за счет активации синтеза оксида азота и простагличина, что способствует уменьшению резистентности сосудистой стенки. Способность абсорбировать половые стероиды различна у каждой пациентки и зависит от распределения эстрогеновых рецепторов и от их аффинности к экзогенному эстрадиолу при участии эндотелия сосудов. Согласно современным данным, эстрогены могут оказывать прямое влияние на накопление гликогена в печени, уменьшать секрецию глюкагона и усиливать чувствительность мышц к поглощению глюкозы, нивелируя проявления инсулинорезистентности. При трансдермальном пути введения эстрогенов без первичного прохождения через печень отрицательных изменений углеводного обмена и увеличения массы тела не происходит [8]. В отличие от пероральных форм, терапевтические дозы трансдермальных эстрогенов не приводят к увеличению уровня эстрогена, триглицеридов, ангиотензина и к снижению уровня антитромбина III [35].

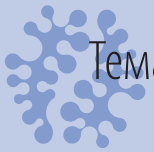
Влияние ЗГТ на углеводный и липидный обмен зависит не только от дозы и химической формулы эстрогена, но и от способа его введения и наличия или отсутствия в режиме ЗГТ прогестагенового компонента.

На сегодняшний день для женщин с интактной маткой с целью ЗГТ в пери- и постменопаузе является обязательным назначение гестагена для предотвращения развития гиперпластического процесса эндометрия. Оптимальный режим ЗГТ для женщин в постменопаузе – непрерывное назначение гестагенов, что приводит к атрофии эндометрия и отсутствию нежелательных кровотечений отмены. При этом для снижения частоты гиперплазии эндометрия продолжительность приема гестагенов более важна, чем их суточная доза. Низкие дозы и циклический прием гестагенов позволяют уменьшить их негативное влияние на показатели липидного спектра крови [18].

В настоящее время общепризнано, что СД не является противопоказанием к проведению ЗГТ, а общие рекомендации по ее использованию у данной категории пациенток не отличаются от таковых для здоровых женщин того же возраста.

Известно, что прогестерон связывается с цитолитическими рецепторами бета-клеток поджелудочной железы. Прогестерон и гестагены могут способствовать возникновению инсулинорезистентности в периферических тканях за счет уменьшения поглощения глюкозы скелетной мускулатурой и захвата глюкозы липидами [36]. Микронизированный натуральный прогестерон не взаимодействует с эстрогеном и может использоваться как перорально, так и парентерально. У женщин в период постменопаузы микронизированный прогестерон в оптимальных дозах не влияет на уровень ХС ЛПВП, метаболизм глюкозы и не нивелирует благоприятное влияние эстрогенов на артериальную стенку [14, 36].

Медроксипрогестерона ацетат (МПА) и левоноргестрел в пероральной форме приводят к снижению толерантности к глюкозе, и поэтому у женщин с ожирением и/или с СД 2 типа, находящихся на пероральной сахароснижающей терапии, эти препараты к использованию запрещены [37]. Норэтистерона ацетат нейтрален по отношению к углеводному обмену и может использоваться у данной категории больных в краткосрочном режиме (не более 12 месяцев) ввиду того, что при более длительном применении будут проявляться его неблагоприятные андрогенные эффекты. Биологические эффекты указанных прогестагенов значительно отличаются от микронизирован-



ного прогестерона, что особенно показательно при сравнении МПА и микронизированного натурального прогестерона (МПА нивелирует положительное влияние ЗГТ на липидный спектр крови и ухудшает периферическую функцию инсулина) [18]. В 2005 г. в исследовании С.К. Sites и соавт. было показано обратимое появление инсулинорезистентности во время проведения ЗГТ в течение 2 лет у 26 женщин, получавших ЗГТ (конъюгированные эстрогены в сочетании с МПА) [38]. В исследование были включены 66 женщин в постменопаузе в возрасте $51,6 \pm 3,9$ лет с ИМТ $24,9 \pm 3,2$ кг/м². В течение 2 лет исследования одна группа получала 0,625 мг конъюгированных эстрогенов и 2,5 мг МПА, вторая группа получала плацебо. Через 6 месяцев терапии в группе ЗГТ у 17% пациенток было отмечено появление инсулинорезистентности, однако по окончании лечения чувствительность тканей к инсулину у всех женщин вернулась к исходному уровню.

При выборе препаратов для ЗГТ у женщин с СД предпочтительно использовать микронизированный прогестерон, ретропрогестерон – дидрогестерон, норэтистерона ацетат и дроспиренон – гестаген четвертого поколения.

Дидрогестерон (ретропрогестерон) по химической структуре и фармакологическому действию является аналогом натурального прогестерона, но в отличие от него обладает предсказуемой биоактивностью после приема внутрь. Для дидрогестерона характерна исключительно прогестагенная активность, он лишен анаболических и андрогенных эффектов, а также глюкокортикоидных свойств. Следовательно, дидрогестерон не устраняет протективного

действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, что имеет определенные преимущества при назначении этого препарата женщинам с СД и ожирением без гипертриглицеридемии.

Новое, четвертое поколение гестагенов представлено дроспиреноном – особым гестагеном, обладающим прогестероновым, антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом, положительно влияющим на липидный спектр крови, снижающим АД и не влияющим на углеводный обмен [10, 39, 40]. В исследовании R.A. Preston и соавт. (2005) показано, что применение дроспиренонсодержащего препарата Анжелик для ЗГТ у женщин с СД 2 типа в постменопаузе приводит к значимому снижению артериального давления. В другом исследовании R.A. Preston и соавт. (2007) показано, что 2 мг дроспиренона в комбинации с 17-бета-эстрадиолом достоверно снижают как систолическое, так и диастолическое АД (исследование проводилось в группе женщин в постменопаузе с подтвержденным диагнозом артериальной гипертензии I степени без эндокринопатий) [41]. Следует подчеркнуть, что Анжелик не является препаратом для лечения артериальной гипертензии, и у женщин с данной патологией препарат должен назначаться с осторожностью в сочетании с традиционными гипотензивными препаратами [42]. В исследовании О.Р. Григорян и соавт. (2007) было показано, что препарат Анжелик является оптимальным средством, обеспечивающим дополнительные терапевтические преимущества при ведении женщин с СД и АГ в период постменопаузы [43]. Результаты одного из крупных рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о позитивном влиянии препарата, содержащего 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона (Анжелик), на коррекцию массы тела и липидный профиль. В частности, наблюдалось небольшое, но статистичес-

ки значимое снижение массы тела (в среднем на 1,7 кг), а также снижение ОХС и ХС ЛПВП через 13 циклов применения препарата Анжелик [39].

Таким образом, при выборе препаратов для ЗГТ у женщин с СД предпочтительно использовать микронизированный прогестерон, ретропрогестерон – дидрогестерон, норэтистерона ацетат и дроспиренон – гестаген четвертого поколения. При назначении ЗГТ необходимо учитывать следующее:

- наименьшая необходимая доза эстрогена должна быть сбалансирована пропорциональной дозой гестагена;
- выбранная доза эстрогена должна учитывать все факторы, необходимые для сохранения здоровья женщины;
- для женщин с ожирением и/или нарушениями углеводного обмена предпочтение отдается нейтральным гестагенам;
- для женщин с АГ необходимо рассматривать возможность назначения препарата, содержащего гестаген, обладающего антиминералокортикоидной активностью (дроспиренон);
- для контроля приемлемости и вариабельности абсорбции, связывания половых стероидов необходимо регулярно оценивать уровни эстрадиола (E_2) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Приведенные рекомендации в первую очередь относятся к пациенткам с ожирением и/или с гипертриглицеридемией. Длительность лечения и дозы эстрогенового и прогестагенового компонентов должны подбираться индивидуально.

Пациенткам с ИМТ более 40 кг/м² ЗГТ не проводится до тех пор, пока масса тела не будет снижена на 10% от исходной.

Больным СД с сочетанной гинекологической патологией (миома матки, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) ЗГТ назначают с учетом тех же рекомендаций, что и здоровым женщинам того же возраста. ☞