

ПРОБЛЕМА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Н.М. Подзолкова, Т.И. Никитина

Кафедра акушерства и гинекологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

До настоящего времени остаются дискуссионными и спорными вопросы о пользе и риске применения препаратов заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в менопаузе с учетом их влияния на сердечно-сосудистую систему, молочную железу, возникновение тромбозмболических осложнений, когнитивных расстройств и болезни Альцгеймера. Если качество жизни женщины существенно не нарушено и менопаузу можно рассматривать как физиологическое явление, риски ЗГТ не оправдывают ее использование. В то же время при наличии менопаузальных симптомов единственным и самым эффективным методом их купирования, улучшения качества жизни и сексуальности является ЗГТ. При этом не существует никаких других методов терапии, которые были бы достоверно сравнимы с ЗГТ. Представлены рекомендации исполнительного комитета Международной ассоциации по менопаузе по применению ЗГТ в период климактерия, подготовленные на основании мета-анализа результатов многочисленных клинических исследований.

Ключевые слова: менопауза, заместительная гормональная терапия, эстрогены, прогестагены

Возрастное снижение функции яичников и возникновение эстрогенного дефицита приводят к появлению симптомов менопаузы, основным и наиболее эффективным методом коррекции которых является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность ЗГТ в отношении вазомоторных и психоэмоциональных нарушений, симптомов урогенитальных расстройств, остеопоротических переломов [17, 24]. Терапия эстрогенами позитивно влияет на инсулинорезистентность, благотворно сказывается на метаболизме углеводов, приводит к снижению заболеваемости сахарным диабетом типа 2 [3, 5].

Известно положительное влияние ЗГТ на липидный обмен. Значительное снижение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) обусловлены вызванной ЗГТ активацией гепатоцитарных рецепторов ЛПНП и захватом их печенью. Уровень ЛПВП увеличивается в результате повышения скорости образования основного белкового компонента ЛПВП – апопротеина АI и изменения активности печеночной протеидлипазы, играю-

щей основную роль в катаболизме ЛПВП. Наряду с этим большинство исследователей признают, что антиатеросклеротический эффект эстрогенов объясняется не только их влиянием на липидный обмен, но и взаимодействием гормонов с рецепторами сосудов гладкомышечных клеток, что вызывает их миграцию и пролиферацию. Благоприятное действие ЗГТ проявляется и уменьшением числа случаев колоректального рака [16].

Однако, несмотря на значительное число и высокую достоверность клинических данных, касающихся эффективности и безопасности ЗГТ, до настоящего времени продолжают споры по поводу пользы и риска применения препаратов ЗГТ с учетом их влияния на сердечно-сосудистую систему, молочную железу, возникновение тромбозмболических осложнений, когнитивных расстройств и болезни Альцгеймера. Можно сказать, что в настоящее время ЗГТ проходит “второй драматический период” в истории своего развития. Первый относится к 1970-м гг., когда в результате применения эстрогенов в виде монотерапии увеличилось число случаев гиперпластических процессов и рака эндометрия. Для их предупреждения в схемы лечения стали добавлять прогестаген, что привело к

созданию эстроген-гестагенных препаратов ЗГТ.

В настоящее время после проведения крупномасштабных исследований WELL-HART, WAVE (Women's Angiographic Vitamin and Estrogen), ERA, HERS, Nurses' Health Study, WHI и анализа их спорных результатов подчеркивается важность индивидуального подхода к применению различных форм ЗГТ. Выбор варианта ЗГТ зависит от целей терапии, возраста женщины, срока менопаузы, лекарственной формы препарата, его гестагенной составляющей, сопутствующей экстрагенитальной патологии, что во многом определяет риск ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, инвазивного рака молочной железы (РМЖ) и тромбозмболических осложнений.

На основании анализа проведенных исследований, а также благодаря работе Комитета Международной ассоциации по менопаузе с привлечением экспертов по проблемам климактерия, представителей 40 национальных и региональных обществ по менопаузе опровергнуто множество неверных представлений и предубеждений относительно ЗГТ, разработаны рекомендации по ведению женщин в климактерии. При проведении данной работы в учет принимались лишь результаты рандоми-

зированных контролируемых исследований (уровень доказательности А) или наблюдательных исследований/исследований случай—контроль (уровень доказательности В).

Безусловно основной темой обсуждения вопросов ведения менопаузы и оценки баланса выгода/риск ЗГТ является проблема качества жизни женщины. Если оно существенно не нарушено и менопаузу можно рассматривать как физиологическое явление, риски ЗГТ не оправдывают ее использование. В то же время при наличии менопаузальных симптомов единственным и самым эффективным методом их купирования, улучшения качества жизни и сексуальности является ЗГТ. При этом не существует никаких других методов терапии, которые были бы достоверно сравнимы с ЗГТ.

ЗГТ и сердечно-сосудистая система

Результаты проведенных клинических исследований в отношении влияния ЗГТ на сердечно-сосудистую систему сильно разнятся и подчас противоречат друг другу. Многие из них подтверждают благоприятный эффект ЗГТ на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Крупное 25-летнее проспективное эпидемиологическое исследование Nurses' Health Study показало, что ЗГТ уменьшает частоту развития инфаркта миокарда, общую и сердечно-сосудистую смертность. Снижение смертности на фоне приема эстрогенов и эстроген-гестагенных комбинаций у постменопаузальных женщин с сердечной недостаточностью наблюдалось в исследовании BEST [13]. В ряде работ было выявлено, что применение современных схем эстроген-гестагенной терапии вызывает значительный регресс гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией, уменьшение секреции ренина, небольшое, но статистически значимое снижение систолического и диастолического артериального давления (АД), в основном обусловленное выраженным уменьшением

общего периферического сосудистого сопротивления [20].

Однако в ряде крупных исследований (WELL-HART, ERA, WAVE) имеются данные об отсутствии какого-либо влияния ЗГТ на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Так, в исследовании ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis), в котором изучали степень стеноза коронарных артерий, не выявлено значимых различий в диаметре просвета сосудов между группами ЗГТ и плацебо [23]. Влияние ЗГТ на течение уже имеющихся ССЗ стало предметом слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study). В него были включены женщины постменопаузального возраста (от 44 до 79 лет, средний возраст — 67 лет) с установленным диганозом ИБС.

Первичная конечная точка включала коронарную смерть и нефатальный инфаркт миокарда, вторичными конечными точками были случаи коронарных реваскуляризаций, нестабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности, остановки сердца, инсульта, острого нарушения мозгового кровообращения, облитерирующего атеросклероза периферических артерий и смертность от всех причин. В течение первого года ЗГТ вызвала повышение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений с последующим его снижением, так что на пятом году исследования не было достоверного различия между группами ЗГТ и плацебо в отношении первичной и вторичных конечных точек. На основании этих данных исследователями HERS был сделан вывод о нецелесообразности использования ЗГТ для вторичной профилактики ССЗ [25].

Результаты крупнейшего многоцентрового исследования WHI (Women's Health Initiative), прошедшего в США, вызвали бурные дебаты в медицинском сообществе. Около 30 тыс. женщин получали комбинацию эстрогена с прогестагеном, только эстроген (после гистерэктомии) или плацебо. Исследова-

ние было досрочно прекращено в основной части в 2002 г. в связи с повышением риска ИБС, инсульта, тромбоза глубоких вен, инвазивного РМЖ в отсутствие негативного влияния на общую смертность, включая сердечно-сосудистые и онкологические причины, у пациенток, получавших терапию конъюгированными конскими эстрогенами в дозе 0,625 мг/сут в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом в дозе 2,5 мг/сут. В группе монотерапии эстрогенами отмечено снижение риска ИБС, общей смертности в отсутствие влияния на частоту ССЗ, общую онкологическую заболеваемость (The Writing Group, 2002).

Неоднозначность результатов клинических исследований по применению ЗГТ в качестве профилактики ССЗ, вероятно, связана с несколькими факторами: включением в исследование женщин старше 60 лет, одинаково высокими дозами препаратов во всех возрастных группах, различной продолжительностью постменопаузального периода к моменту включения участниц в исследование. Например, в исследовании WELL-HART (Women's Estrogen/progestin and Lipid Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial), показавшем отсутствие эффекта ЗГТ на развитие атеросклероза, постменопауза у женщин в среднем продолжалась на 5 лет дольше, чем в схожем по протоколу исследовании EPAT, где отмечено достоверное уменьшение толщины комплекса интима-медиа артерий на фоне приема эстрогенов [12]. В то же время известно, что благоприятное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему наблюдается преимущественно у более молодых женщин в первые годы постменопаузы и до развития выраженных атеросклеротических изменений сосудов [13].

И наконец, расхождение результатов исследований может быть следствием использования различных видов и режимов ЗГТ.

Таким образом, результаты, представленные WHI, группой HERS и Nurses' Health Study, позволяют сделать вывод, что кардиопротективный

потенциал ЗГТ оказывается наибольшим при ее использовании у относительно молодых пациенток и именно при первичной профилактике еще не развившихся ССЗ.

Данные мета-анализа аналитических популяционных исследований, оценивавших кардиопротективные свойства ЗГТ, показали, что применение эстрогенов и эстроген-гестагенных комбинаций приводит к снижению риска ИБС лишь в первые 5–10 лет менопаузы (максимально – до 59 лет). С помощью методов доказательной медицины выявлено, что при проведении ЗГТ в ранней менопаузе в первые 1–2 года ее применения не наблюдается увеличения числа коронарных событий, что, возможно, связано со значительно меньшей выраженностью кальцификации коронарных сосудов в этом возрасте. Продолжительность терапии как эстрогенами, так и комбинированными эстроген-гестагенными препаратами прямо коррелирует с уменьшением числа случаев ИБС (уровень доказательности А, В) [3, 6]. Спорные результаты отмечены в отношении риска ишемического инсульта и венозных тромбозов. Так, исследование WHI показало отсутствие повышенного риска ишемического инсульта, что не согласуется с данными результатов исследования Nurses' Health Study. Однако подчеркнуто, что распространенность данного заболевания в возрасте до 59 лет низка, что делает атрибутивный риск ишемического инсульта чрезвычайно малым. Несмотря на то что риск венозного тромбоза на фоне ЗГТ увеличивается вдвое, число случаев этого заболевания чрезвычайно мало. Однако важно отметить, что применение трансдермального введения препаратов уменьшает риск по сравнению с пероральным режимом терапии (уровень доказательности В) [27, 28].

Влияние ЗГТ на состояние молочных желез

Наиболее серьезные опасения высказываются многими клиницистами в отношении влияния ЗГТ на состояние молочных желез. Так, дан-

ные Nurses' Health Study показали, что риск РМЖ повышается до 1,30–1,46, однако только при приеме ЗГТ более 5 лет [33]. При менее длительном их приеме он не увеличивается. В других исследованиях, проведенных в США, выявлено незначительное увеличение риска РМЖ у женщин в течение 5 лет непрерывного применения ЗГТ, что составило приблизительно восемь дополнительных случаев на 10 тыс. женщин в год и лишь при использовании комбинированного режима терапии эстрогенами и прогестагенами [7]. Такой вариант ЗГТ может способствовать повышению маммографической плотности у 50 % женщин в постменопаузе в зависимости от режима терапии (дозировки, типа прогестагена). Использование монотерапии эстрогенами не приводит к увеличению частоты РМЖ вплоть до 7 лет применения и мало влияет на маммографическую плотность.

При этом эффект монотерапии эстрогенами на плотность ткани молочных желез является дозозависимым, и ультранизкодозированные режимы не приводят к заметному изменению маммографической плотности [31]. В наблюдательных исследованиях небольшое увеличение риска РМЖ при использовании эстрогенной терапии отмечается только в случае ее длительного применения (уровень доказательности В) [8]. Однако, несмотря на то что исходное увеличение маммографической плотности является фактором риска РМЖ, нет никаких данных в поддержку прямой взаимосвязи изменения этого показателя на фоне приема ЗГТ с повышением риска РМЖ [4].

Необходимо отметить, что существует значительная вариабельность частоты РМЖ и факторов риска этого заболевания в различных регионах мира. При этом ЗГТ является таким же фактором риска РМЖ, как чрезмерное потребление алкоголя, избыточный вес, недостаточная физическая активность (уровень доказательности В). У многих женщин с диагностированным РМЖ отсутствуют все другие известные факторы риска, кроме возраста; с другой стороны, у большинства женщин с известными

факторами риска это заболевание не развивается. Таким образом, мета-анализ клинических исследований позволил Исполнительному комитету Международной ассоциации по менопаузе и участникам форума настоятельно рекомендовать определение индивидуального риска РМЖ перед назначением ЗГТ [29].

Использование ЗГТ для профилактики переломов

Несмотря на то что эффективность ЗГТ в отношении предотвращения всех видов переломов, связанных с остеопорозом [3], и повышения минеральной плотности костной ткани доказана, высказываются предположения, согласно которым ЗГТ не должна использоваться для защиты костей из-за ее неблагоприятного профиля безопасности. По мнению официальных рекомендаций руководящих служб здравоохранения (ЕМЕА – European Medicines Evaluation Agency, FDA – Food and Drug Administration), использование ЗГТ относят к альтернативной терапии второй линии (после бисфосфонатов), которую следует рассматривать в качестве возможного лечебного средства только в случае безуспешности применения других препаратов, при наличии противопоказаний к ним или их непереносимости. Однако непосредственные сравнительные исследования ЗГТ с бисфосфонатами в отношении уменьшения случаев переломов не проводились, и нет никаких очевидных свидетельств, что бисфосфонаты или любая другая антирезорбтивная терапия превосходят по своей эффективности ЗГТ. Поэтому можно полагать, что у женщин в постменопаузе в возрасте 50–59 лет ЗГТ является экономической терапией первой линии, направленной на профилактику переломов, связанных с остеопорозом. При этом даже более низкие по сравнению со стандартной дозой режимы терапии оказывают положительное влияние на минеральную плотность костной ткани, состояние межпозвоночных дисков и в случаях остеоартритов [14].

Влияние ЗГТ на когнитивные нарушения

К настоящему времени результаты клинических исследований не выявили улучшения познавательных способностей среди женщин, начинающих ЗГТ в поздней постменопаузе (т. е. старше 65 лет) [37]. Несмотря на то что нет никаких очевидных свидетельств существенного снижения когнитивной функции в переходном периоде [34], многие женщины испытывают познавательные трудности в связи с возникновением вазомоторных нарушений, бессонницей и лабильным настроением [35, 36]. Так, успешность выполнения тестов, связанных с вербальной памятью, коррелирует с числом объективно зарегистрированных приливов [35]. Купирование вазомоторных и других симптомов в период менопаузы может способствовать коррекции когнитивных нарушений. Результаты исследований показали, что улучшение когнитивной функции на фоне терапии эстрогенами зависит от возраста начала ЗГТ, а данные наблюдательных исследований свидетельствуют о снижении риска болезни Альцгеймера в случае раннего (т. е. в переходный период) начала этой терапии (уровень доказательности В) [15, 32].

Рекомендации по применению ЗГТ в период менопаузы

С позиций мета-анализа, проведенного Исполнительным комитетом Международной ассоциации по менопаузе, были разработаны рекомендации по тактике применения ЗГТ в данный период [1]. Для купирования менопаузальных и урогенитальных симптомов, профилактики потери костной ткани и переломов, атрофических процессов в соединительнотканых структурах и эпителии у женщин после гистерэктомии показано использование монотерапии эстрогенами или эстрогенгестагенной терапии. Возможная клиническая эффективность в отношении профилактики ССЗ и нарушений нервной системы, по-видимому, имеет место, однако требует дальнейшего подтверждения.

В настоящее время отсутствуют данные, которые позволили бы четко определить продолжительность лечения, а также необходимость прекращения ЗГТ у женщин, начавших терапию во время менопаузального перехода в отсутствие симптомов на фоне лечения. На основании имеющихся к настоящему времени данных в процессе консультирования каждой пациентки должны быть взвешены возможный риск и преимущества ЗГТ для того, чтобы сама пациентка смогла принять надлежащее информированное, индивидуальное решение в пользу продолжения или прекращения лечения. Это обсуждение должно быть частью ежегодного анализа соотношения польза/риск терапии у каждой пациентки с учетом произведенных исследований.

В связи с тем что комбинированная ЗГТ связана с небольшим увеличением риска тромбоза глубоких вен, незначительным повышением абсолютного числа случаев РМЖ и снижением частоты колоректального рака и переломов костей, эти вопросы являются темой обсуждения с каждой конкретной пациенткой. Следует все же помнить, что проблемы рака, метаболических и сосудистых заболеваний, атрофических процессов головного мозга не только

касаются пациенток, получающих ЗГТ, но и являются общим предметом внимания женщин, миновавших репродуктивный период.

Число женщин менопаузального возраста повышается, поэтому значение ЗГТ, являющейся методом повышения продолжительности и улучшения качества жизни, будет расти. Главная цель — применение ЗГТ в качестве профилактической меры наряду с изменением стиля жизни, сбалансированным питанием и особенно отказом от курения, а также чрезмерного потребления алкоголя. Общим принципом является назначение ЗГТ при возникновении менопаузальных симптомов. В период менструального перехода нарушается цикличность секреции эндогенных эстрогенов. В этот период препараты ЗГТ, в которых доминируют прогестагены, предпочтительнее назначать в циклическом режиме, что обеспечивает регулярные менструальноподобные кровотечения. Позднее переходят на непрерывный комбинированный режим терапии, на фоне которого менструальноподобные кровотечения отсутствуют. Переход с одного режима на другой осуществляется либо в возрасте 50 лет, либо если пациентка перестает отвечать на циклический режим

НОВЫЕ ВАКАНСИИ И РЕЗЮМЕ каждый день



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС
ДЛЯ ПОИСКА РАБОТЫ И ПОДБОРА ПЕРСОНАЛА
НА РЫНКЕ ФАРМАЦИИ, МЕДИЦИНЫ И КОСМЕТИКИ

WWW.PHARMPERSONAL.RU

терапии. Переход с одного режима на другой осуществляют после менструальноподобного кровотечения в случае его регулярности. При нерегулярных менструальноподобных кровотечениях должны быть исключены причины их нерегулярности. Раннее начало ЗГТ при появлении климактерических симптомов имеет большое значение, поскольку не только позволяет купировать вазомоторные нарушения и улучшить качество жизни, но и защищает женщину от последствий эстрогенного дефицита в дальнейшем.

В связи с тем что ЗГТ не оказывает благоприятного воздействия при уже развившихся заболеваниях сердца и деменции, гормональная терапия должна начинаться в период менопаузального перехода, что является мерой профилактического воздействия в отношении переломов и заболеваний сердца.

С целью профилактики/лечения подбираются адекватные и оптимальные дозы, которые должны быть строго индивидуальными, со снижением дозировки в поздней менопаузе. Дозы эстрогенов соответствуют уровню таковых в фазу ранней пролиферации. Женщины с преждевременной менопаузой, как правило, нуждаются в более высокой дозе, чем женщины старших возрастных групп.

Немаловажное значение имеет путь введения гормонов. Использование трансдермальных систем помогает избежать эффекта “первого прохождения” через печень, что позволяет применять эстрогены у женщин с заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта, а также у пациенток с гипертриглицеридемией. Однако необходимо учитывать, что изолированное применение эстрогенов при гипертриглицеридемии может спровоцировать острый панкреатит. При наружном способе применения уменьшается выраженность колебаний концентрации эстрадиола в плазме крови, а метаболизм и выведение его при этом соответствуют биотрансформации и экскреции естественных эстрогенов. При этом не происходит активации синтеза

факторов прокоагуляции и не изменяется тромбогенный потенциал крови. Однако необходимо отметить, что положительное влияние эстрогенов на липидный обмен отмечается лишь при их пероральном приеме в связи с первичным прохождением через печень. При поступлении эстрогенов через пищеварительный тракт они снижают уровень ЛПНП на 10–15 %, а уровень ЛПВП повышают на 10 %. Трансдермальный способ введения вызывает не столь значительные изменения уровня ЛПНП и не приводит к каким-либо значимым изменениям уровня ЛПВП. Для женщин, предъявляющих жалобы лишь на симптомы мочеполовой атрофии, предпочтительнее назначать низкие дозы эстрогенов, используемых локально.

Различные типы и режимы ЗГТ обладают неодинаковым влиянием на метаболические процессы и ткани, поэтому не могут быть объединены в одну группу как имеющие сходный эффект, согласно своему классу.

Прогестерон/прогестины необходимы для защиты эндометрия. Этому положительному влиянию противостоят эффекты на другие ткани и метаболические процессы. Побочные эффекты и переносимость препаратов для ЗГТ во многом определяются гестагенным компонентом. Известно, что прогестагены в зависимости от типа, вида, способа введения могут ослаблять благоприятные эффекты эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Пероральный прием некоторых прогестагенов ухудшает толерантность к глюкозе, способствует повышению уровня инсулина в крови, препятствует эстрогензависимому синтезу апобелков липопротеидов в печени, уменьшая позитивное влияние эстрогенов на липидный спектр [10]. Все используемые для ЗГТ прогестагены принято подразделять на две основные группы: это натуральный человеческий прогестерон и синтетические производные гестагена – прогестины. Препараты для ЗГТ содержат различные синтетические прогестагены: производные прогестерона (С21-гестагены) и произво-

дные тестостерона (С19-гестагены). К первой группе относятся ципротерона ацетат, дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат.

К производным 19-нортестостерона относятся левоноргестрел, норгестрел, прастерона энантат, норэтистерона ацетат. Прогестагены, структурно относящиеся к классу С19-гестагенов, даже в малых дозах могут отрицательно влиять на липидный состав крови. Производные С19-гестагенов и медроксипрогестерона ацетат повышают резистентность к инсулину и отрицательно влияют на толерантность к глюкозе, поэтому длительное применение этих препаратов у больных сахарным диабетом противопоказано. Прогестерон, медроксипрогестерон, гестаген и 3-кетодезогестрел увеличивают экспрессию рецепторов к тромбину в сосудистой стенке, вызывая вазоконстрикцию [11].

Умеренно выраженная минералокортикоидная активность некоторых С19-гестагенов может успешно использоваться при лечении климактерического синдрома у женщин с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью, а андрогенная – как для достижения позитивного анаболического эффекта, так и для восполнения андрогенного дефицита в менопаузе, приводящего к снижению сексуального влечения. Андрогенный эффект прогестагенов оказывает положительное влияние на костную ткань и обуславливает антидепрессивное воздействие. Однако прогестагены, обладающие андрогенными свойствами, оказываются антагонистами по отношению к эстрогенам в отличие от других прогестагенов, относительно нейтральных. В частности, при прохождении через печень эстрогены уменьшают активность инсулиноподобного фактора роста-1, а прогестагены с остаточной андрогенной активностью препятствуют этому эффекту. Увеличенная активность инсулиноподобного фактора роста-1 может быть связана с повышенным риском РМЖ [22].

Преимущества С21-гестагенов (ципротерона ацетата, дидрогестерона):

- отсутствие андрогенного эффекта и возможность использования их антиандрогенного воздействия на кожу и волосы;
- минимальное влияние на показатели углеводного и липидного обмена;
- минимальная способность связываться с глобулином, связывающим половые гормоны.

По сравнению с С19-гестагенами С21-гестагены оказывают меньшее воздействие на клетки печени. Все вышеперечисленные свойства С21-гестагенов позволили расширить возможности использования препаратов ЗГТ у женщин в менопаузе с сопутствующими эндокринологическими заболеваниями: гиперандрогенией, ожирением, сахарным диабетом. С появлением прогестагенов IV поколения возникла возможность дополнительных положительных воздействий на метаболические системы. В частности, “гибридный” прогестаген диеногест оказывает сильное трансформирующее влияние на эндометрий, но при этом не влияет отрицательно на свертывающую систему крови, липидный спектр, углеводный обмен. Важной особенностью диеногеста являются клинически значимый антиандрогенный эффект, минимальное влияние на ферментные системы печени. Результаты доклинических исследований свидетельствуют об антипролиферативном действии диеногеста на раковые клетки молочной железы. Возможно, что в механизме этого очень важного эффекта диеногеста имеет значение его способность

уменьшать уровень инсулиноподобного фактора роста, что не свойственно другим прогестагенам.

Сочетание гестагенного, антиандрогенного и антимицералокортикоидного действий характеризует новый прогестаген дроспиренон. Благодаря антимицералокортикоидному эффекту он препятствует задержке натрия и воды, нормализует АД. Отсутствие задержки жидкости улучшает переносимость терапии, поскольку позволяет избежать таких неприятных побочных эффектов, как нагрубание молочных желез, отеки, увеличение веса.

В связи со спорными данными в отношении влияния ЗГТ на реологические свойства крови следует считать серьезным недостатком уменьшение уровня антитромбина Ш, контроль которого желателен в ходе проведения ЗГТ. Необходимо помнить, что прогестагенный компонент ЗГТ может вести к увеличению количества продуктов деградации фибрина и фибриногена, истощению антитромбина Ш и даже формированию хронической формы синдрома внутрисосудистого свертывания. В этом смысле у эстрогенов по сравнению с эстроген-гестагенной терапией есть несомненные преимущества, особенно для женщин после гистерэктомии [2, 11]. Однако женщинам с удаленной маткой при некоторых состояниях: аденокарциноме I стадии в анамнезе [9], распространенном эндометриозе (с целью предупреждения активации, возможно, сохранившихся эндометриоидных гетеротопий или их малигнизации),

предпочтительней назначать комбинированный режим ЗГТ.

Определенное преимущество может иметь комбинация гормональной терапии и других видов лечения. Так, дидрогестерон и интравагинальный микронизированный прогестерон нейтральны в отношении суточного профиля и ночного снижения АД, вызываемого трансдермальным эстрадиолом, а добавление ЗГТ может повысить эффективность традиционной антигипертензивной терапии [30].

Заключение

Данные, полученные в результате популяционных исследований, не могут быть автоматически перенесены на каждую конкретную пациентку. При выборе решений в клинической практике и с учетом результатов популяционных исследований основное внимание следует уделять абсолютному, а не относительному риску ЗГТ. При разграничении таких параметров назначения ЗГТ, как соотношение абсолютный риск/выгода и относительный риск/выгода, важно помнить, что относительный риск представляет собой процентное увеличение или снижение абсолютного риска. Индивидуализация ЗГТ с учетом возраста женщины и длительности менопаузы, соотношений относительный риск/выгода и абсолютный риск/выгода поможет не только купировать симптомы эстрогенного дефицита и их последствия в дальнейшем, но и избежать риска возникновения тромбоэмболических осложнений, РМЖ, патологии эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. Ярославль, 2006. 848 с.
2. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г. и др. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы // Сердце. 2004. Т. 3. № 6. С. 276–279.
3. Anderson B, Mattsson LA, Hahn L, et al. Hormone replacement therapy decreases hyperandrogenia and improves homeostasis of glucose and lipid profile in insulin independent diabetes mellitus women at postmenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):638–43.
4. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:798–808.
5. Brussaard HE, Geversen Leuven LA, Kluit C. Effect of 17-beta estradiol on plasma lipids and LDL oxidation in postmenopausal women with type II diabetes mellitus. *Atheroscler Thromb Vase Biol* 1997;17(2):324–30.
6. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–45.
7. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243–53.

8. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027–32.
9. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. Comparison of transdermal estradiol and tibolon for the treatment of oophorectomised women with deep residual endometriosis. *Maturitas* 1999;32(3):189–93.
10. Godsland IF, et al. Insulin resistance, secretion and elimination in postmenopausal women receiving transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993;42:846–53.
11. Herkert O, et al. Gestadene und das Glucocorticoid Dexamethason erhohen die Trombin-Receptor Expression in kultivierten glatten Gefaemuskulzellen. *Geburtch Frauenheilk* 2000;60:78.
12. Herrington DM, Reboussin DM, Broshihan KB, et al. Effect of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(8):522–29.
13. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al for the Womens Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349(6):535–45.
14. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, et al. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2007;22:1791–97.
15. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997;48:1517–21.
16. Kim CJ, Jang HC, Cho DH, et al. Effect of Hormone replacement therapy on lipoprotein (A) and lipids in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 1994;14:275–81.
17. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen treatment of patient with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990;76:290–95.
18. Lobo R. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;164:482–84.
19. Lundstrom E, Bygdesson M, Svane G, et al. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic density. *Climacteric* 2007;10:249–56.
20. Miya Y, Sumino H, Ichikawa S, et al. Effects of Hormone replacement therapy on left ventricular hypertrophy and growth-promoting factors in hypertensive postmenopausal women. *Hypertens Res* 2002;25(2):153–59.
21. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591–602.
22. McCarty MF. Androgenic progestagens amplify the breast cancer risk associated with Hormone replacement therapy by boosting IGF-I activity. *Med Hypothesis* 2001;56:213–16.
23. Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S. Reproductive factors and risk of myocardial infarction. *Am J Epid* 1992;136:408–16.
24. Parker M, Bosscher J, Barnhill D. *Obstet Gynecol* 1993;82(2):187–90.
25. Pansini F, Bonaccorsi G, Calisesi M. Influence of spontaneous and surgical menopause on atherogenic metabolic risk. *Maturitas* 1993;17:181–90.
26. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77.
27. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77.
28. Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, et al. Breast Cancer Prevention Collaborative Group. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:169–87.
29. Seely EW, et al. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 1999;33:1190–94.
30. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–57.
31. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease on older women the Cache County study. *JAMA* 2002;288:2123–29.
32. Nilas L, Loft A. *Ugeskr Laeger* 1993;155(47):3818–22.
33. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003;61:801–06.
34. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, et al. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause* 2008; in press.
35. Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, et al. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health* 2007;16:667–77.
36. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291:2959–68.