



Роль РААС в патогенезе некоторых гинекологических заболеваний и их коррекция

А.В. Старовер; Н.А. Годлевская, к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Ренин-ангиотензиновая или ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — это сложная гормональная система человека, регулирующая артериальное давление (АД), объем крови в организме, электролитный и водный баланс, равновесие в которой обеспечивают сложные компенсаторные механизмы.

Главным механизмом активации РААС считается повышение синтеза ренина в результате изменения электролитного обмена и давления в юкстагломерулярном аппарате почек. Ренин — это фермент, который способствует образованию ангиотензина II и альдостерона в организме (рис. 1).

На активность РААС могут влиять эстрогены и прогестерон. Эстрогены способствуют повышению синтеза ангиотензиногена в печени, что влечет за собой повышение уровня ренина, ангиотензина II и альдостерона (схема 1). Вследствие избытка альдостерона происходит задержка ионов натрия и воды, увеличение объема циркулирующей крови, повышается АД. Ангиотензин II является сильным вазоконстриктором (суживает

артериолы микроциркуляторного русла [МЦР]), что приводит к повышению АД. Прогестерон — антагонист альдостерона. Недостаток прогестерона может привести к вторичному повышению концентрации альдостерона. Вследствие повышения уровня альдостерона и ангиотензина II появляются симптомы, связанные с задержкой жидкости в организме (масталгия, мастодиния и т.д.), а также повышается АД. Таким образом, причинами повышения уровня альдостерона могут служить рост уровня эстрогенов, уменьшение количества прогестерона, циклические колебания уровней гормонов.

Изменения в РААС играют значительную роль в этиопатогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и некоторых гинекологических патологий. Первичный гиперальдостеронизм — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона, который проявляется низкорениновой артериальной гипертензией в сочетании с гипокалиемией. Наиболее частой причиной его развития является

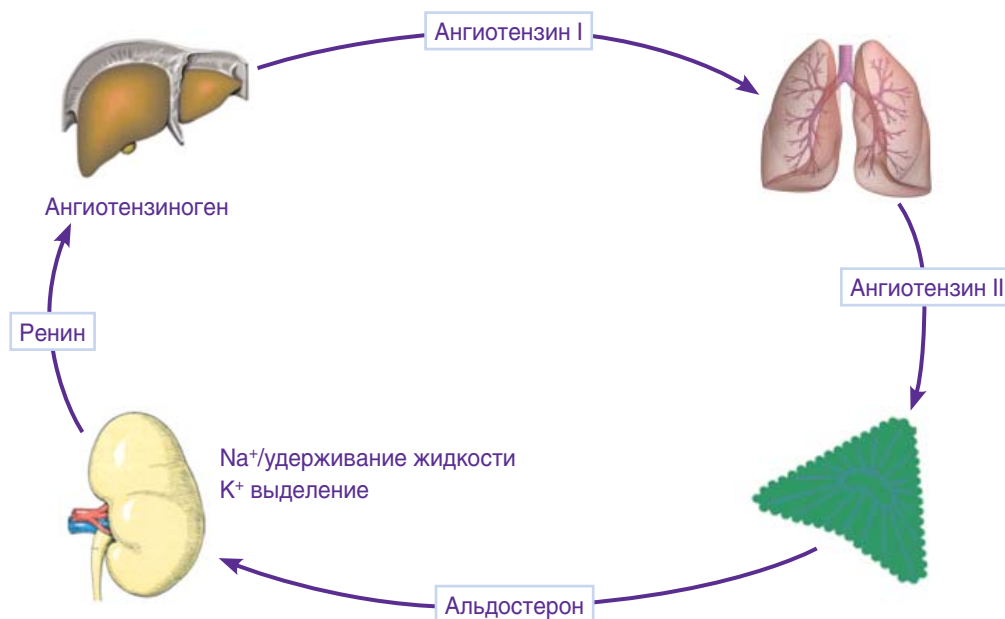
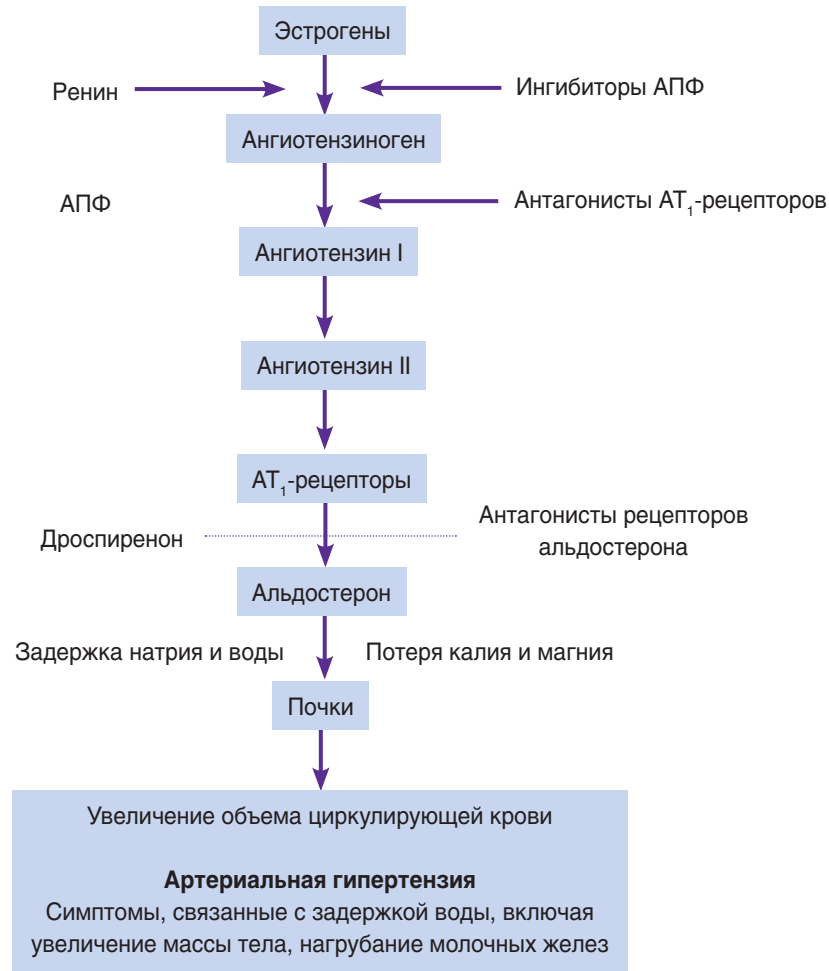


Рисунок 1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система



Схема 1. Влияние эстрогенов на РААС



альдостеронпродуцирующая опухоль надпочечника (синдром Конна). Повышение уровня ангиотензиногена в крови может происходить во время беременности, при синдроме Кушинга, предменструальном и климактерическом синдромах.

Одним из распространенных гинекологических заболеваний является предменструальный синдром (ПМС). ПМС – это многофакторное заболевание. Существует множество теорий возникновения этого заболевания, и гормональная теория не является сейчас основной. Нарушения в РААС объединяют все теории развития ПМС. Изменения в РААС объясняют основные симптомы ПМС: цефалгические, нейропсихические (раздражительность, депрессия, слабость, агрессивность, головная боль и т.д.) и классические, которые непосредственно связаны с «отечной формой» (мастодиния, метеоризм, ощущение увеличения веса тела). Причиной появления цефалгических и нейропсихических симптомов могут быть внепочечные пути активации РААС, приводящие к локальному повышению ангиотензина II в тканях мозга. Из ангиотензина II в мозге и почках могут образовываться ангиотензин III и IV, которые ответственны за повышение давления в сосудах мозга. Все эти механизмы сложны и пока что мало изучены.

Повышение уровней альдостерона и ангиотензина на протяжении длительного периода времени – неблагоприятные факторы в прогнозе гинекологических заболеваний. **Нелеченый ПМС со временем может перерасти в тяжелый климактерический синдром и способствовать возникновению патологий ССС. Это прежде всего связано с негативным воздействием альдостерона на сосуды МЦР, ССС, головного мозга. Установлено, что альдостерон является одним из основных факторов прогрессирования недостаточности кровообращения и предиктором неблагоприятного прогноза жизни пациентов.** При воздействии на сосуды, особенно на МЦР, альдостерон вызывает эндотелиальную дисфункцию, что является причиной ремоделирования сосудов и прогрессирования атеросклероза. При воздействии на миокард альдостерон стимулирует синтез коллагена, что приводит к фиброзу миокарда, патологическому ремоделированию сердца, прогрессированию хронической сердечной недостаточности. Нарушения водно-электролитного обмена при альдостеронизме заключаются в потере организмом калия и магния, что обуславливает возникновение нарушений сердечного ритма, а также задержку натрия и воды. Все эти факторы приводят к ухудшению качества жизни женщин и повышению риска смерти пациентов.



Именно поэтому своевременно начатое лечение ПМС является профилактикой некоторых заболеваний в будущем. Антагонистами альдостерона являются производные спиролактона – дроспиренон и спиронолактон. Отличия в химических формулах определяют их отношение к разным фармакологическим группам (рис. 2).

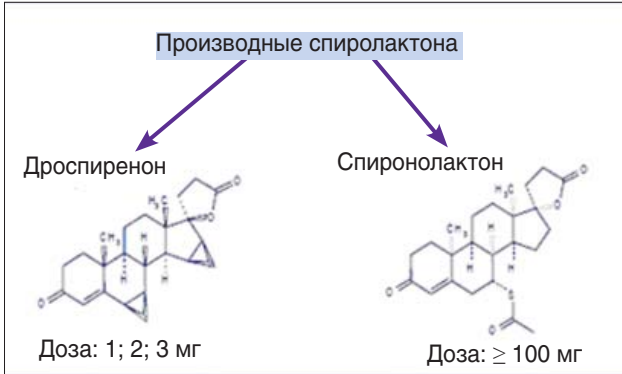


Рис. 2. Производные спиролактона

Спиронолактон (верошпирон) – это калий-сберегающий диуретик. Дроспиренон является единственным прогестином с выраженным антиминералокортикоидным эффектом, который препятствует эстрогенстимулированной активности РААС (схема 2). **Эффекты дроспиренона наиболее близки к эффектам натурального прогестерона.**

Дроспиренон, если не блокирует полностью, то по крайней мере ослабляет влияние альдостерона (рис. 3), а значит способствует повышению экскреции натрия и воды, что может привести к уменьшению массы тела за счет выведения избытка жидкости, накопившейся в результате влияния эстрогенов, и снижению АД.

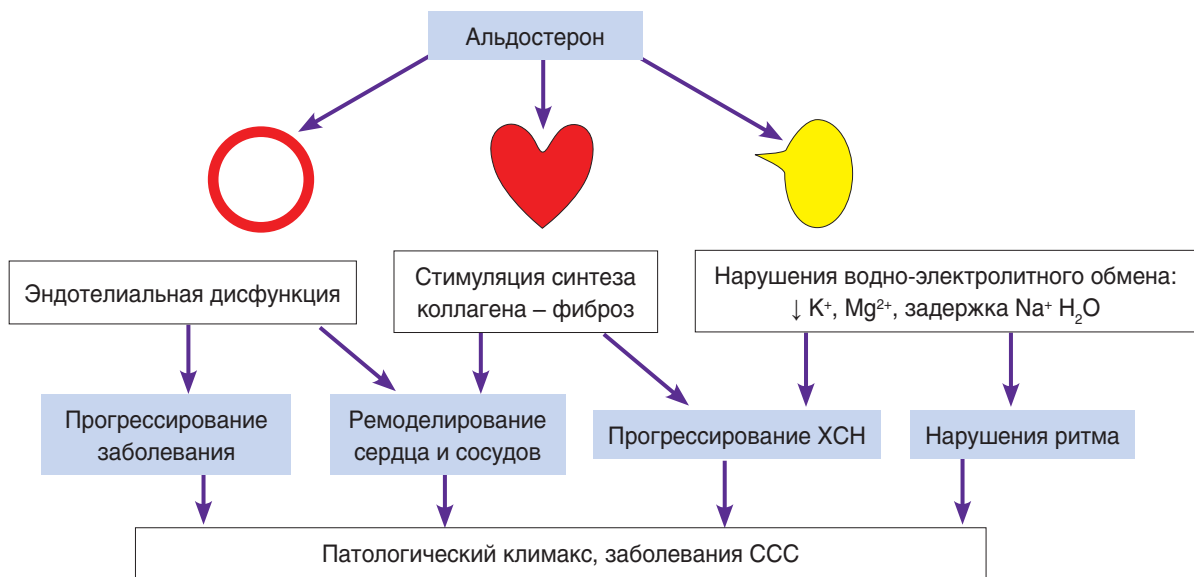
Согласно данным доказательной медицины, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с дроспиреноном показаны пациенткам с ПМС и

предменструальной дисфорией. Применение таких препаратов способствует уменьшению симптомов ПМС, повышению социальной активности и работоспособности. В некоторых исследованиях показано, что КОК с дроспиреноном эффективнее, чем КОК с левоноргестрелом в купировании симптомов ПМС (отношение шансов 0,31; 95% доверительный интервал: 0,14-0,69) (Lopez L.M., Karstein A.A., Helmerhorse F.M., 2009).

Влияние КОК с дроспиреноном на массу тела и АД изучали в ряде исследований (Oelkers W.K., Berger V.J, 1991; Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Пономарева Т.А., 2010), при этом препаратом сравнения был оральная контрацептив (30 мг этинилэстрадиола и 150 мг левоноргестрела), не содержащий антиминералокортикоидный прогестаген.

Массу тела и АД измеряли и регистрировали на протяжении шести циклов. Прием 30 мг этинилэстрадиола и 150 мг левоноргестрела привели к незначительному повышению массы тела и АД, и эти симптомы не исчезли во время контрольного цикла после исследования. Прием препарата, содержащего комбинацию 30 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона привел к уменьшению массы примерно на 0,7 кг и незначительному снижению АД. Дроспиренон оказался активнее спиронолактона в восемь раз, и в КОК содержится небольшая его доза – 3 мг, что биоэквивалентно 25 мг спиронолактона. Эта доза является оптимальной и не оказывает влияния на электролитный обмен (Oelkers W., Berger V., Bolik A. et al., 1991). Умеренный диуретический эффект без изменения электролитного баланса проявляется при задержке жидкости в организме, как правило, вызванной избытком эстрогенов. Стимуляция активности ренина и альдостерона в плазме крови этинилэстрадиолом и дроспиреноном сходна с эффектом, который

Схема 2. Роль альдостерона в прогрессировании заболеваний



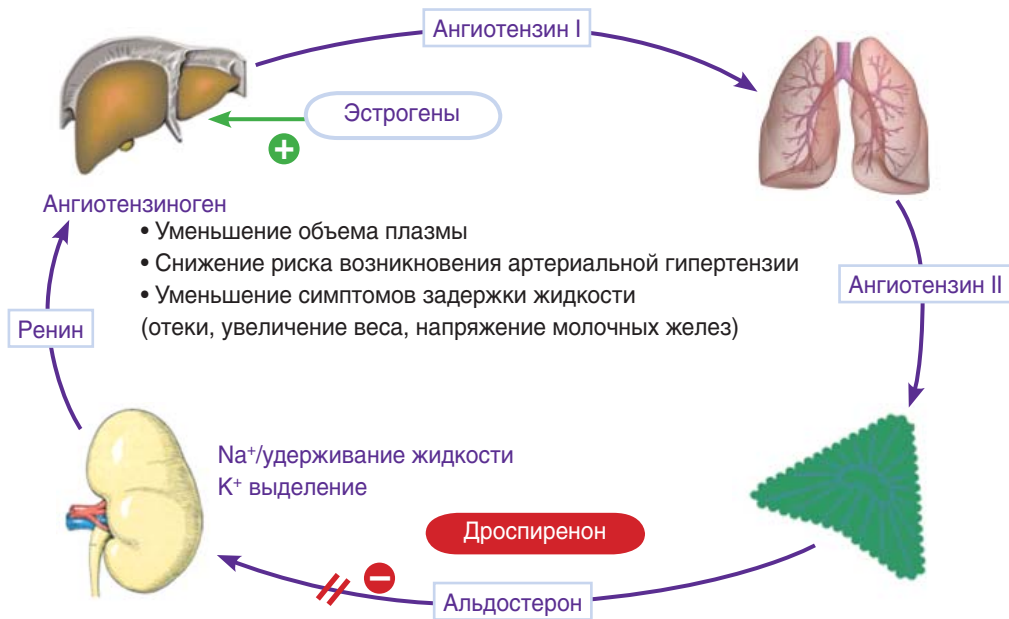


Рис. 3. Антиминералокортикоидный эффект дроспиренона

дает диета с умеренно низким содержанием поваренной соли, что наглядно показывает его контррегулирующее воздействие в поддержании электролитного баланса. При проведении двух крупных исследований безопасности дроспиренона в отношении ССС – The European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives (EURAS on OC) и INGENIX – было установлено, что КОК с дроспиреноном более безопасны в сравнении с другими контрацептивами этой группы. Это не значит, что КОК с дроспиреноном необходимо назначать женщинам с высоким риском патологий ССС, с артериальной гипертензией, с сосудистыми изменениями. В описанных клинических ситуациях критерии приемственности остаются такими же, как и для других КОК, – 3-4. Избирательное назначение дроспиренона только лишь женщинам с высоким риском возникновения патологий ССС несколько лет спустя может привести к неверным эпидемиологическим заключениям (как это уже произошло с прогестинами 3-го поколения). В данный момент влияние дроспиренона на сосуды необходимо рассматривать в качестве потенциального дополнительного благоприятного эффекта, который требует дальнейшего изучения.

Доказанным благоприятным эффектом КОК с дроспиреноном является его антиминералокортикоидное действие (лечение классического ПМС и ПМС с дисфорическими нарушениями; стабилизация веса за счет выведения избытка жидкости) и антиандрогенный эффект (лечение гиперандрогенных состояний, особенно в сочетании с ПМС). Поэтому еще раз хочется подчеркнуть тот факт, что использование КОК с дроспиреноном не является методом контрацепции для женщин с высоким риском патологий ССС, а также с ожирением

и высоким риском гиперкалиемии! Для таких женщин оптимальными методами контрацепции могут быть чисто прогестиновые препараты без эстрогенов (Лактинет), ВМС, барьерные методы. Применение КОК с дроспиреноном подходит женщинам, у которых активация РААС происходит за счет повышения уровня эстрогенов и/или нарушения соотношения между эстрогенами/прогестероном, что проявляется такими симптомами, как:

- задержка жидкости в период после адаптации при приеме других КОК;
- задержка жидкости в результате избытка эндогенных эстрогенов (проявляющееся как нагрубание молочных желез, увеличение веса и др.);
- ПМС и такие его проявления, как дисфорические нарушения;
- увеличение веса как симптом ПМС (не за счет ожирения, а за счет задержки жидкости);
- гиперандрогения среднетяжелой и тяжелой степени.

Изучение влияния дроспиренона является значительным шагом вперед в поиске новых средств для поддержания и улучшения здоровья женщин. Терапия с использованием дроспиренона не только обеспечивает надежный контрацептивный эффект и хорошую переносимость, но также обладает значительным числом дополнительных преимуществ в сравнении с другими прогестинами (за счет их антиминералокортикоидного действия). Устранение симптомов ПМС – это не только улучшение качества жизни женщин репродуктивного возраста, но и, возможно, профилактика тяжелых форм климактерического синдрома в будущем.

В этом году дроспиренон стал доступнее для большего количества женщин, не имеющих противопоказаний к приему КОК. На фармацевтическом



Назначение КОК: критерии ВОЗ

- *Категория 1* – состояние, при котором нет ограничений для использования метода контрацепции.
- *Категория 2* – состояние, при котором метод в принципе может быть использован, однако следует подумать о применении другого. В некоторых случаях может понадобиться внимательное наблюдение консультанта. Обычно польза от применения метода превышает теоретический или доказанный риск.
- *Категория 3* – состояние, при котором метод обычно не рекомендуется, так как теоретический или доказанный риск часто превышает пользу. Однако может быть рассмотрен как метод выбора и использован лишь тогда, когда другие методы недоступны или неприемлемы. Требуется внимательное наблюдение консультанта.
- *Категория 4* – состояние, при котором метод не должен применяться, поскольку создает недопустимый риск для здоровья.

рынке Украины появился новый КОК с дроспиреноном – Мидиана. Мидиана содержит 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Более подробная информация о препарате содержится в инструкции производителя к медицинскому использованию. Применение Мидианы позволяет достичь у пациенток не только контрацептивного, но и косметического эффекта за счет антиандрогенного действия, а также хорошего контроля менструального цикла и массы тела.

Мидиана – это контрацептив, характеризующийся традиционным гармоничным режимом приема (21 + 7), который приближен к природным биоритмам женщины (лунному циклу в 28 дней) или напоминает по продолжительности 28-дневный естественный менструальный цикл. Семидневный перерыв в приеме КОК способствует сохранению репродуктивного здоровья (Юзько А.М., Жук С.И.), а в будущем при отмене КОК – быстрому восстановлению фертильности за счет гипоталамо-гипофизарно-яичникового ответа (ребаунд-эффекта). По мнению ряда авторов, режим 21 + 7 обуславливает меньшее

количество межменструальных кровотечений (Kauninitz A.M., Burkman R.T.). Поэтому с целью контрацепции в данном режиме применяется Мидиана, что является важным ее преимуществом. В других режимах приема с целью контрацепции Мидиана не используется (Сергиенко М.Ю., Мельник Ю.Н. 2011). Кроме того, именно при приеме препаратов КОК в режиме 21 + 7 были доказаны онкопротективные эффекты гормональных контрацептивов.

Пролонгированные режимы применения КОК представляют интерес в тех ситуациях, когда необходимо достичь лечебного эффекта, например при гиперандрогенных состояниях среднетяжелой и тяжелой степени, либо при ПМС. Форма выпуска препаратов 21 + 7 в таких случаях позволяет назначать КОК для лечения на определенный длительный срок в режимах 63 + 7 (использование непрерывно трех упаковок по 21 таблетке с 7-дневным последующим перерывом), 84 + 7 (непрерывно четыре упаковки и перерыв на 7 дней) и т.д. В дальнейшем при необходимости можно переходить на контрацептивный режим 21 + 7 с более низкой гормональной нагрузкой и применять его настолько длительно, насколько это необходимо (Жук С.И., 2009).

Использование препарата Мидиана можно рекомендовать женщинам при таких состояниях, как:

- задержка жидкости в период после адаптации при приеме других КОК;
- задержка жидкости в результате избытка эндогенных эстрогенов (проявляющаяся, как нагрубание молочных желез, увеличение веса и др.);
- гиперандрогения среднетяжелой и тяжелой степени;
- ПМС и такие его проявления, как дисфорические нарушения.

Противопоказания к применению препарата Мидиана аналогичны таковым при использовании других КОК.

Мидиану от других КОК (Линдинет, Новинет, Регулон) отличает то, что этот контрацептив содержит дроспиренон с антиминералокортикоидным эффектом. Таким образом, при использовании дроспиренона в составе препаратов с целью контрацепции наряду с надежным контрацептивным эффектом наблюдается положительное воздействие на массу тела (за счет выведения избытка жидкости, вызванной эстрогенами), АД. Кроме того, достигается устранение симптомов ПМС, что крайне важно для клинической практики и профилактики ряда патологических состояний в будущем (Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Пономарева Т.А., 2010).

□