

В.Е. РАДЗИНСКИЙ, д.м.н., профессор, Р.Ю. ЕРЕМИЧЕВ, РУДН, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

ЗГТ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ДОКАЗАННОЕ К 2013 ГОДУ

В условиях ежегодно ухудшающейся экологической обстановки, неправильного питания, адинамии, отсутствия правильного режима смены сна и бодрствования жители нашей страны от года к году не становятся здоровее. Распространенность болезней цивилизации неуклонно растет, уже сегодня они занимают лидирующие позиции в структуре женской смертности.

Ключевые слова: женская смертность, урогенитальные нарушения, заместительная гормонотерапия, эстрагены, дроспиренон, эстрадиол

Хронические заболевания, которые требуют длительного (чаще пожизненного) лечения, все чаще встречаются у молодых людей. В настоящее время большинство россиянок к 50-летнему возрасту имеют одно, а то и два экстрагенитальных заболевания и постоянно принимают те или иные ЛС. Данное обстоятельство часто вводит в заблуждение врача женской консультации, когда речь идет о необходимости назначения заместительной гормонотерапии (ЗГТ). Не зная что делать, он (что кривить душой) старается не рекомендовать терапию гормонами. Немалую роль в данной ситуации играют «пережитки социализма». Отказываясь по-новому смотреть на проблему, многие продолжают считать, что «ЗГТ – это дорого, а от климакса не умирают», что «гормоны вредны, от них рак». Подобные заблуждения вкупе с легендами об эффективности «негормонального лечения» сегодня прочно сидят в умах не только пациенток, но и врачей. Результат такого подхода весьма красноречив: всего 1% жительниц РФ принимают ЗГТ, тогда как в США, Канаде, Европе эта цифра достигает 60% [2]. 19 млн женщин России в возрасте максимальных экономических возможностей остаются без надлежащего лечения. Речь идет не только о типичном климактерическом синдроме, но и о более серьезных расстройствах климактерия: урогенитальных нарушениях, остеопорозе, депрессии. Данные нарушения вместе с изменениями когнитивных функций и переменами настроения снижают качество жизни как самой пациентки, так и ближайших родственников, делая проблему еще более значимой.

По сей день единственным методом лечения климактерического синдрома (КС), обладающим доказательной базой, остается ЗГТ, эффективность которой достигает 95% [3]. Фитоэстрогены, как и другие «негормональные средства» лечения, не оправдали надежд, а селективные ингибиторы захвата серотонина, имеющие доказанную, но низкую эффективность, могут рассматриваться как альтернатива ЗГТ только в случае абсолютных противопоказаний к последней. Тем не менее остается ряд вопросов, действительно требующих

обсуждения и клинических рекомендаций. Особенно это относится к экстрагенитальным заболеваниям.

ЗГТ И ТРОМБОЗ

Тромбоз – это возможный побочный эффект ЗГТ, которым больше всего пугают пациенток. В то же время в шкале оценки риска тромбоза Caprini прием ЗГТ по степени опасности соответствует наличию варикозной болезни, ожирению, возрасту от 41 до 60 лет [5]. Если женщина практически здорова, вероятность возникновения тромбоза расценивается как низкая или умеренная. В таком случае можно смело назначать таблетированные формы ЗГТ. В различных когортных исследованиях максимальное увеличение случаев тромботических осложнений составляет в абсолютном выражении +1 на 1 000 женщин, принимающих перорально эстроген-гестагенные препараты [3, 4]. Для монотерапии данный показатель в 2–2,5 раза ниже.

Несмотря на то, что в некоторых исследованиях было показано, что трансдермальные эстрогены потенциально меньше влияют на показатели гемостаза, чем оральные, убедительных доказательств того, что они не повышают риск тромбозов, нет.

Женщинам, у которых имеются факторы риска тромбозов (избыточный вес, курение, атеросклероз, генетические тромбогенные мутации), назначение ЗГТ должно быть основано на тщательном взвешивании соотношения риска и пользы.

ЗГТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Рак молочной железы (РМЖ) долгое время считался убийцей женщин №1 в мире. Доказательные данные свидетельствуют об обратном: доля РМЖ в общей структуре женской смертности составляет 4%, а для заболеваний сердца и сосудов этот показатель достигает 45% [2]! Возможность применения ЗГТ в отношении пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) долгое время была предметом дискуссий. Так, по данным нашумевшего в свое время исследования WHI (Women Health Initiative), опубликованном в 2002 г., ЗГТ значительно (на 27%) увеличивала частоту инсультов. В отношении ИБС и гипертонической болезни (ГБ)

результаты также не были утешительными. Несколько лет не только медицинская общественность буквально терроризировались «страхами» ЗГТ. А потом... все оказалось не совсем так, а многое – совсем не так! Спустя 4 года был открыт доступ к базам данных. Тогда и выяснилось, что испытания были проведены небезукоризненно, а главное – полученные результаты были истолкованы неверно. Средний возраст пациенток составил 63,5 года, группы были несопоставимы, а анализ данных – поверхностным и неточным. Для ЗГТ использовались только конъюгированные эстрогены и медроксипрогестерон. В 2007 г., сразу после конгресса по менопаузе, проходившего в Будапеште, были разработаны и изданы новые рекомендации Международного общества по менопаузе (IMS). Выяснилось, что риск инсультов действительно велик только у пациенток, начинавших лечение в возрасте старше 60 лет, а в группе от 50 до 59 лет значительного повышения риска не наблюдалось. В отношении других заболеваний ССС (кроме тромбозов, конечно) повышения риска не было достоверно установлено. Более того, по результатам HERS (the Heart and Estrogen/progestogen Replacement Study), риск инсультов вовсе не увеличивается, если лечение начато менее чем через год от появления симптомов ранних климактерических расстройств (КР) [4]. Однако большинство исследователей склоняются к мнению, что при высоком риске инсульта не следует использовать ЗГТ [3]. По данным последних исследований, при длительном применении пероральных препаратов, не содержащих дроспиренон, повышается риск развития артериальной гипертензии (АГ). Однако препараты с трансдермальным путем введения не

обладают подобным эффектом, а дроспиренон в составе ЗГТ достоверно снижает уровень АД при АГ и хорошо сочетается с другими антигипертензивными препаратами [7–9]. В действительности, экзогенные эстрогены в перименопаузе благоприятно влияют на интиму сосудов. При приеме ЗГТ достоверно снижается как общий риск развития заболеваний ССС, так и риск неблагоприятных коронарных событий в частности [3, 4]. У женщин, уже перенесших инфаркт, не повышается опасность развития рецидива, а риск возникновения фибрилляции предсердий снижается [10]. Однако терапия эстрогенами не может использоваться в качестве первичной профилактики заболеваний сердца и сосудов [11].

ЗГТ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Заболевания печени считаются одним из абсолютных противопоказаний к ЗГТ [1]. Эта точка зрения сформировалась еще в 1960-х гг., когда в пионерских исследованиях была показана роль избыточного уровня эстрогенов в формировании внутривенного холестаза у небольшого процента пациенток, использовавших гормональные контрацептивы. Современные препараты ЗГТ не вызывают изменений в клиническом биохимическом анализе крови у здоровых женщин, чего нельзя сказать о больных с активными заболеваниями печени и повышенным уровнем АЛАТ [4, 12]. Для таких больных ЗГТ возможна только в исключительных случаях.

При холестазах применение пероральных форм ЗГТ повышает риск прогрессирования заболевания [4]. Препараты,



**АНЖЕЛИК® – низкодозированная згт с дроспиреноном.
1 мг эстрадиола + 2 мг дроспиренона**

Пусть легкими будут годы!

-  **КУПИРОВАНИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ¹**
-  **СНИЖЕНИЕ ВЕСА²**
-  **БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ³**
-  **СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА МИМИЧЕСКИХ И СТАТИЧЕСКИХ МОРЩИН⁴**



АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбозов, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту, тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы в настоящее время или в анамнезе; тромбозы легочной артерии; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение с осторожностью: Артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестазическая желтуха или холестазический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принимать во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиома печени, гиперкальциемия, состояние, predisposing к развитию гиперкальциемии, прием ЛС, вызывающих гиперкальциемия – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным эффектам относятся: прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения (обычно прекращаются в ходе терапии), выделения из половых путей; болезненность, напряжение или/или увеличение молочных желез; депрессия; эмкациальная либидо, раздражительность, головная боль, боль в животе.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке, покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, D-13342 Берлин, Германия
Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции от 30.11.2009.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
П N016029/01 от 30.11.2009 г.



¹ Инструкция № ПN016029/01 от 30.11.2009 г.

² Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β -Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. J Internal Med 2005;258:544-553.

³ Archer D.J. Reprod. Med. 2007;52(Suppl.2):159-64, Preston Ret al AmJ Hypertens. 2005; 18:797-804.

⁴ Ю. В. Моргулис и соавт. Русский Медицинский журнал. 2008; 19: 1257-1261.

минующие печеночный кровоток, в данном случае предпочтительны.

При хронических заболеваниях печени влияние ЗГТ неоднозначно. У больных, длительно страдающих гепатитом С, ЗГТ достоверно снижала степень фиброза [13]. При лечении больных билиарным циррозом с помощью трансдермально вводимых препаратов случались эпизоды прогрессирования основного заболевания. Однако они были редки и обратимы при отмене ЗГТ, а общий показатель смертности от заболеваний печени не изменялся [14]. В отношении неалкогольной жировой болезни печени окончательных данных еще не получено.

■ Препарат Анжелик Микро (проходит регистрацию в России), содержащий 0,25 мг дроспиренона и 0,5 мг 17β-эстрадиола, который подтвердил свою эффективность в клинических испытаниях

■ ЗГТ И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз – основная причина переломов трубчатых костей и позвонков женщин в постменопаузе. Ведущим звеном патогенеза данного заболевания является дефицит эстрогенов. Еще 10 лет назад эффективность ЗГТ при остеопорозе не была доказана. Сегодня это патогенетически обоснованная профилактика данного заболевания, имеющая доказательную базу [3, 4]. Однако она не является самым распространенным методом восстановления плотности костной ткани и снижения риска возникновения переломов. В Европе для лечения остеопороза и при высоком риске его, подтвержденном денситометрическим исследованием, чаще применяются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), бисфосфонаты и антагонисты паратгормона, которые имеют приблизительно одинаковый уровень эффективности [15]. Низкие дозы ЗГТ оказывают лучшее лечебное воздействие, чем СМЭР, но последние не повышают риск развития РМЖ у пациенток старше 60 лет [16]. Тем не менее для профилактики остеопороза у женщин с другими климактерическими расстройствами ЗГТ остается оптимальным решением [4].

■ РЕЗЮМЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Качественный сбор жалоб, анамнеза, общий и специальный осмотр и набор обязательных исследований, а именно: коагулограмма, УЗИ органов малого таза, маммография, общий и биохимический (прежде всего АЛАТ, АСАТ) анализ крови, в большинстве случаев позволяют определить состояние здоровья женщины в перименопаузе и выявить возможные риски при назначении гормонов. При наличии ожирения, варикозной болезни или изменений в коагулограмме необходимо назначить консультацию флеболога, в других спорных случаях лучше поделиться ответственностью с терапевтом.

Желание женщины становится определяющим фактором при назначении лечения. Сегодня нет абсолютных противопоказаний для ЗГТ, есть информированный выбор пациент-

ки. Соотношение рисков и пользы необходимо определять в отношении каждой больной. При следующих состояниях оно всегда крайне неблагоприятно: маточные кровотечения неуточненной этиологии, высокий риск венозных и артериальных тромбозов, гормон-зависимые предраковые состояния или злокачественные новообразования (в т. ч. РМЖ, аденокарцинома матки, гиперплазия с атипией), высокий риск ишемического инсульта, тяжелые заболевания печени и почек с выраженным снижением их функции. В то же время состояния после лечения причин кровотечений (в т. ч. гиперплазии эндометрия без атипии), РМЖ или аденокарциномы матки, наличие миомы и/или мастопатии не являются противопоказаниями для назначения ЗГТ.

Для разработки верного плана лечения необходим индивидуальный подход. Повторное обследование после назначения ЗГТ необходимо проводить планово минимум один раз в год после начала приема ЗГТ. Оно должно включать тот же набор исследований и консультаций, что и при назначении лечения. Основная цель врача – минимизация рисков и оптимизация лечения. При начале лечения необходим подбор минимальной эффективной дозы гормонов и как можно более раннее начало терапии (принцип «окна терапевтических возможностей») [3, 4]. С этой точки зрения особый интерес представляет препарат Анжелик Микро (проходит регистрацию в России), содержащий 0,25 мг дроспиренона и 0,5 мг 17β-эстрадиола, который подтвердил свою эффективность в клинических испытаниях. Перспективность этого и подобных ему препаратов с резко сниженным количеством дроспиренона, а главное, эстрогенов, была продемонстрирована в только что (2013) опубликованном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Genazzani AR et al. В результате этого исследования была показана достаточная эффективность сниженных доз гормонов и высокий уровень безопасности, что позволяет надеяться на возможность его широкого применения, в т. ч. у женщин с экстрагенитальными заболеваниями [17].

В настоящее время наиболее безопасными препаратами ЗГТ для лечения КС у страдающих различными заболеваниями женщин являются эстрогены с трансдермальным путем введения и микронизированный прогестерон [18], или ВМС-ЛНГ.

В первый год и после 5 лет приема ЗГТ повышаются риски, в эти периоды необходимо повышенное внимание к здоровью пациентки. По достижении 60-летнего возраста риски повышаются еще больше и часто встает вопрос об отмене терапии [4]. Информированное решение о прекращении ЗГТ принимает сама пациентка. К сожалению, до 93% женщин после отмены ЗГТ отмечают возвращение симптомов, которые остаются хорошо выраженными в течение первого года и сохраняются до 3 лет после окончания терапии [5], о чем также необходимо сообщить пациентке. Этих сложностей можно избежать при изначальном планировании длительного приема ЗГТ и подборе самых безопасных препаратов.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.