



А.О. ПОЗДНЯК

Казанская государственная медицинская академия

УДК 618.1:615.357

Возможности использования заместительной гормональной терапии с позиции современных международных исследований

Поздняк Александр Олегович

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины, профессор кафедры эндокринологии
420139, г. Казань, ул. Дубравная, д. 23, кв. 212, тел. 8-917-274-92-06, e-mail: pozd-alexandr@rambler.ru

В статье обсуждаются дискуссионные аспекты использования препаратов заместительной гормональной терапии. Приводятся результаты международных исследований по безопасности ЗГТ. Даны показания и противопоказания к ее использованию, выделены категории женщин, которым ЗГТ особенно показана.

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, менопауза, эстрогены, гестагены.

A.O. POZDNYAK

Kazan state medical academy

The possibilities of hormone replacement therapy from the position of modern international investigations

The discussional aspects of hormone replacement therapy (HRT) are presented in this article. The results of international investigations concerning side effects of HRT are discussed. Indications and contraindications for using of HRT, the categories of women which need HRT are described here.

Keywords: hormone replacement therapy, menopause, estrogens, gestagens.

Проблема «качества жизни» женщин в период пери- и постменопаузы становится все более острой и с годами не утрачивает своей актуальности. Это связано, прежде всего, с увеличением продолжительности жизни, так называемым старением населения планеты и продлением возраста трудоспособности, что приобретает не только медицинское, но и социально-экономическое значение как в нашей стране, так и в других развитых странах. Несмотря на активную пропаганду здорового образа жизни от юности до старости и существование целого ряда профилактических и геропротекторных программ, направленных на сохранение здоровья женщин, именно заместительная гормональная терапия (ЗГТ) остается «золотым стандартом» и главным патогенетически обоснованным медикаментозным методом лечения климактерических нарушений. Однако использование ЗГТ сегодня в России оценивается неоднозначно врачами различных специальностей. Несмотря на очевидные преимущества подобной терапии (профилактика остеопороза, ишемической болезни сердца, болезни Альцгеймера, стабилизация массы тела и др.) существует значительное число «гормонофобов», в первую очередь, среди онкологов.

Что же происходит с гормональной функцией яичников уже в пременопаузальный период, когда менструальная

функция еще сохранена? В первую очередь, это постепенное уменьшение количества овуляторных менструальных циклов, сопровождающееся естественным снижением уровня прогестерона при достаточном эстрогенном фоне (40-45 лет) [1]. Относительная гиперэстрогемия может приводить к активным пролиферативным процессам в эндометрии, молочных железах, росту миомы матки, возникновению тяжелого предменструального синдрома, мастодинии. В последующем, после 45 лет, появляется одновременный дефицит прогестерона и эстрогенов, следствием которого становится хорошо известная клиническая картина эстрогендефицита, свойственной климактерию (вегетативные симптомы, урогенитальная атрофия, прогрессирование остеопороза). Важно отметить, что интерстициальная ткань яичника продолжает вырабатывать андрогены в достаточном количестве, что может приводить к признакам андрогенизации (гирсутизм, аллопеция, абдоминальное ожирение). Доказательством этого является различная степень повышения уровня ФСГ и ЛГ у женщин в пременопаузе: уровень ФСГ возрастает в 10-13 раз, а ЛГ – только в 3-4 раза. Естественно, повышение ФСГ происходит вследствие отчетливого снижения уровня эстрогенов, а ЛГ увеличивается умеренно вследствие постоянного блокирующего эффекта

яичниковых андрогенов при дефиците прогестерона. Далее в периоде постменопаузы происходит прогрессирование вазомоторных, метаболических и атрофических процессов, остеопороза, появление когнитивных нарушений.

При анализе причин смертности среди женщин старше 65 лет необходимо отметить, что основное место занимают сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом – 44% (сердечно-сосудистая патология – 34%, цереброваскулярные – 10%), далее следуют онкозаболевания – 15%, хронические заболевания дыхательных путей – 6%, рак молочной железы – 4%, сахарный диабет – 3%, другие заболевания составляют 28% [2]. Известен протективный эффект эстрогенов в отношении развития факторов атерогенеза, и правильное использование препаратов ЗГТ приводит к существенному снижению риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). В исследовании The Nurses Health Study, включавшем 121700 медсестер в возрасте 30-55, лет в течение тридцатилетнего периода наблюдения было выявлено, что женщины, получавшие ЗГТ, имели риск развития ИБС на 30% ниже по сравнению с теми, кто не применял подобную терапию [3].

Несмотря на хорошо известные данные о положительном эффекте препаратов ЗГТ в отношении уменьшения общей смертности женщин, увеличения продолжительности и качества жизни, ситуация с их использованием в России далека от оптимальной. По данным на 2008 г., среди российских женщин в возрасте 45-65 лет только 0,6% получали ЗГТ, в то время как в США – 10%, Германии – 11%, Англии – 10%, в небольшой Швейцарии – 15% женщин (IMS, 2008). При этом следует отметить, что в Европе неуклонно растет число самих женщин-врачей, в первую очередь, гинекологов, использующих ЗГТ (например, в Англии еще в конце 90-х годов они составляли 55% в популяции женщин-врачей).

«Гормонофобия» в России определяется опасением увеличения риска онкозаболеваний при длительном использовании ЗГТ. Действительно, при назначении ЗГТ требуется оценка рисков и тщательное обследование пациенток. Необходимо помнить основные противопоказания для ЗГТ: 1) нелеченный рак молочной железы и эндометрия, опухоли яичников; 2) почечная и печеночная недостаточность; 3) острый тромбоз, тромбозомболия; 4) менингиома; 5) маточное кровотечение неясного генеза; 6) тяжелые формы сахарного диабета. Обследование перед назначением ЗГТ включает в себя:

- изучение анамнеза с учетом противопоказаний;
- гинекологическое обследование с онкоцитологией;
- УЗИ эндометрия с оценкой его толщины;
- маммография, пальпация молочных желез;
- липидограмма, оценка АД, гемостазиограмма;
- желательна остеоденситометрия;
- по показаниям исследование тиреоидных гормонов (при наличии патологии щитовидной железы).

Первое контрольное обследование женщин, получающих ЗГТ, проводится через 3 месяца, в последующем каждые 6 месяцев.

В 2011 г. была принята обновленная версия рекомендаций Международного общества менопаузы (IMS), в которых изложены некоторые основные положения о назначении ЗГТ:

- Решение о назначении ЗГТ должно быть частью стратегии, включающей рекомендации в отношении таких аспектов образа жизни, как питание, физические упражнения, отказ от курения, безопасный уровень потребления алкоголя и др.
- ЗГТ следует назначать индивидуально и подбирать с учетом симптомов и необходимости профилактики, а

также индивидуального и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины. Риски и польза ЗГТ отличаются у женщин в период перехода к менопаузе и у лиц более старшего возраста.

- Женщины, у которых спонтанная или ятрогенная менопауза наступает в возрасте до 45 и особенно до 40 лет, имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остеопороза, а также более высокий риск развития аффективных расстройств и деменции. ЗГТ может смягчать симптомы и сохранить плотность костной ткани, и ее применение рекомендуется

- продолжать по меньшей мере до достижения среднего возраста возникновения менопаузы.

- Не следует проводить ЗГТ без четких показаний к применению, т.е. при отсутствии значительных симптомов или физических проявлений недостаточности эстрогенов.

- Женщинам, принимающим ЗГТ, следует минимум один раз в год проходить обследование у гинеколога, включая обсуждение образа жизни и разработки стратегии по предотвращению или смягчению течения хронических заболеваний и консультаций у смежных специалистов при необходимости. Показаний к более частому маммографическому обследованию или скрининговому анализу мазка из шейки матки в настоящее время нет.

- Причины для обязательных ограничений продолжительности ЗГТ не имеются. Решение о продолжении или прекращении терапии должны принимать хорошо информированная пациентка и ее врач в зависимости от целей лечения и объективной оценки пользы и рисков на текущий момент.

- Дозу препарата следует титровать до наименьшей эффективной дозы. Более низкие дозы ЗГТ, чем те, которые использовались в практике ранее, могут в достаточной мере уменьшать симптомы и поддерживать качество жизни у многих женщин.

- Прогестерон следует добавлять к системному эстрогену при лечении всех пациенток с сохраненной маткой для предупреждения развития гиперплазии и рака эндометрия.

В целом, говоря о положительном действии ЗГТ, следует подчеркнуть ее доказанное положительное влияние при эстрогендефицитных постменопаузальных нарушениях, а именно:

- ЗГТ остается наиболее эффективным средством при вазомоторных симптомах и атрофии органов мочеполовой системы. На фоне ЗГТ также возможно улучшение других обусловленных менопаузой нарушений, таких как боли в суставах и мышцах, перепады настроения, нарушения сна, половая дисфункция (в том числе снижение либидо). Также отмечено положительное влияние на качество жизни.

Проведенные в последние годы крупномасштабные когортные исследования выявили неоднозначные выводы в отношении риска развития онкологических заболеваний при использовании ЗГТ. Так, в исследовании Million Women Study было выявлено относительное снижение риска развития рака эндометрия при использовании монофазной ЗГТ в постменопаузе – 0,71 [4]. При использовании чистых эстрогенов и андрогенсодержащих препаратов риск несколько возрастал. Таким образом, в рекомендациях IMS (2007) отмечено, что гестагены должны добавляться всем женщинам с интактной маткой для предотвращения гиперплазии и рака эндометрия. Интересные выводы были сделаны в исследовании French E3N, которое длилось 12 лет и включало 80377 женщин, среди которых было выявлено 2354 случая инвазивного рака молочной железы. Показано,



что риск развития данного рака зависел от вида гестагена в составе ЗГТ: предпочтительнее оказался дидрогестерон (снижение относительного риска до 0,77) [5]. Другие гестагены с андрогенным эффектом (норэтистерон ацетат, медроксипрогестерон ацетат) и антиандрогенным эффектом (ципротеронацетат) показали относительное увеличение риска рака молочной железы в пределах 1,48-2,57. Использование чистых эстрогенов также увеличивало относительный риск рака молочной железы до 1,32. Таким образом, эпоха использования чистых пероральных эстрогенов в качестве ЗГТ остается уже в прошлом, так как даже при удаленной матке остается еще одна эстрогензависимая мишень – молочная железа. Определенное место остается у эстрогенов местного действия (свечи, трансдермальный гель), которые эффективно купируют явления уrogenитальной атрофии при значительно меньшем системном действии. Выбор препарата для ЗГТ должен определяться метаболической нейтральностью, отсутствием андрогенного эффекта, четким антипролиферативным гестагенным действием, максимальным сходством с эндогенными стероидными производными. Назначая препараты ЗГТ, мы проводим достаточно быструю коррекцию нейровегетативных, косметических психологических симптомов, одновременно решая долгосрочную задачу – профилактику остеопороза, ИБС, депрессии, болезни Альцгеймера, метаболического менопаузального синдрома.

Важным моментом является рациональное использование ЗГТ при хирургической менопаузе. Частота оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы высока (например, в Норвегии – 36%, Англии – 25%, России – 38%) [6], подобные операции, как правило, проводятся у женщин репродуктивного возраста (40-43 года), 90% гистерэктомий выполняются по поводу доброкачественных заболеваний. Вполне понятно, что при овариэктомии как в сочетании с гистерэктомией, так и без нее, происходит острое одномоментное выключение гормональной функции яичников с последующим быстрым развитием постовариэктомического синдрома [6]. Но даже при частичном или полном сохранении ткани яичников у 20-50% женщин овариальная функция постепенно снижается в течение нескольких месяцев задолго до возраста естественной менопаузы, также приводя к появлению тяжелого климактерического синдрома (вследствие нарушения кровоснабжения яичников в результате оперативного вмешательства). Поэтому не должна вызывать сомнения необходимость назначения ЗГТ непосредственно после оперативного вмешательства в монофазном непрерывном режиме. Ведь аксиомой является назначение тиреоидных гормонов после тотальной или субтотальной тиреоидэктомии, но в данном случае врач зачастую начинает сомневаться в необходимости подобной терапии, и пациентка выписывается из стационара без рекомендации ЗГТ, а в последующем в женской консультации она также остается без лечения. Через 5-6 лет перед нами предстает женщина с избыточным весом, выраженным остеопорозом, уrogenитальной дистрофией, нарушениями липидного обмена. Схожие явления происходят и у женщин с преждевременной менопаузой (в том числе при синдроме истощенных яичников), они без сомнения нуждаются в ЗГТ.

Профилактика остеопороза при использовании ЗГТ имеет, наверное, уже социальное значение. Последствия остеопороза при раннем выключении функции яичников приводят к значительному увеличению риска остеопоротических переломов (компрессионные переломы позвонков, перелом лучевой кости в «типичном» месте, перелом шейки бедра) [7]. Последний приводит к тяжелой инвалидизации и смертности

до 20-30% в первый месяц после перелома. В настоящее время предложено значительное количество препаратов для лечения остеопороза, но необходимо помнить, что именно эстрогены оказывают мощное протективное действие на костную ткань и обеспечивают: 1) увеличение всасывания кальция в кишечнике; 2) активацию синтеза кальцитонина; 3) активацию остеобластов; 4) нормализацию обмена витамина Д; 5) снижение активности «остеопоротических» гормонов: тироксина, кортизола, паратиреоидного гормона [8]. Пока остается высокая рецепция к эстрогенам в костной ткани, идеальным вариантом лечения остеопороза можно считать ЗГТ с последующим назначением препаратов кальция в сочетании с витамином Д, другими препаратами патогенетической терапии. [9]. Конечно, это не касается женщин с сенильным остеопорозом, которые впервые обратились к врачу в возрасте 70-75 лет, в этом случае чувствительность эстрогенных рецепторов в костной ткани уже потеряна на фоне глубокой постменопаузы, и необходимость в ЗГТ исчезает (применяются другие подходы лечения остеопороза).

Какие препараты для ЗГТ имеются в нашем арсенале сегодня? Среди эстрогенов выбор невелик: натуральные эстрогены (17β-эстрадиол, эстрадиол валерат), однако, гестагены представлены большим разнообразием: 1) производные норэтистерона (левоноргестрел, норгестрел, норэтистерон ацетат), обладающие андрогенными эффектами; 2) гонаны, не содержащие этильную группу (диенгест); 3) производные спиронолактона (дроспиренон); 4) производные прогестерона (дидрогестерон, ципротерон ацетат, медроксипрогестерон ацетат).

Использование препаратов ЗГТ с андрогенным эффектом должно быть крайне ограничено. Во-первых, как уже было отмечено, большинство женщин в климактерии имеют относительную гиперандрогению, не следует усугублять проявления андрогенизации, во-вторых, эти препараты всегда увеличивают массу тела, учитывая выраженное анаболическое действие, в-третьих, возможны нарушения липидного обмена (снижение уровня липопротеидов высокой плотности), в-четвертых, имеется определенная настороженность в отношении риска развития рака молочной железы и эндометрия (исследования Million Women Study, FrenchE3N). Использование чистых андрогенов у женщин (андрогель, андриол) является недопустимым, так как по инструкции к применению они не используются у женщин, и нельзя нарушать действующее законодательство, как бы того ни хотелось.

Существенные перспективы имеет использование ЗГТ с дроспиреноном, который относится к группе инновационных гестагенов. Показаниями к использованию данного варианта ЗГТ является повышение АД, задержка жидкости, отеки, синдром, проявления андрогенизации, повышение массы тела в климактерическом периоде. Дроспиренон используется в составе монофазной ЗГТ в постменопаузальном периоде (препарат «Анжелик») и является на сегодняшний день одним из наиболее безопасных ее вариантов. Недавно завершено неинтервенционное европейское исследование EURAS-HRT (более 30000 участниц, средний возраст включения в исследование 53 года) еще раз подчеркнуло актуальность безопасности использования препарата «Анжелик». При его использовании в сравнении с другими препаратами непрерывной комбинированной ЗГТ были получены следующие результаты: 1) реже требовалось назначение гипотензивной терапии; 2) реже встречались серьезные сердечно-сосудистые события; 3) отмечалась тенденция к снижению встречаемости рака молочной железы. В

качестве современного гестагена в составе монофазной ЗГТ может использоваться и диеногест, особенно при явлениях гиперандрогении (препарат «Климонд»). Также необходимо остановиться на производном натурального прогестерона – дидрогестероне (препарат «Фемостон»). Положительными свойствами дидрогестерона являются метаболическая нейтральность, отсутствие андрогенного действия, оптимальный профиль безопасности в отношении онкологических заболеваний, универсальность (возможность применения практически у всех женщин в пре- и постменопаузе). Действительно, «Фемостон 1/10» (низкодозированный циклический режим) применяется как стартовая терапия в перименопаузе, а также при климактерическом синдроме легкой или средней тяжести; «Фемостон 2/10» (традиционный циклический режим) используется при тяжелом климактерическом синдроме, ранней или преждевременной менопаузе; «Фемостон 1/5 конти» (низкодозированный монофазный режим) рекомендуется в постменопаузе при выраженных симптомах урогенитальной атрофии, для профилактики остеопороза, при климактерическом синдроме средней и тяжелой степени, оптимален при хирургической менопаузе.

Широкоиспользуемые сегодня фитоэстрогены, естественно, не могут являться альтернативой ЗГТ. Обладая некоторым положительным эффектом в отношении психоэмоциональных симптомов климактерия, они не способны оказывать профилактического действия в отношении остеопороза, ИБС, нарушений липидного обмена, проявлений урогенитальной атрофии, увеличения массы тела. Применение их ограничено месяцами, в то время как ЗГТ рассчитана на годы и только в этом случае окажет эффект в отношении улучшения качества жизни женщины в целом.

Дискуссионным остается вопрос о длительности проведения ЗГТ. Логичными являются рекомендации IMS о проведении ЗГТ у женщин при хирургической или преждевременной менопаузе по крайней мере до среднего возраста ее естественного наступления (51-52 года) с дальнейшей оценкой необходимости ее продолжения. Клиническая симптоматика выраженного климактерического синдрома может потребовать проведения ЗГТ и в старшем возрасте – 60-65 лет до купирования соответствующих симптомов. Настораживают рекомендации пожизненного использования ЗГТ. Они вызывают сомнения по некоторым позициям: 1) с возрастом происходит постепенное снижение чувствительности эстрогенных рецепторов органов и тканей при сохраненном потенциале опухолевого роста; 2)

основные выводы о безопасности тех или иных вариантов ЗГТ были сделаны на когорте женщин до 70 лет. Является ли физиологичным активное насыщение организма женщины эстрогенами в 70-75 лет? Думается, нет, и, на мой взгляд, время проведения ЗГТ должно ограничиваться возрастом 60-65 лет.

Итак, какие же категории женщин в первую очередь нуждаются в ЗГТ?

Задача врачей-гинекологов и эндокринологов состоит в активном применении ЗГТ у женщин с хирургической менопаузой, женщин с ранней или преждевременной менопаузой, при четкой клинической симптоматике климактерического синдрома независимо от возраста. При охвате ЗГТ хотя бы этих трех категорий женщин мы уже сможем значительно увеличить те «плачевные» проценты использования заместительной гормональной терапии в России на первом этапе. Дальнейшая перспектива – использование ЗГТ относительно здоровыми женщинами для профилактики патологии сердечно-сосудистой системы, остеопороза, улучшения качества жизни в климактерическом периоде. При высокой эффективности многих препаратов ЗГТ приоритетом остается оптимальный профиль безопасности в условиях длительного применения эстроген-гестагенных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И. Оперативная гинекология. — 1998. — 320 с.
2. Кулаков В.И. и соавт. Руководство по оперативной гинекологии. — 2006. — 640 с.
3. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение). — М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. — 208 с.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М., 1997. — 632 с.
5. Anderson RN. Natl Vital Stat Rep. — 2001. — Vol. 49. — P. 1-13.
6. Fournier A. et al. // Int. J. Cancer. — 2005. — Vol. 114, № 3. — P. 448-54.
7. Million Women Study Collaborators // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1543-51.
8. Nurses Health Study // Journal of Women's Health. — 2006. — Vol. 15, № 1. — P. 120-123.
9. Verhaar H.J.J., Damen C.A., Duursma S.A., Scheven B.A.A // Bone. — 1994. — Vol. 15. — P. 307-311.

WWW.PMARCHIVE.RU

САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»