

© И. Е. Зазерская, Л. В. Кузнецова

Кафедра акушерства и гинекологии
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
Санкт-Петербург

ОБОСНОВАННОСТЬ И ОТНОСИТЕЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОЗДНИХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

УДК: 618.173-06-085.357.06

■ Менопауза является четко определяемым биологическим понятием, характеризуется последней менструацией и стойкой гипозстрогенемией, являющейся предвестником ряда потенциальных проблем, которые могут повлиять не только на качество, но и на продолжительность жизни. Многие современные женщины, желая сохранить качество жизни на протяжении всего периода, осознают необходимость своевременного изменения образа жизни и использования ряда профилактических мер, в том числе и медикаментозных, для заблаговременного предупреждения развития ряда заболеваний старшего возраста. В ходе исследований последних лет продемонстрировано, что вероятность развития в последующем некоторых нарушений, например остеопороза или атеросклероза генетически детерминирована, поэтому многие пациентки после наступления менопаузы уже имеют латентные признаки заболеваний и назначение гормональной заместительной терапии (ЗГТ) для них будет являться вторичной профилактикой.

В последние 25 лет препараты ЗГТ стали широко использовать в клинической практике на долговременной основе при ряде хронических заболеваний (заболеваниях сердечно-сосудистой системы, остеопорозе, деменции) с лечебной и профилактической целью. В работе проведен анализ РКИ с июля 2004 года по июль 2009 года с критической их оценкой в электронных базах данных Med Line и Cochrane Library. Показано, что ЗГТ достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани в постменопаузальном периоде и предотвращает потери костной массы как у здоровых женщин, сохраняя МПК, так и при остеопении, повышая плотность костной ткани (уровень доказательности А). Длительное применение ЗГТ снижает риск переломов различной локализации (А). ЗГТ обладает защитным действием на сердечно-сосудистую систему при начале ее применения в перименопаузальном периоде (А), для женщин в постменопаузе, уже имеющих заболевания этой сферы протективный эффект ЗГТ не сохраняется (А). ЗГТ обладает положительным эффектом на сохранение когнитивных функций при длительном ее применении, начиная с 65 лет (В). Длительный прием ЗГТ, начатый в пери- и раннем постменопаузальном периодах жизни, не влияет на смертность от ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, рака молочной железы и других злокачественных новообразований (А).

■ **Ключевые слова:** ЗГТ; постменопауза; остеопороз; переломы; сердечно-сосудистые заболевания; деменция; тромбозы; рак молочной железы.

В жизни женщины каждый период характеризуется определенными особенностями, связанными как с состоянием ее репродуктивной функции, так и здоровья в целом. Эта общеизвестная истина приобретает в настоящее время особую важность в связи с тем, что большинство женщин живет после наступления менопаузы в течение 20–30 лет. Менопауза является четко определяемым биологическим понятием, характеризуется последней менструацией и стойкой гипозстрогенемией, являющейся предвестником ряда потенциальных проблем, которые могут повлиять не только на качество, но и на продолжительность жизни. Многие современные женщины, желая сохранить качество жизни на протяжении всего периода, осознают необходимость своевременного изменения образа жизни и использования ряда профилактических мер, в том числе и медикаментозных, для заблаговременного предупреждения развития ряда заболеваний старшего возраста. В ходе исследований последних лет продемонстрировано, что вероятность развития в последующем некоторых нарушений, например остеопороза или атеросклероза, генетически детерминирована, поэтому многие пациентки после наступления менопаузы уже имеют латентные признаки заболеваний и назначение

гормональной заместительной терапии (ЗГТ) для них будет являться вторичной профилактикой.

В последние 25 лет препараты ЗГТ стали широко использовать в клинической практике на долговременной основе при ряде хронических заболеваний (заболеваниях сердечно-сосудистой системы, остеопорозе, деменции) с лечебной и профилактической целью. Публикации результатов обсервационных наблюдений свидетельствовали о наличии защитного эффекта ЗГТ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, что и послужило основой для проведения РКИ у женщин в постменопаузе, анализ которых мы и произвели в данной работе.

Нарушение функции костей и суставов — главная причина инвалидизации пожилых женщин. Остеопороз — это заболевание скелета, для которого характерно уменьшение количества костной массы и нарушение ее качества, которые происходят длительное время бессимптомно и проявляются компрессионными переломами с последующей деформацией позвоночника и переломами других костей. Последствиями изменений, происходящих в костной ткани, являются хроническая боль, мышечная слабость, уменьшение роста, кифоз грудной клетки и ограничение подвижности.

На протяжении постменопаузального периода на фоне дефицита половых гормонов костный обмен возрастает на 20–30%, а потеря минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в первые 5–10 лет после менопаузы составляет более 1% костной массы ежегодно, достигая у некоторых женщин 2–5% в год [73]. Дефицит эстрогенов считается основным фактором риска остеопороза, с точки зрения эпидемиологии это наиболее часто встречающийся фактор риска [33]. Впервые в 1940–1941 гг. эндокринолог F. Albright из Чикаго предложил применять эстрогены с целью профилактики и лечения остеопороза при эстрогендефицитных состояниях. В дальнейшем круг показаний для ЗГТ расширялся, дозы и типы гормональных препаратов совершенствовались. С тех пор выполнено большое количество исследований, подтверждающих эффективность ЗГТ для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, для увеличения мышечной силы и профилактики падений, что можно также объяснить положительным влиянием ЗГТ на зрение и когнитивные функции.

ЗГТ помогает восстановить костный обмен до уровня пременопаузального, а также предотвратить потерю костной плотности во всех областях скелета независимо от возраста и длительности терапии [32]. Применение ЗГТ не только предотвращает потери костной массы, но и увеличивает минеральную плотность кости у 95% женщин в постменопаузе [69]. При этом положительное влияние эстрогенов на костную плотность сохраняется еще многие годы после менопаузы, что выражается в увеличении костной плотности в среднем на 5–10% через 1–3 года гормонотерапии [49].

Влияние ЗГТ на минеральную плотность кости

При анализе данных рандомизированных исследований внимание на себя обращает тот факт, что ни один из авторов не указывает на снижение или отсутствие изменений в динамике МПКТ на фоне ЗГТ. Во всех работах отмечен прирост костной массы в поясничном отделе позвоночника от 2 до 6% за 12 месяцев, даже при применении низких доз. В приведенных рецензированных рандомизированных исследованиях отчетливо заметен более слабый эффект ЗГТ на область бедра. Литературные данные демонстрируют стойкое увеличение МПКТ в области бедра при применении эстрогенов, но максимальные цифры не превышают 3% прибавки в год. Интересно, что эффект ЗГТ выше у женщин с более низкой исходной МПКТ (особенно в зоне бедра) и у тех, кто имеет дополнительный фактор риска развития остеопороза, например, длительно курит [64, 69, 74].

В мета-анализе Wells (57 РКИ, сравнение влияния ЗГТ и плацебо у женщин в постменопаузе) отмечено достоверное повышение МПКТ во всех областях скелета. В исследованиях длительностью около 2 лет средние показатели МПКТ увеличились на 6,8% в поясничном отделе позвоночника и на 4,1% в шейке бедра [54, 57]. В PEPI trial на фоне приема конъюгированных экин-эстрогенов 0,625 мг/сут в виде монотерапии или сочетании с медроксипрогестерона ацетатом или микронизированным прогестероном в течение 3 лет показано значительное увеличение МПКТ на 3,5–5,0% в поясничном отделе позвоночника и 1,7% в бедре в сравнении с потерей 2% в группе плацебо [78]. На фоне комбинированной терапии конъюгированными эстрогенами и медроксипрогестерона ацетатом (СЕЕ+МРА) в исследовании WHI также отмечена положительная динамика МПКТ — 4,5 и 3,7% соответственно [25]. В рекомендациях ISCI есть ссылка на одно исследование, где было продемонстрировано прогрессивное увеличение МПКТ на фоне 10-летнего приема комбинированной терапии в постменопаузе, составившее в итоге 13% по сравнению с исходными показателями [48].

Хорошо известно, что ЗГТ эффективна в профилактике остеопороза, если имеет место ее начало непосредственно в ранней менопаузе. В связи с этим особенно интересны работы, указывающие на выраженное позитивное влияние ЗГТ на МПКТ у женщин старшего постменопаузального возраста. По данным M. Gambacciani [60] и D. H. Gutteridge [3], у женщин в поздней постменопаузе МПКТ в поясничном отделе за 12 месяцев увеличилась на 3–5%.

В последние годы увеличилось количество исследований, изучающих влияние как разных доз эстрогенов, так и сравнение форм их применения для профилактики постменопаузального остеопороза. Очевидно, это связано с двумя причинами: прогрессом в фармакологической промышленности и практическим интересом к низким и ультранизким дозам эстрогенов в связи с известными побочными действиями стандартных доз. С. J. Haines [3] и M. Notelovitz [58] указывают на дозозависимый эффект эстрогенов на костный обмен, подчеркивая эффективность низких доз в профилактике остеопороза [36, 48, 57]. Применение 1 мг/сут перорального эстрадиола [74] и даже 0,25 мг/сут перорального микронизированного 17β-эстрадиола [57], 0,3 мг/сут конъюгированных эстрогенов [2,10,16] или 0,025 мг/сут трансдермального эстрадиола [58], а также при поступлении эстрогенов из вагинального кольца [57] является достаточным для торможения потерь костной плотности и достоверной прибавки МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедре в сравнении

с плацебо (1–3%) [20, 57, 70, 73, 78]. Есть данные об аналогичной эффективности применения традиционной циклической терапии и режима длительного цикла [65]. В исследовании Warming, где изучалось влияние низких доз трансдермального эстрадиола 0,045 мг/сут в сочетании с различными низкими дозами левоноргестрела, отмечено достоверное возрастание МПКТ на 8% в поясничном отделе позвоночника, на 6% в бедре и на 3% в скелете в целом в сравнении с плацебо; также отмечено достоверное снижение маркеров костного обмена, за исключением уровня кальция в моче, при этом дозозависимый эффект левоноргестрела обнаружен не был [79]. Показана эффективность применения ультранизких доз эстрогенов у женщин с тяжелым эстрогенодефицитом, однако отсутствуют данные о влиянии на риск переломов [27, 48]. Однако в мета-анализе G. Wells [54] имеется суждение, что для профилактики переломов на фоне остеопороза эффективны лишь стандартные дозы эстрогенов.

Роль прогестагена в протективном эффекте эстрогенов на костный обмен обсуждается. По данным исследований, включенных в наш обзор, не выявлено большого значения типа прогестагена для динамики МПКТ [7, 60]. Хотя ряд исследований прошлых лет указывает на более выраженный положительный эффект производных С-19 норстероидов как синергистов эстрогенов во влиянии на костную ткань [24, 48, 76].

Известно, что протективный эффект эстрогенов на МПКТ заканчивается в момент прекращения терапии. Показатели, характеризующие костный баланс в период отмены терапии, соответствуют таковым в ранней менопаузе [22]. В связи с этим позволю заметить, что большое значение имеет длительность гормональной терапии, поскольку самые тяжелые переломы в большинстве своем происходят после 65 лет [5, 6, 46, 48]. Так, в открытом проспективном рандомизированном исследовании Heikkinen, где женщины в постменопаузе принимали ЗГТ на протяжении 10 лет, отмечено прогрессивное увеличение МПКТ в позвоночнике, а пик увеличения костной плотности в бедре зарегистрирован через 5 лет гормонотерапии. После отмены ЗГТ показано постепенное снижение МПКТ — от 3 до 6% в первый год после отмены [18], однако показатели костной плотности все же превышали исходные значения.

Применение препарата из группы селективных тканевых регуляторов эстрогенной активности (тиболона) у женщин в постменопаузе способствует стабильному повышению МПК. Новыми являются результаты рандомизированных исследований, оценивающих эффективность разных доз препарата (2,5 и 1,25 мг) для профилактики

остеопороза в ранней постменопаузе [2]. Доказан дозозависимый эффект тиболона на МПКТ в постменопаузе и продемонстрирована эффективность дозы 1,25 мг для подавления костной резорбции. В исследовании A. Arabi и соавт. [14] подтверждается эффективность низких доз тиболона для увеличения МПК, которая значительно коррелирует с нарастанием индекса массы тела на фоне лечения.

При изучении эффективности комбинированного применения ЗГТ и других антирезорбтивных препаратов (алендронат) у женщин с низкой костной массой отмечено увеличение МПКТ в основных зонах скелета на 8,3% в сравнении с 6,0% на фоне монотерапии каждым из агентов [57]. Однако влияние комбинированной терапии на частоту переломов не изучалось, хотя, по данным обзора Mosekilde, алендронат достоверно больше снижает частоту переломов в сравнении с ЗГТ [55]. Также показано значительное увеличение МПКТ при добавлении терипаратида к ЗГТ: отмечено увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 14%, в целом в бедре — на 5,2% и шейке бедра — на 5,2% в сравнении с 3, 1,6 и 2% соответственно на фоне только ЗГТ, различия достоверны [21, 57].

В ряде исследований в качестве группы сравнения для оценки эффективности ЗГТ рассматривались пациентки, активно занимающиеся физическими упражнениями. Изолированно используемая физическая нагрузка имеет лишь локальный эффект — снижает местную потерю МПКТ [26]. При добавлении к физическим упражнениям препаратов кальция можно добиться торможения потерь МПКТ в поясничном отделе позвоночника и увеличения минеральной плотности в бедре на 1% за 12 мес. [26]. При сочетании физической активности с ЗГТ и сбалансированной по кальцию диетой прирост МПКТ составляет 3–4% в поясничном отделе и 2,5–3% в бедре за 12 месяцев лечения [8, 43]. Необходимость присоединения препаратов кальция (от 800 до 1200 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ) к проводимой гормонотерапии подчеркивается почти всеми авторами [8, 26, 43, 70].

В последние годы обсуждается значимость полиморфизма генов альфа-эстрогеновых рецепторов в динамике показателей МПКТ в ответ на терапию. Так, в исследовании Ravigi и соавт. изучалась зависимость реакции костной плотности на прием витамина D, комбинированной эстрогенгестагенной терапии, их сочетания или плацебо. Было установлено, что у женщин с вариантами генотипа PP и XX альфа-эстрогенового рецептора были выявлены следующие тенденции: ниже процессы костного ремоделирования и скорость потери костной плотности, более выражен поло-

жительный эффект ЗГТ [30]. Вероятно, в будущем станет целесообразным проведение генетического обследования для уточнения полиморфизмов перед назначением терапии для прогнозирования ее эффективности, однако для этого необходимо проведение дальнейших исследований.

Таким образом, именно на основании положительной динамики МПКТ на фоне ЗГТ можно утверждать, что гормонотерапия надежно предотвращает потери минеральной плотности костной ткани и тормозит костную резорбцию у здоровых женщин в постменопаузе, достаточно эффективно защищает женщин менопаузального возраста, имеющих остеопению, от дальнейших потерь МПК, при этом не только останавливает потери МПК, но и создает запас прочности кости.

Влияние ЗГТ на риск переломов

Основным критерием эффективности терапии или профилактики развития остеопороза является снижение риска переломов в рандомизированном исследовании. Работ, ставящих подобную задачу при использовании ЗГТ, очень мало.

До настоящего времени не проводились широкомасштабные исследования по оценке эффективности ЗГТ у женщин с постменопаузальным остеопорозом; в представленных ниже исследованиях, доказавших выраженную гетерогенность участвовавших популяций, изучалось влияние ЗГТ на риск позвоночных и внепозвоночных переломов. При этом в крупных рандомизированных исследованиях WHI и HERS количество женщин с постменопаузальным остеопорозом было небольшим, чтобы оценить непосредственное влияние ЗГТ на риск переломов [9, 33, 78].

Установлено, что в сравнении с плацебо ЗГТ может быть более эффективна для снижения частоты переломов позвонков через 1–7 лет приема у женщин в постменопаузе, а также внепозвоночных переломов (особенно у женщин моложе 60 лет) [55]. По результатам обсервационных и рандомизированных контролируемых испытаний эстрогены способствуют снижению риска позвоночных и внепозвоночных переломов до 30% независимо от исходной костной плотности [9, 25, 32, 70, 76]. После прекращения приема ЗГТ отмечается постепенное снижение МПКТ, однако, показатели плотности кости все же превышали исходные значения, при этом защитное действие против переломов сохраняется в течение нескольких лет [32].

Следует упомянуть крупные рандомизированные исследования предыдущих лет PEPI trial [49] и Women's Health Initiative (WHI) [23, 25, 37, 63] достоверно подтверждающие эффективность ЗГТ в профилактике переломов различных локализаций. При этом в Heart and Estrogen/progestin

replacement Study (HERS) не было показано статистически значимого снижения риска переломов позвоночника, бедра и внепозвоночных локализаций (ОР — 1,04, 95% ДИ 0,87–1,25, ОР — 1,10, 95% ДИ 0,49–2,50, ОР — 0,95, 95% ДИ 0,75–1,21 соответственно) [13, 67].

Влияние ЗГТ на позвоночные переломы

В систематическом обзоре Wells [54] (дата поиска 1999, 57 РКИ длительностью минимум 1 год, 9957 постменопаузальных женщин) отмечено отсутствие достоверных различий между ЗГТ и плацебо, кальцием, витамином D или комбинацией кальция и витамина D в группе женщин с позвоночными переломами в течение 1–5 лет (5 РКИ, 3385 постменопаузальных женщин, ОР — 0,66, 95% ДИ 0,41–1,07).

В систематическом обзоре Torgerson (дата поиска 2001, 13 РКИ длительностью минимум 1 год, 6723 постменопаузальные женщины) было отмечено, что ЗГТ значительно снижала число женщин с позвоночными переломами в сравнении с плацебо, приемом кальция, витамина D или комбинацией кальция и витамина D на протяжении 1–5 лет (ОР — 0,67, 95% ДИ 0,45–0,98) [76]. В третьем обзоре (9 РКИ) позвоночные переломы не рассматривались как конечные точки [55]. В РКИ WHI [80] (16 608 постменопаузальных женщин) показано, что в сравнении с плацебо на фоне приема конъюгированных эквин-эстрогенов 0,625 мг/сут с медроксипрогестерона ацетатом 2,5 мг/сут значительно снижается количество женщин с любыми переломами (ОР — 0,76, 95% ДИ 0,63–0,92) и позвоночными переломами (ОР — 0,66, 95% ДИ 0,44–0,98) на протяжении 5,2 лет терапии, т. е. риск переломов снижается на 34% [57, 80]. Во втором РКИ WHI E-only (10 739 здоровых женщин с предшествующей гистерэктомией) продемонстрировано, что монотерапия эстрогенами 0,625 мг/сут конъюгированных эстрогенов (CEE) также снижает число женщин с любыми переломами (ОР — 0,70, 95% ДИ 0,50–0,83) и позвоночными переломами (ОР — 0,62, 95% ДИ 0,42–0,93) на протяжении в среднем 6,8 лет в сравнении с плацебо [55, 80], риск переломов снижается на 38%.

Влияние ЗГТ на внепозвоночные переломы

В систематическом обзоре Wells отмечено отсутствие значимых различий между ЗГТ и плацебо, кальцием, витамином D или комбинацией кальция и витамина D в группе женщин с внепозвоночными переломами в течение 1–5 лет (дата поиска 1999, 6 РКИ длительностью минимум 1 год, 5383 постменопаузальные женщины, ОР — 0,87, 95% ДИ 0,71–1,08).

В другом обзоре Torgerson [55] (дата поиска 2000 г., 22 РКИ, 4 включены в обзор Wells, 8 длительностью минимум 1 год, 774 постменопаузальные женщины) отмечено значительное снижение числа женщин с внепозвоночными переломами на фоне приема ЗГТ в сравнении с плацебо, отсутствием вмешательства, кальцием, витамином D или комбинацией кальция и витамина D на протяжении 1–10 лет (ОР — 0,73, 95% ДИ 0,56–0,94). Снижение частоты переломов было более выраженным у женщин до 60 лет в сравнении с пациентками старше 60 лет (переломы у женщин до 60 лет 14 РКИ, ОР — 0,67, 95% ДИ 0,46–0,98, $P=0,03$; переломы у женщин старше 60 лет 8 РКИ ОР — 0,88, 95% ДИ 0,71–1,08, $P=0,22$). По данным WHI, на фоне приема ЗГТ риск внепозвоночных переломов снижается на 23% (ОР — 0,77, 95% ДИ 0,69–0,86) [57, 80].

Влияние ЗГТ на переломы бедра

По данным мета-анализа Torgerson D. [76] сделано заключение, что длительное применение ЗГТ у женщин после овариоэктомии снижает риск переломов бедра на 75%. На фоне 5,2 лет приема СЕЕ+МРА (WHI) отмечено значительное снижение частоты переломов бедра — на 34% (ОР — 0,66, 95% ДИ 0,45–0,98). Монотерапия СЕЕ в течение 6,8 лет приема (WHI) также снижала частоту переломов бедра — на 39% (ОР — 0,61, 95% ДИ 0,41–0,91).

По данным обзора результатов когортных и случай-контроль исследований Stevenson установил, что риск переломов бедра на фоне ЗГТ снижается на 20–40% [73].

Влияние ЗГТ на переломы запястья

Прием СЕЕ+МРА (WHI) значительно снижает риск переломов запястья в сравнении с плацебо (ОР — 0,71, 95% ДИ 0,59–0,85).

Следует отметить, что мы не ставили задачу оценки влияния ЗГТ на костный метаболизм на основании биохимических маркеров. Однако почти все приведенные нами рандомизированные исследования демонстрируют однонаправленную динамику в концентрации маркеров костного обмена в группах лечения. Регистрируется достоверное снижение биохимических показателей костного обмена [3, 8, 10, 15, 21, 43, 64–66, 75].

Особую ценность представляет рандомизированное исследование E. P. Paschalis и соавт. [19], подтверждающее положительный эффект эстрогенов на костный матрикс на основании гистоморфометрии. Авторами обнаружено увеличение процента минералов в структуре балок костной ткани и количества поперечных связей коллагена на фоне ЗГТ. Также результаты данного иссле-

дования демонстрируют достоверные признаки подавления резорбтивной активности: уменьшение количества остеокластических эрозивных поверхностей после 24 месяцев использования ЗГТ.

Анализируя заключения авторов рецензированных нами рандомизированных исследований последних лет, следует подчеркнуть, что большинство рекомендаций сводится к применению ЗГТ с целью профилактики остеопороза. Эстрогены являются наиболее эффективными, если прием начинается сразу после наступления менопаузы [48, 73]. Спорным является вопрос об изолированном применении ЗГТ для лечения постменопаузального остеопороза. Работы, сравнивающие эффект эстрогенов с бисфосфонатами или кальцитонинами утверждают, что ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна — в лечении остеопороза [17, 18]. Исследователи указывают на необходимость присоединения к ЗГТ алендроната или кальцитриола совместно с витамином D и кальцием для лечения постменопаузального остеопороза, хотя, как было сказано выше, по данным литературы, доказано благоприятное влияние комбинированной терапии на МПК, а не на риск переломов [48, 71].

Кардиоваскулярная система и ЗГТ

Публикации результатов обсервационных наблюдений свидетельствовали о наличии защитного эффекта ЗГТ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, что и послужило основой для проведения РКИ у женщин в постменопаузе. Однако первые результаты нескольких наиболее крупномасштабных исследований (HERS, WHI), опубликованные в 2002–2004 годы, позволили сделать вывод о том, что ЗГТ не оказывает защитного действия на сердечно-сосудистую систему у женщин с уже имеющимися заболеваниями данной системы.

Наиболее крупным РКИ было WHI (27,347 участниц, из них — первая ветвь 16 608 женщин в постменопаузе 50–79 лет (средний возраст 63 года) получали СЕЕ 0,625 мг + МРА 2,5 мг; 2-я ветвь — 10 739 женщин после гистерэктомии в возрасте 50–79 лет (средний возраст 64 года) получали 0,625 мг СЕЕ. В основу WHI легла гипотеза о том, что женщины, получающие ЗГТ, имеют более низкую частоту сердечно-сосудистых заболеваний и остеопоротических переломов. Данное исследование убедительно продемонстрировало эффективность ЗГТ в снижении частоты переломов позвоночника и шейки бедра, колоректального рака в группах лечения. Однако обе ветви исследования были остановлены раньше запланированного срока (через 5,2 и 6,8 лет соответственно). В первой ветви WHI при сравнении пользы и

рисков основанием для остановки исследования послужило повышение числа дополнительных нежелательных событий, что составило 19 на 10 000 женщин-лет в группе СЕЕ+МРА, то есть риски превышали пользу. В подгруппе, получавшей монотерапию СЕЕ (2-я ветвь), имело место незначимое увеличение числа нежелательных событий, что в абсолютных значениях составило 2 на 10 000 женщин-лет в группе лечения [59].

Последующий анализ WHI обнаружил ряд методологических ошибок: в исследовании использовались стандартные дозы гормонов независимо от возраста участниц и длительности менопаузы, пожилой возраст большинства участниц на момент включения в исследование (67% женщин были старше 60 лет и лишь 33% в возрасте 50–59 лет), наличие множественных соматических заболеваний у части женщин при включении в протокол. Кроме того, 26% участниц ранее принимали ЗГТ в течение 5–10 лет и больше.

В последующие годы неоднократно проводился ре-анализ результатов WHI. За 2005–2008 годы опубликовано большое количество систематических обзоров и мета-анализов, клинических рекомендаций, посвященных определению пользы и рисков ГТ, а также ее роли в профилактике поздних осложнений (остеопоротических переломов, ССЗ, рака молочной железы, деменции, колоректального рака и др.) с точки зрения доказательной медицины [9, 12, 51, 52, 57, 61, 62, 77].

В недавно опубликованном кохрановском систематическом обзоре Farquhar С. [52], включавшем 15 РКИ (35 089 женщин в возрасте от 41 до 91 года), проведено сравнение длительного (не менее 1 года) использования ЗГТ (все эстрогены, с или без прогестагенов, назначавшиеся орально, трансдермально, подкожно либо интраназально) и плацебо. Было показано отсутствие статистически значимых различий между женщинами, получавшими ЗГТ, и группой плацебо в отношении смертности от ИБС, инсульта, рака молочной железы и других злокачественных новообразований. Авторы подчеркивают, что все статистически значимые результаты были получены в двух наиболее крупных РКИ (HERS и WHI). РКИ сильно отличались по количеству участников. Авторы делают вывод, что ни в одном из рассмотренных РКИ не было сфокусировано внимание на женщинах в перименопаузе, когда наиболее часто в клинической практике назначается ЗГТ с целью коррекции менопаузальных симптомов. Подчеркивается, что суммарные данные о конечных точках среди женщин 50–79 лет нельзя экстраполировать на популяцию женщин моложе 60 лет, и лишь исследование WHI дает возможность проанализировать 2839 относительно молодых

«здоровых» участниц в возрасте 50–59 лет, получавших комбинированную ЗГТ, и 1637 женщин, получавших монотерапию эстрогенами. Именно в этом возрасте назначается ЗГТ для коррекции вегетативных симптомов, а не в старших возрастных группах. Единственным достоверно повышенным риском в этой группе женщин был риск венозного тромбоза на фоне комбинированного режима ЗГТ. При этом авторы подчеркивают, что абсолютный риск данного осложнения в этой возрастной группе был крайне низким — 0,5% [52].

Анализ подгруппы женщин 50–59 лет в WHI (комбинированная ЗГТ) показал, что для относительно здоровых женщин, принимавших СЕЕ+МРА, статистически значимое повышение риска получено лишь для венозного тромбоза. Абсолютный риск данного осложнения повысился от 8 до 19 на 10 000 женщин в год, особенно у женщин с ожирением (ИМТ более 30), наличием в анамнезе венозного тромбоза и мутации фактора V Лейден. Повышение риска было наибольшим в первый год лечения. Абсолютный риск венозного тромбоза был низким среди женщин с нормальным индексом массы тела, принимавших комбинированную терапию, и составил в этой группе 0,5%. Возраст являлся универсальным фактором риска тромбозов, и в возрастной группе 70–79 лет ожидаемый 10-летний риск венозного тромбоза существенно увеличивался и составлял 6% [29].

Важно отметить, что анализ результатов среди женщин 50–59 лет в WHI, получавших монотерапию эстрогенами (пациентки с хирургической менопаузой), не показал статистических различий с группой плацебо в отношении какого-либо из исходов. Полученные данные у пациенток, получавших монотерапию СЕЕ, позволили даже сделать предположение о протективном эффекте эстрогенов в отношении таких исходов, как ИБС и рак молочной железы. Результаты, полученные в популяции женщин 50–59 лет в WHI, в целом, согласуются с результатами наблюдательных исследований, где женщины были сопоставимы по возрасту [41, 52].

Следует подчеркнуть, что в WHI среди женщин 50–59 лет на момент начала терапии получено снижение общей смертности на 31% на фоне комбинированной ЗГТ (СЕЕ+МРА) и на 29% на фоне СЕЕ, что составило в абсолютных цифрах соответственно — 9 смертей в группе СЕЕ + МРА и 10 смертей в группе СЕЕ на 10 000 женщин/лет.

Риск ИБС также достоверно снижался на 32% среди женщин моложе 60 лет, с длительностью менопаузы менее 10 лет (ОР: 0,68; 95% ДИ 0,48–0,96). Среди участниц с длительностью менопаузы менее 10 лет абсолютный дополнительный риск составил — 4 случая на 10 000 женщин/лет

на фоне комбинированной ЗГТ в сравнении с плацебо и 14 случаев на 10 000 женщин/лет на фоне монотерапии эстрогенами.

Статистически значимое снижение кальцификации коронарных артерий было получено в исследовании пациенток, получавших СЕЕ в исследовании WHI, начавших прием эстрогенов в возрасте до 60 лет по сравнению с группой плацебо, что может предполагать защитный эффект эстрогенов на сосудистую стенку в данной возрастной группе. Средний балл кальцификации коронарных артерий в группе получавших СЕЕ составил 83,1 в сравнении с плацебо — 123,1 ($P=0,02$) [31].

В когортном исследовании Nurses' Health Study (1976–2000 гг., 121 700 женщин в постменопаузе в возрасте 30–55 лет) отмечено снижение частоты ИБС среди пациенток, принимавших ЗГТ по сравнению с женщинами, никогда не использовавшими препараты половых гормонов. Среди женщин, начавших прием ЗГТ первые 4 года постменопаузы, отмечено статистически значимое снижение частоты ИБС — $OR=0,66$ (ДИ 0,54–0,80) на фоне терапии СЕЕ в дозе 0,625 мг; на фоне СЕЕ+МРА в стандартной дозе — $OR=0,72$, (ДИ 0,56–0,92) [39]. В этом исследовании абсолютный дополнительный риск инсульта составил 2 дополнительных случая на 10 000 женщин в год в группе принимающих гормональную терапию в возрасте 50–54 лет. Также была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между дозой и риском инсульта. Относительный риск не повышался на фоне низкодозированных СЕЕ (0,3 мг) и составил 0,93 [38]. Представляется важным подчеркнуть, что пациентки, включенные в данное исследование, наиболее соответствуют по возрасту популяции женщин, когда в клинической практике назначается ЗГТ.

Результаты многоцентрового когортного исследования ESTHER (с 1999 по 2005 год) показали безопасность трансдермального пути введения эстрогенов (в виде геля или пластыря) в сочетании с использованием микронизированного прогестерона или производными прегнанов (дидрогестерона, медрогестона, хлормадинона ацетата, ципротерона ацетата, медроксипрогестерона ацетата) в отношении венозных тромбозов. Согласно данным ESTHER, производные нонпрегнанов (номегестрол ацетат, промегестон), а также оральные эстрогены связаны с повышением риска венозных тромбозов [28].

Суммируя результаты РКИ, большинство авторов сделали вывод о том, что наиболее важными факторами, предопределяющими эффект ЗГТ, являются возраст женщин на момент начала терапии и длительность менопаузы — менее 10 лет [51, 52].

Побочные эффекты ЗГТ

В исследовании WHI относительный риск рака молочной железы на фоне комбинации эквин-эстрогенов 0,625 мг/сут и медроксипрогестерона ацетата 2,5 мг/сут составил 1,24 (95% ДИ 1,00–1,59). Однако при исключении 25% женщин, ранее получавших ЗГТ, относительный риск рака снижается до 1,09 при 5-летнем приеме препаратов (95% ДИ 0,86–1,39); при этом риск при предшествующем приеме гормонов менее 5 лет составил 1,70 (95% ДИ 0,99–2,91), а при предшествующем приеме более 5 лет — 2,27 (95% ДИ 1,0–5,15), данные статистически недостоверны [80]. Кроме того, у женщин, принимавших комбинированную ЗГТ до постановки диагноза рака молочной железы, смертность от рака была ниже, чем у женщин, не принимавших ЗГТ [51, 72].

В отличие от комбинированных препаратов, монотерапия эстрогенами в течение около 7 лет в этом исследовании не вызвала повышения риска рака молочной железы ($RR=0,77$, 95% ДИ 0,59–1,01), что дает основание полагать, что применение эстрогенов в течение 6,8 лет или менее не меняет риск рака молочной железы, а, наоборот, оказывает защитный эффект, т. к. риск рака снизился на 23% [72, 80].

В исследовании HERS относительный риск рака молочной железы на фоне приема комбинированной ЗГТ через 4 года составил 1,30 (95% ДИ 0,77–2,19), а через 6,8 лет — 1,08 (95% ДИ 0,52–2,24), данные статистически недостоверны.

В длительном открытом проспективном рандомизированном исследовании Heikkinen риск рака молочной железы на фоне 10-летнего приема различных режимов ЗГТ не повышался и даже был ниже популяционного [41].

Заслуживает внимания широкомасштабное когортное исследование Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale E3N EPIC, в котором оценивался риск развития рака молочной железы на фоне приема ЗГТ у 54 548 женщин в постменопаузе (средний возраст 52,8 лет), не принимавших гормонотерапию в течение 1 года перед включением в это исследование. За период наблюдения (средняя продолжительность 5,8 лет) было выявлено 948 случаев первичного инвазивного рака молочной железы. В когорте женщин-пользователей ЗГТ, где средняя продолжительность применения ЗГТ составляла 2,8 лет, отмечалось возрастание риска рака молочной железы по сравнению с женщинами, не принимавшими ЗГТ: относительный риск составил 1,2 (95% ДИ 1,1–1,14), 1,1 (95% ДИ 0,8–1,6) для монотерапии эстрогенами и 1,3 (95% ДИ 1,1–1,5) при комбинации с оральными гестагенами. По мнению авторов, особое значе-

ние имеет тип гестагена в составе комбинированной терапии: так, на фоне синтетических гестагенов риск рака молочной железы составил 1,4 (1,2–1,7), а на фоне микронизированного прогестерона — 0,9 (0,7–1,2) [11].

В 2008 г. были опубликованы результаты дальнейшего наблюдения за этой когортой (80 377 женщин в постменопаузе, зарегистрировано 2243 случая рака, длительность наблюдения 8,1 года). Монотерапия эстрогенами, а также комбинация эстрогенов с прогестероном или дидрогестероном не вызвала статистически значимого изменения риска рака молочной железы, однако при назначении комбинации эстрогенов с синтетическими гестагенами риск достоверно повышался до 1,69 (95 % ДИ 1,50–1,91) [35].

Противоречивы данные о развитии рака яичника на фоне ЗГТ

Одни работы утверждают увеличение риска при длительности гормонотерапии более 10 лет [45, 50, 53], другие — отрицают [68, 47]. По данным РКИ (WHI, HERS), достоверный рост риска рака яичников на фоне ЗГТ выявлен не был [23, 72, 77].

Комбинированная ЗГТ, имеющая в своем составе гестаген не менее 10 дней аппликации или применяемая в непрерывном режиме, приводит к уменьшению риска рака эндометрия (ОР — 0,76, 95 % ДИ 0,45–1,31) [44, 55, 62, 80].

По данным РКИ, на фоне ЗГТ снижается риск колоректального рака (ОР — 0,56, 95 % ДИ 0,38–0,91) [42, 72, 80]. По данным мета-анализа 18 обсервационных исследований с участием женщин в постменопаузе отмечено снижение риска колоректального рака на 20% на фоне приема ЗГТ (ОР — 0,80, 95 % ДИ 0,74–0,86) в сравнении с женщинами, никогда не принимавшими гормонотерапию [40, 71].

По данным NHS и HERS, у женщин, принимающих ЗГТ в настоящее время или длительно более 5 лет, возрастает риск холецистита в сравнении с женщинами, никогда не принимавшими ЗГТ [42, 62]. Однако эти данные дискутируются, и предполагается, что переход на трансдермальные формы позволит нивелировать этот риск. В WHI повышение риска зарегистрировано не было [77].

И в HERS, и в WHI было отмечено снижение риска развития сахарного диабета 2-го типа на фоне ЗГТ. При этом женщинам с уже развившимся диабетом рекомендуется прием трансдермальных форм [12].

Когнитивное здоровье и ЗГТ

Данные о влиянии ЗГТ на риск деменции и когнитивных нарушений противоречивы. По дан-

ным обсервационных исследований, отмечено снижение риска болезни Альцгеймера у женщин, принимающих ЗГТ, что особенно выражено у пациенток, начавших гормонотерапию в перименопаузе. По данным рандомизированных клинических исследований, начало приема ЗГТ в поздней постменопаузе (старше 65 лет) не оказывает положительного влияния на когнитивные функции. Однако данных РКИ недостаточно: в WHIMS женщины были старше 65 лет, а длительность ЗГТ не превысила 4 года, поэтому тенденция к росту частоты деменции может быть отражением прогрессирования атеросклероза у женщин старшего возраста. Большинство исследователей сходятся во мнении, что для профилактики деменции и болезни Альцгеймера необходимо начинать прием ЗГТ в ранней менопаузе и продолжить его до 10 лет, так как положительное влияние эстрогенов на когнитивные функции зависит от возраста начала их применения [62, 72, 73, 77].

Результаты последних РКИ привели к пересмотру многими медицинскими ассоциациями подходов к ЗГТ. Главным выводом явился отказ от применения ЗГТ с целью профилактики хронических заболеваний, в том числе остеопороза, у женщин старше 60 лет в связи с отсутствием снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний, повышением риска инсульта, венозных тромбозов. Большинство медицинских ассоциаций отреагировали изданием рекомендаций, ограничивающих длительность применения (не более 5 лет), а показания — использовать только для купирования климактерических симптомов и урогенитальной атрофии [29, 49, 51, 52, 57, 71]. В связи с этим после 2002 года работ по анализу экономической эффективности ЗГТ не проводилось [34].

В обновленных рекомендациях Международного общества по менопаузе (IMS) подчеркивается, что у женщин в постменопаузе в возрастной группе до 59 лет ЗГТ может назначаться с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия климактерических симптомов, при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений [51]. При решении вопроса о назначении ЗГТ проводится индивидуальная оценка соотношения риск/польза применения ЗГТ. При этом подчеркивается достоверная эффективность и значимость эстрогенов в профилактике остеопороза. Также указывается на необходимость снижения применяемых доз эстрогенов с учетом возраста. При этом предстоит уточнить влияние низких доз эстрогенов на частоту переломов [5, 6, 48, 56, 57]. План обследования пациенток перед назначением ЗГТ и противопоказания к терапии сохраняются прежними.

Заключение

- ЗГТ достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани в постменопаузальном периоде и предотвращает потери костной массы как у здоровых женщин, сохраняя МПК, так и при остеопении, повышая плотность костной ткани (А). Эффективны в профилактике остеопороза и низкие (1,0 мг) дозы эстрадиола (В).
- Длительное применение ЗГТ снижает риск переломов различной локализации (А).
- ЗГТ обладает защитным действием на сердечно-сосудистую систему при начале ее применения в перименопаузальном периоде (А), для женщин в постменопаузе, уже имеющих заболевания этой сферы протективный эффект ЗГТ не сохраняется (А).
- У здоровых женщин, начавших прием ЗГТ в возрасте 50–59 лет, монотерапия эстрогенами не повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и обладает защитным действием на состояние коронарных сосудов, комбинированная ЗГТ также достоверно не изменяет этот риск (А, В).
- ЗГТ обладает положительным эффектом на сохранение когнитивных функций при длительном ее применении, начатом до 65 лет (В).
- Трансдермальные эстрогены, низкодозированные пероральные эстрогены, микронизированный прогестерон и производные прегнанов не повышают риск венозных тромбозов (В).
- Риск рака молочной железы на фоне комбинированной ЗГТ не повышается в течение 5 лет приема, достоверный риск увеличивается после 15 лет ее применения (А, В).
- Длительный прием ЗГТ, начатой в пери- и раннем постменопаузальном периодах жизни, не влияет на смертность от ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, рака молочной железы и других злокачественных новообразований (А).

Литература

1. A 10-year follow-up of the effect of continuous combined hormone replacement therapy and its discontinuation on bone in postmenopausal women / Heikkinen J. [et al.] // *Menopause International*. — 2008. — Vol. 14, N2. — P. 70–77.
2. A longitudinal evaluation of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women / Gambacciani M. [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 9–16.
3. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral estradiol on bone mineral density in postmenopausal Chinese women / Haines C. J. [et al.] // *Maturitas*. — 2003. — Vol. 45. — P. 169–173.
4. A randomized trial comparing hormone replacement therapy (HRT) and HRT plus calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: benefit of the combination on total body and hip density / Gutteridge D. H. [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* — 2003. — Vol. 73. — P. 33–43.
5. American association of endocrinologists (AAE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis // *Endocrine Practice*. — 2003. — Vol. 9, N6. — P. 544–564.
6. American Medical Association (AMA) guidelines postmenopausal osteoporosis. 2003 URL: <http://www.Ama-assn.org>. — (дата обращения 25.01.2010).
7. Associated response in bone and lipids during hormone replacement therapy / Thomsen A. B. [et al.] // *Maturitas*. — 2004. — Vol. 47. — P. 39–45.
8. Associations of hormone replacement therapy with bone structure and physical performance among postmenopausal women / Uusi-Rasi K. [et al.] // *Bone*. — 2003. — Vol. 32. — P. 704–710.
9. Barlow D. H. Menopause and HRT — the state of the art in Europe // *Maturitas*. — 2005. — Vol. 51. — P. 40–47.
10. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women / Lindsay R. [et al.] // *Osteoporos Int.* — 2005. — Vol. 16, N4. — P. 372–379.
11. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort / Fournier A. [et al.] // *Int. J. Cancer*. — 2005. — Vol. 114, N 3. — P. 448–454.
12. Burger H. G. Hormone therapy in the WHI era // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 2006. — Vol. 46. — P. 84–91.
13. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) / Grady D. [et al.] // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288, N 1. — P. 49–57.
14. Changes in body composition during post-menopausal hormone therapy: a 2 year prospective study / Arabi A. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1747–1752.
15. Cranney A., Wells G. A. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis // *Clinics Geriatric Med.* — 2003. — Vol. 19, N2.
16. Does hormone-replacement therapy prevent fractures in early postmenopausal women / Randell K. M. [et al.] // *J. Bone Mineral Research*. — 2002. — Vol. 17. — P. 528–533.
17. Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women / Davas I. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 80. — P. 536–540.
18. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers / Gallagher C. J. [et al.] // *J. of Clinical Endocrinol. Metabolism*. — 2002. — Vol. 87, N 11. — P. 4914–4923.
19. Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early postmenopausal women / Paschalis E. P. [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — Vol. 18. — P. 955–959.
20. Effect of low-dose transdermal E2/NETA on the reduction of postmenopausal bone loss in women / Rubinacci A. [et al.] // *Menopause*. — 2003. — Vol. 10. — P. 241–249.

21. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy / Ste-Marie L. G. [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2006. — Vol. 2, N 2. — P. 283–291.
22. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on mass and bone turnover: the OFFLY study / Sornay-Rendu E. [et al.] // *Bone.* — 2003. — Vol. 33. — P. 159–166.
23. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial / Anderson G. L. [et al.] // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — P. 1701–1712.
24. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life / Hays J. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1–16.
25. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. WHI randomized trial / Cauley J. A. [et al.] // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 1729–1738.
26. Effects of exercise training on bone remodeling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy / Milliken L. A. [et al.] // *Calcif. Tissie. Int.* — 2003. — Vol. 72. — P. 478–484.
27. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women / Huang A. J. [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2007. — Vol. 22, N 11. — P. 1791–1797.
28. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study / Canonico M. [et al.] // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 840–845.
29. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis / Cushman M. [et al.] // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292. — P. 1573–1580.
30. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with changes in bone remodeling markers and treatment response to estrogen / Rapuri P. B. [et al.] // *Maturitas.* — 2006. — Vol. 53, N 4. — P. 371–379.
31. Estrogen therapy and coronary-artery calcification / Manson J. E. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2591–2602.
32. European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / Kanis J. A. [et al.] // *Osteoporos Int.* — 2008. — Vol. 19. — P. 399–428.
33. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club / Boonen S. [et al.] // *Osteoporos Int.* — 2005. — Vol. 16. — P. 239–254.
34. *Fleurence R. L., Iglesias C. P., Torgerson D. J.* Economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature // *Osteoporos Int.* — 2006. — Vol. 17. — P. 29–40.
35. *Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F.* Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2008. — Vol. 107, N 1. — P. 103–111.
36. *Gambacciani M.* Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone // *Climacteric.* — 2002. — Vol. 5. — P. 135–139.
37. *Grimes D. A.* Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 100. — P. 1344–1353.
38. *Grodstein F., Colditz G. A., Stampfer M. J.* Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 83. — P. 5–11.
39. *Grodstein F., Manson J. E., Stampfer M. J.* Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation // *J. Womens Health.* — 2006. — Vol. 15, N 1. — P. 35–44.
40. *Grodstein F., Newcomb P. A., Stampfer M. J.* Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106. — P. 574–582.
41. *Heikkinen J., Vahe R., Timonen U.* A 10-year follow-up of postmenopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: Update of safety and quality-of-life findings // *J. Br. Menopause Soc.* — 2006. — Vol. 12, N 3. — P. 115–125.
42. HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) / Hulley S. [et al.] // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288, N 1. — P. 58–66.
43. Home-based resistance training improves femoral bone mineral density in women on hormone therapy / Judge J. O. [et al.] // *Osteoporos Int.* — 2005. — Vol. 16, N 9. — P. 1096–1108.
44. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis / Grady D. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 85. — P. 304–313.
45. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women / Riman T. [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2002. — Vol. 94. — P. 497–504.
46. Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care / Wathen C. N. [et al.] // *CMAJ.* — 2004. — Vol. 170. — P. 1503–1513.
47. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma / Sit A. S. [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 86. — P. 118–123.
48. ICSI Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 5th edition, 2006. URL <http://www.icsi.org> (дата обращения 03.06.2009).
49. ICSI Health Care Guideline: Menopause and Hormone Therapy: Collaborative decision-Making and Management — 8th edition, 2006. URL www.icsi.org (дата обращения 03.10.2009).
50. Influence of menstrual and reproductive factors on ovarian cancer risk in women with and without family history of breast or ovarian cancer / Tavani A. [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 29. — P. 799–802.
51. International Menopause Society HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions Summary of the First IMS Global Summit

- on menopause-related issues March 29–30, 2008. URL http://www.imsociety.org/pdf_files/comments_and_press_statements/ims_press_statement_13_05_08.pdf?SES_SID=getgsnqdup32uj5u4sbvtehg14. (дата обращения 26.01.2010).
52. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women / Farquhar C. M. [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — Vol. 3. — CD004143.
 53. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer / Lacey J. V. Jr. [et al.] // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 334–341.
 54. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women / Wells G. [et al.] // *Endocrine Rew.* — 2002. — Vol. 23. — P. 529–539.
 55. Mosekilde L., Vestergaard P., Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women // *Am. Fam. Physician.* — 2008. — Vol. 77, N 10. — P. 1447–1448.
 56. National osteoporosis foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. URL http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf (дата обращения 06.09.2009).
 57. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2008 position statement of The North American Menopause Society // *The Journal of NAMS.* — 2008. — Vol. 1, N 4. — P. 904–947.
 58. Notelovitz M., John V. A., Good W. R. Effectiveness of alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in healthy, postmenopausal women // *Menopause.* — 2002. — Vol. 9. — P. 343–353.
 59. Osteoporosis: prevention and treatment. Guidelines for clinical care. University of Michigan Health System 2005. <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/osteoporosis05.pdf> (дата обращения 26.01.2010)
 60. Postmenopausal femur bone loss: effects of a low dose hormone replacement therapy / Gambacciani M. [et al.] // *Maturitas.* — 2003. — Vol. 45. — P. 175–183.
 61. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: an overview of main findings / Canonico M. [et al.] // *Maturitas.* — 2006. — Vol. 54. — P. 372–379.
 62. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches / Davis S. R. [et al.] // *J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 185. — P. 207–222.
 63. Prevention of osteoporosis and osteoporosis fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care / Cheung A. M. [et al.] // *CMAJ.* — 2004. — Vol. 170. — P. 1503–1513.
 64. Prevention of postmenopausal bone loss by pulsed estrogen therapy: comparison with transdermal route / Delmas P. D. [et al.] // *Maturitas.* — 2004. — Vol. 48. — P. 85–96.
 65. Prevention of postmenopausal bone loss with long-cycle hormone replacement therapy / Popp A. W. [et al.] // *Maturitas.* — 2006. — Vol. 53, N 2. — P. 191–200.
 66. Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study / Nielsen T. F. [et al.] // *Osteoporosis Int.* — 2004. — Vol. 15. — P. 168–174.
 67. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women / Hulley S. [et al.] // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — P. 605–613.
 68. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer / Chiaffarino F. [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 337–341.
 69. Response rates to oestrogen treatment in perimenopausal women: 5-year data from The Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) / Rejnmark L. [et al.] // *Maturitas.* — 2004. — Vol. 48. — P. 307–320.
 70. Rosen C. J., Brown S. A. A rational approach to evidence gaps in the management of osteoporosis // *Am. J. Med.* — 2005. — Vol. 118. — P. 1183–1189.
 71. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of osteoporosis. A national guideline, June 2003. URL [www. Sign. ac.uk](http://www.sign.ac.uk) (дата обращения 03.10.2009).
 72. Speroff L. Clinical appraisal of the Women's Health Initiative // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2005. — Vol. 31, N 2. — P. 80–93.
 73. Stevenson J. C. Justification for the use of HRT in the long-term prevention of osteoporosis // *Maturitas.* — 2005. — Vol. 5, N 12. — P. 113–126.
 74. The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in post-menopausal women / Arrenbrecht S. [et al.] // *Maturitas.* — 2004. — Vol. 48. — P. 197–207.
 75. The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: a prospective, controlled study / Valimaki M. J. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 189. — P. 1213–1220.
 76. Torgenson D. L., Bell-Suer S. E. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 2891–2897.
 77. U. S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142, N 10. — P. 855–860.
 78. Van de Weijer P. H., Mattsson L. A., Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy // *Maturitas.* — 2007. — Vol. 56. — P. 231–248.
 79. Warming L., Ravn P., Christiansen C. Levonorgestrel and 17beta-estradiol given transdermally for the prevention of postmenopausal osteoporosis // *Maturitas.* — 2005. — Vol. 50. — P. 78–85.
 80. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288. — P. 321–323.

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

REPLACEMENT OF HRT IN LATE POSTMENOPAUSAL PERIOD — EFFICACY AND RELATIVE SAFETY

Zazerskaya I. E., Kuznetsova L. V.

■ **Summary:** HRT in the last 25 years have become widely used as long-term application in clinical practice in chronic illness (cardiovascular disease, osteoporosis, dementia) treatment and prophylaxis. We have carried out randomized clinical trial data analysis in Med Line and Cochrane Library in the period from July 2004 to July 2009. HRT has shown bone resorption activity suppression in postmenopause women and bone mass loss prevention in healthy women (by bone mineral density preservation)

and in women with osteopenia (by BMD enhancement (A)). Long-term HRT reduces the risk of fractures in various locations (A). HRT has protective effect on cardiovascular system when started in perimenopause (A). The protective HRT effect in women with cardiovascular disease in postmenopause hasn't been proved (A). HRT has positive impact on cognitive function retention when started under 65 years (B). Long-term HRT when started in perimenopause and early postmenopause doesn't have an impact on ischemic heart disease mortality, myocardial infarction, stroke, breast cancer and other malignancy frequency (A).

■ **Key words:** HRT; postmenopauza; osteoporosis; fractures; cardio-vascular disease; dementia; thrombosis; breast cancer.

■ Адреса авторов для переписки

Zazerskaya Irina Evgenievna — д. м. н., доцент, врач акушер-гинеколог.

Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского Медицинского государственного университета имени академика И. П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6–8.

E-mail: feedback@spbmedu.ru

Kuznetsova Lubov Vladimirovna — к. м. н., ассистент.

Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского Медицинского государственного университета имени академика И. П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6–8.

E-mail: feedback@spbmedu.ru

Zazerskaya Irina Evgenievna — professor assistant.

Department of Obstetrician and Gynecology, St. Petersburg State Medical University, Medicine Doctor, obstetrician and gynecologist. Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6/8.

E-mail: feedback@spbmedu.ru

Kuznetsova Lubov Vladimirovna — MD, assistant professor.

Department of Obstetrician and Gynecology, St. Petersburg State Medical University, Medicine Doctor, obstetrician and gynecologist. Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6/8.

E-mail: feedback@spbmedu.ru