

И.З. КВИКВИНИЯ

УДК 618.1:615.357

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Принципы подбора заместительной гормональной терапии

Квиквиния Ирина Зауровна

аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета

109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. 8-916-647-01-14, e-mail: alvorobev@gmail.com

В статье рассмотрены возможности профилактики тромботических осложнений при применении заместительной гормональной терапии с учетом патогенеза развития тромбофилии на фоне применения ЗГТ.

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, тромбофилия, профилактика тромботических осложнений.

I.Z. KVIKVINIA

The First Moscow state medical university named after I.M. Sechenov

The principle of selection of hormone replacement therapy

The possibilities of prevention of thrombotic complications of the use of hormone replacement therapy based on the pathogenesis of thrombophilia during treatment with HRT are considered.

Keywords: hormone replacement therapy, thrombophilia, prophylaxis of thrombotic complication.

На фоне первых весьма обнадеживающих результатов, неожиданным для многих исследователей оказалось, что ЗГТ ассоциируется с повышенным риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений [1, 2, 3, 4, 5]. При первом изучении побочных эффектов ЗГТ в 1974 году было отмечено некоторое преобладание среди пациентов с венозными тромбозами и тромбоэмболиями женщин, получавших ЗГТ (14% и 8% соответственно) [1].

В более поздних исследованиях был отмечен более высокий риск развития венозных тромбозов (в 2-4 раза выше, чем у женщин, не получающих ЗГТ). В дальнейшем исследования типа «случай-контроль» и проспективные наблюдательные исследования также подтвердили взаимосвязь между ЗГТ и венозными тромбозами [3, 4]. Характерно, что наибольший риск развития венозных тромбозов отмечается в первый год приема ЗГТ. Увеличение частоты тромбозов было обнаружено как при пероральном, так и при трансдермальном пути введения ЗГТ; как при использовании конъюгированных эстрогенов, так и эстрадиола [3, 4].

Противоречивость результатов ранних и поздних исследований, по меньшей мере, обусловлена 3 факторами:

1. несовершенством объективных диагностических методов выявления венозных тромбозов в ранних исследованиях;

2. низкой распространенностью использования ЗГТ в ранних исследованиях, в связи с чем были получены недостоверные результаты в определении разницы

относительного риска: так, в ранних исследованиях частота применения ЗГТ среди здоровой популяции женщин составляла 5-6%;

3. отсутствием учета возможного наличия скрытых генетических форм тромбофилии и/или АФС.

Все случаи тромбозов были отмечены в течение первого года ЗГТ. Большинство женщин с рецидивом венозного тромбоза на фоне приема ЗГТ имели генетически обусловленный (мутация фактора V Leiden) или приобретенный (антифосфолипидные антитела) дефект гемостаза. При повторном анализе Оксфордского исследования типа «случай-контроль» риск тромбозов был выше у женщин с резистентностью к APC. По данным Rosendaal et al., если риск ТГВ при наличии мутации FV Leiden или мутации протромбина G20210A повышается в 4,5 раза, а ЗГТ повышает риск развития венозных тромбозов в 3,6 раз, то при их сочетании отмечается увеличение риска в 11 раз [5, 6]. Таким образом, ЗГТ, также как и КОК, обладает синергичным эффектом с генетической и приобретенной тромбофилией в отношении риска развития венозных тромбозов. Недавно появились сообщения о повышении риска развития инфаркта миокарда у пациенток с мутацией протромбина G 20210A и гипертензией на фоне ЗГТ в 11 раз [7, 8, 9, 10, 11, 12].

При наличии у женщины факторов, предрасполагающих к развитию венозного тромбоза (ожирение, пожилой возраст, перенесенная травма, хирургическое вмешательство, варикозное расширение вен нижних конечностей, эпизоды



ВТЭ в анамнезе, онкологические заболевания), применение ЗГТ может спровоцировать значительное увеличение риска развития тромботических осложнений [1, 2, 13, 14].

Тот факт, что как при гормональной контрацепции, так и при ЗГТ частота тромбозов выше в течение первого года, свидетельствует в значительной степени о существовании дополнительных факторов риска, о предрасположенности к развитию тромботических осложнений. Важнейшим фактором, определяющим риск венозных тромбозов при использовании ЗГТ, является наличие скрытой генетической тромбофилии (мутация FV Leiden, мутация протромбина G20210A и др.) и антифосфолипидный синдром (АФС) [1, 2, 3, 6, 10, 15].

В нашем исследовании генетические формы тромбофилии у пациенток с тромботическими или сердечно-сосудистыми осложнениями на фоне приема ЗГТ выявились в 100% случаев (гомозиготные формы около 20%, мультигенные формы тромбофилии — в 74,6% случаев). В 49% случаев обнаруживается циркуляция антифосфолипидных антител.

При этом у 71,4% женщин имеются акушерские осложнения в анамнезе (синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). К сожалению, часто при назначении ЗГТ отягощенный акушерский анамнез игнорируется, не говоря уже о скрининговых исследованиях на предмет генетических тромбофилий и маркеров АФС.

Влияние генетических факторов на риск развития тромботических осложнений при ЗГТ.

Причиной осложнений при ЗГТ может служить наличие генетической предрасположенности, которая не проявляется клинически, но обуславливает повышенную чувствительность к провоспалительным воздействиям. При этом прием гормонов может стать критически фактором развития тромбозов.

Одной из важнейших причин развития венозного тромбоза является резистентность к активированному протеину С (APC). Чаще всего она связана с мутацией FV Leiden, кроме того, выявляется при беременности, при применении эстрогенов, при АФС, повышенном уровне фактора VIII. Кроме того, на содержание фактора VIII и на чувствительность к APC может оказывать влияние полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6) и хемокинов (MCP-1).

Возможности профилактики тромботических осложнений ЗГТ.

1. ЗГТ эффективна для лечения климактерического синдрома, предотвращает прогрессирование остеопороза и уменьшает атрофические изменения во влагалище. Ведущим показанием к ЗГТ является коррекция климактерического синдрома. Препараты должны применяться в минимально эффективных дозах и в течение как можно более короткого периода времени. При наличии урогенитальных симптомов методом выбора является применение внутриматочных и вагинальных форм ГЗТ.

2. ЗГТ неэффективна как в отношении первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сопровождается повышением риска инсультов (на 40%). Только при условии «здорового эндотелия» у относительно молодых женщин в период перименопаузы возможно благоприятное влияние гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему. В условиях атеросклеротического повреждения ЗГТ способствует прогрессированию процессов воспаления и развитию тромботических осложнений.

3. ЗГТ повышает риск развития венозного тромбоза в 3-4 раза. Следует отдавать предпочтение трансдермальным препаратам, т.к. они не увеличивают риск развития венозных тромбозов у здоровых женщин. Однако вопрос об их влиянии на развитие венозных тромбозов у женщин с генетическими тромбофилиями и факторами риска сердечно-сосудистых

заболеваний остается открытым.

4. Влияние ЗГТ на систему гемостаза аналогично таковому комбинированных оральных контрацептивов. Однако, учитывая возраст женщин, у которых применяется ЗГТ, и наличие коморбидных состояний, риск развития тромбозов у них в основном выше, чем у молодых пациенток при приеме оральных контрацептивов.

Избежать негативных эффектов ЗГТ возможно лишь при всесторонней оценке факторов риска. Тщательно должен исследоваться как семейный, так и личный тромботический анамнез, а также акушерский анамнез, поскольку до 70% осложненной беременности (синдром потери плода, тяжелые гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) связаны с нарушением системы гемостаза (АФС и наследственными тромбофилиями). Важно учитывать соматический анамнез (наличие мигрени, артериальной гипертензии, неврологических проявлений, болезней почек), т.к. клинические симптомы АФС чрезвычайно разнообразны. Сопутствующая патология (ожирение, сахарный диабет), а также определенная генетическая предрасположенность (наследственные тромбофилии, полиморфизм генов рецепторов эстрогенов) могут являться фоном для развития атеросклероза, инфарктов, инсультов, венозных тромбозов. Если у женщин перед назначением оральных контрацептивов достаточно трудно судить о возможном наличии генетических дефектов гемостаза, а генетические исследования экономически оправданы только в случае семейного тромботического анамнеза, то у женщин менопаузального возраста патологию свертывающей системы крови можно заподозрить на основании отягощенного акушерского и соматического анамнеза.

С нашей точки зрения, несмотря на дороговизну диагностических мероприятий, скрининг на предмет приобретенной и генетической тромбофилии перед назначением гормональной терапии является оправданным. При наличии генетических форм тромбофилии и/или АФС ЗГТ абсолютно противопоказана. При отрицательных результатах скрининг-тестов на тромбофилию возможно проведение ЗГТ с последующим контролем маркеров тромбофилии (ТАТ, D-димер, функция тромбоцитов) каждые 3 мес. При положительных результатах дальнейшая ЗГТ не показана.

Будущие исследования должны быть направлены на разъяснение молекулярных аспектов этих феноменов и улучшение знаний, касающихся множества биологических эффектов ненасыщенных жирных кислот — модуляторов биологического ответа на действие цитокинов.

Поскольку эндотелиопатия, оксидативный стресс, синдром системного воспалительного ответа, нарушение липидного обмена, острый атероз сосудов с образованием «пенистых» клеток, а также гиперактивация системы гемостаза являются патогенетическими составляющими в процессе развития злокачественной опухоли, включение омега-3 ПНЖК в качестве добавки к пище может принести значительную пользу с ранних сроков выявления опухоли, а в идеале — уже на этапе диагностики злокачественного новообразования, когда диагноз может быть еще и не ясен. В первую очередь это, безусловно, касается пациентов с тромбозами в анамнезе.

В последние годы были созданы лекарственные препараты и биологически активные пищевые добавки, содержащие большие дозы высокоочищенных ПНЖК омега-3. Они содержат меньшее количество общего жира, по сравнению с рыбьим жиром, в их состав не входят насыщенные жирные кислоты.

Из витаминов они содержат только витамин Е, используемый как антиоксидант в низких дозах. Результаты первых

клинических исследований этих препаратов показали их высокую эффективность и безопасность. В этом отношении большой интерес представляет натуральный лекарственный препарат «Витрум Кардио Омега-3» производства компании «Юнифарм Инк», США. Он содержит ПНЖК омега-3 в дозе 500 мг в оптимальном соотношении (300 мг ЭПК + 200 мг ДГК) и 2 мг витамина Е, как антиоксиданта. Это позволяет эффективно использовать препарат «Витрум Кардио Омега-3» и в акушерской практике. Крайне перспективно, с нашей точки зрения, применение омега-3 ПНЖК с усиленным противовоспалительным эффектом, учитывая роль воспаления в патогенезе многих патологических синдромов, связанных с опухолевым ростом. Таковым является «Зинаксин с Омега-3» («Ферросан», Дания), который помимо омега-3 ПНЖК (150 мг) содержит экстракты имбиря лекарственного и калгана китайского, известных своими противовоспалительными свойствами. Важной особенностью препарата является используемая при его производстве технология «направленного действия» LIPOCAP, оптимизирующая доставку действующих веществ в очаг воспаления.

Витамин А, витамин Е, аскорбиновая кислота, пантотеновая кислота, тиамин, рибофлавин, пиридоксин, препараты магния усиливают действие. Витамин Е предупреждает окисление двойной связи жирных кислот (антиоксидантное действие).

Назначение Омега-жирных кислот вместе с варфарином не приводит к каким-либо геморрагическим осложнениям, однако при комбинированном приеме необходим контроль протромбинового времени и МНО.

Применение высоких доз (более 2 г) омега-3 вместе с антиагрегантами и/или антикоагулянтами может потенцировать эффекты последних. Поэтому важно с осторожностью назначать антиагреганты (аспирин, курантил) в сочетании с антиоксидантами.

В нашем исследовании было показано, что на фоне длительного приема заместительной гормональной терапии в сочетании с полиненасыщенными жирными кислотами происходит нормализация параметров гемостазиограммы, в особенности маркеров тромбофилии (ТАТ, F1+2, Д-димера).

ЛИТЕРАТУРА

- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.:Триада-Х, 2003.
- Braunstein J.B., Kershner D.W., Bray P., Gerstenblith G. et al. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women // *Chest*. — 2002. — Vol. 121, № 3. — P. 906-920.
- Herrington D.M., Vittinghoff E., Howard T.D. et al. Factor V Leiden, Hormone Replacement Therapy, and Risk of Venous Thromboembolic Events in Women With Coronary Disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22, № 6. — P. 1012-1017.
- Hoibraaten E., Qvigstad E., Arnesen H. et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy—results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET) // *Thromb. Haemost.* — 2000. — Vol. 84, № 6. — P. 961-967.
- Rosendaal F.R., Vessey M., Rumley A. et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis // *Br. J. Haematol.* — 2002. — Vol. 166, № 4. — P. 851-854.
- Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Tanis B., Helmerhorst C. Estrogens, Progesterons and thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1, № 7. — P. 1371-1380.
- Bush T.L., Barrett-Connor E., Cowan L.D. et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study // *Circulation*. — 1987. — Vol. 75, № 6. — P. 1102-1109.
- Grodstein F., Stampfer M.J., Manson J.E. et al. Postmenopausal Estrogen and Progestin Use and the Risk of Cardiovascular Disease // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335, № 7. — P. 453-461.
- Hulley S., Grady D., Bush T. et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group (HERS) // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280, № 7. — P. 605-613.
- Psaty B.M., Smith N.L., Lemaitre R.N. et al. Hormone Replacement Therapy, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Incident Nonfatal Myocardial Infarction in Postmenopausal Women // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285, № 7. — P. 906-913.
- Sudhir K., Chou T.M., Chatterjee K. et al. Premature Coronary Artery Disease Associated With a Disruptive Mutation in the Estrogen Receptor Gene in a Man // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96, № 10 — P. 3774-3777.
- Sullivan J.M., Vander Zwaag R., Hughes J.P. et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women // *Arch. of Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150, № 12. — P. 2557-2562.
- Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360, № 9337. — P. 942-944.
- Koh K.K., Mincemoyer R., Bui M.N. et al. Effects of Hormone-Replacement Therapy on Fibrinolysis in Postmenopausal Women // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336, № 10. — P. 683-691.
- Schuit S.C.E., Oei H.H., Witteman J.C.M. et al. Estrogen Receptor- α Gene Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction. — 2004. — *JAMA*. — Vol. 291, № 24. — P. 2969-2977.
- Cushman M., Legault C., Barrett-Connor E. et al. Effect of Postmenopausal Hormones on Inflammation-Sensitive Proteins. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study (PEPI) // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100, № 7. — P. 717-722.
- Lauritzen Ch., Studd J. Current Management of the Menopause. — London, 2005.
- Lowe G.D. Circulating inflammatory markers of cardiovascular and non-cardiovascular disease // *J. of Thromb. and Haemost.* — 2005. — Vol. 3, № 8. — P. 1618-1627.
- Nelson H.D. Assessing Benefits and Harms of Hormone Replacement Therapy: Clinical Applications // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288, № 7. — P. 882-884.
- Pradhan A.D., Manson J.E., Rossouw J.E. et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incidence of coronary heart disease // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288, № 8. — P. 980-987.
- Seelig M.S., Altura B.M., Altura B.T. Benefits and Risks of Sex Hormone Replacement in Postmenopausal Women // *J. of the Am. Coll. of Nutr.* — 2004. — Vol. 23, № 5. — P. 482-496.

Полный список литературы на сайтах
www.mfvt.ru, www.pmarchive.ru.