

Заместительная гормональная терапия симптомов менопаузы: эволюция взглядов

К настоящему времени накоплено много сведений о том, что дефицит эстрогенов, наступающий в связи с возрастным угасанием функции яичников, не только приводит к появлению у большей части женщин приливов, повышенной ночной потливости и развитию урогенитальной атрофии, снижающих качество жизни, но и к развитию остеопороза, артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, которые представляют собой непосредственную угрозу для жизни. Доказательством связи этих состояний с дефицитом женских половых гормонов служит прежде всего снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ) у женщин, применяющих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), что установлено в целом ряде эпидемиологических исследований, а также изменение липидного профиля (увеличение атерогенных фракций) у женщин в постменопаузе (по сравнению с пременопаузальным периодом) и обратное его изменение на фоне ЗГТ.

В 1992 г. Американская коллегия врачей опубликовала руководство, в котором указывалось, что постменопаузальные женщины, перенесшие гистерэктомию и/или имеющие повышенный риск КВЗ, с большой вероятностью получают пользу от профилактической ЗГТ. В последующие годы наблюдался рост назначения ЗГТ не только в США, но и во всем мире. В конце 1990-х гг. долгосрочное применение гормонотерапии в постменопаузе как глобальной стратегии снижения сердечно-сосудистого риска поддерживалась специалистами здравоохранения и СМИ. Такое положительное отношение к ЗГТ сохранялось до июля 2002 г., когда были опубликованы основные результаты первых рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в рамках проекта масштабного проекта WHI (Women's Health Initiative).

В гормональных исследованиях WHI изучали влияние применения эстрогенов в монотерапии (WHI E-alone) и в комбинации с прогестинами (WHI E+P) на риск КВЗ (первичная конечная точка). Дополнительно оценивались эффекты ЗГТ на другие органы и системы (молочную железу, кости), а также на риск тромботических событий. В период 1993-1998 гг. в 40 клинических центрах США в исследование WHI E+P было включено более 16 тыс. женщин в возрасте 50-79 лет (в среднем 63 года). Следует отметить, что это именно та возрастная группа, которая в то время рассматривалась как целевая для назначения ЗГТ. После наблюдения, которое длилось в среднем 5,2 года, в июле 2002 г. Комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал остановить исследование E+P из-за опасений, что глобальные риски ЗГТ могут перевешивать ее пользу для здоровья. На момент начала исследования повышение риска рака молочной железы (РМЖ) и тромбоэмболических событий, связанных с ЗГТ, было ожидаемым, однако предполагалось, что польза в отношении снижения частота КВЗ и, возможно, инсульта полностью оправдывает этот риск. Как и ожидалось, частота инвазивного РМЖ и венозного тромбоза на протяжении исследования WHI E+P была выше у женщин, принимавших ЗГТ, по сравнению с таковой у пациенток, которые принимали плацебо. Приятной находкой стало снижение частоты рака толстой кишки и переломов, но желаемой кардиопротекции, связанной с ЗГТ, исследователи не увидели. Повышение риска инсульта, венозного тромбоза и тромбоемболии легочной артерии склонило чашу весов в сторону «глобального вреда» гормонотерапии, и авторы заключили, что соотношение пользы и риска, наблюдавшееся в исследовании, не поддерживает целесообразность применения комбинированной (эстроген + прогестин)

гормонотерапии для первичной профилактики КВЗ.

В исследовании WHI E-alone 10 тыс. женщин, перенесших гистерэктомию, рандомизировали для получения монотерапии эстрогеном или плацебо. Первичные и вторичные конечные точки были такими же, как и в исследовании WHI E+P. Согласно полученным результатам, повышенный риск инсульта и тромбоемболии перевешивал наблюдавшееся снижение риска переломов. Риск РМЖ при использовании эстрогенов в монотерапии не повышался, однако кардиопротекторные эффекты также не проявлялись, и Национальный институт здоровья США (NIH) в феврале 2004 г. рекомендовал досрочно остановить исследование E-alone на основании «отсутствия суммарной пользы для здоровья, связанной с применением эстрогенов».

Ограничения исследования WHI

Выборка пациенток. Несмотря на то что дизайн исследования разрабатывали эксперты в области статистики, эпидемиологии и клинических исследований, критериям отбора пациенток не было уделено должного внимания. В результате выборка не была в достаточной степени репрезентативной и не соответствовала тому контингенту женщин, для которых обычно рассматривается целесообразность назначения ЗГТ. Так, авторы WHI сообщают, что в исследование включали «здоровых женщин в постменопаузе». Однако при включении в исследование не учитывались такие показатели, как наличие тяжелой АГ (артериальное давление >200/105 мм рт. ст.), переломы в анамнезе, связанные с остеопорозом, РМЖ в анамнезе, включая локализованные и инвазивные формы или маммограммы с отклонениями от нормы, а также проявления КВЗ ранее чем за 6 мес до начала исследования. Возраст пациенток варьировал от 50 до 79 лет (в среднем 63,3 года; 33% — в возрасте 50-59 лет, 45% — в возрасте 60-69 лет, 21% — в возрасте 70-79 лет). Таким образом, 66% участниц были старше 60 лет и 21% — старше 70 лет. При этом 2/3 из них гормональная терапия была назначена впервые. Очевидно, что такой сдвиг в сторону пожилых женщин, впервые принимающих препараты половых гормонов, послужил причиной искажения результатов и занижения положительных эффектов ЗГТ в связи с увеличением частоты возрастных сердечно-сосудистых, тромбоэмболических и онкологических патологий. В отношении большей популяции женщин такого возрастного состава наиболее вероятен атеросклероз. Данные исследования подтверждают это предположение. Действительно, инфаркт миокарда отмечен в анамнезе у 1,7%, инсульт — у 0,8%, тромбоэмболические

явления — у 0,9%, аортокоронарное шунтирование и чрескожная реваскуляризация — у 1,3%, транзиторные ишемические атаки — у 2,8%, сахарный диабет — у 4,4%, АГ — у 36%, гиперхолестеринемия — у 12,7% участниц.

Комментируя эти данные, главный редактор журнала Gynecological Endocrinology, экс-президент Всемирного общества по менопаузе, профессор А. Genazzani отметил следующее: «Несмотря на то что рандомизированное контролируемое исследование является золотым стандартом, сам контингент участниц исследования WHI не был идеальным для получения результатов, которые могли бы дать дополнительную информацию практическим врачам, а миллионам женщин помочь сориентироваться при принятии важных решений относительно сохранения собственного здоровья с возрастом. Результаты исследования WHI в отношении повышения риска РМЖ и КВЗ в таком виде, в каком они были поданы в непрофессиональных СМИ, не могли не испугать женщин».

Статистические методы. Помимо выборки пациенток, имеются вопросы и непосредственно к статистической части исследования WHI. Так, в группе ЗГТ исследование в значительной степени не было слепым, главным образом, по причине возобновления кровотечений. При этом разница между группами была существенной. В группе ЗГТ пациенткам было известно, что именно они принимают, в 40,5% случаев, в то время как в группе плацебо — только в 6,8% случаев. Такая разница может постепенно свести на нет все преимущества исследования, первоначально планируемого как рандомизированное двойное слепое, превращая его в неконтролируемое наблюдательное исследование. Невозможность сохранения тайны приводит к искажению результатов, связанных с лишней информированностью, которая сама по себе может объяснить большинство, если не все, значимых результатов исследования. К сожалению, авторам не удалось «очистить» полученные ими результаты от влияния фактора нарушения принципа «слепого» метода, а также эффекта высокой частоты выбывания из исследования и других искажающих факторов.

Хотя при многократном сравнении родственных результатов не требуется проведения коррективы на повторные испытания, такая корректура необходима, если речь идет о несвязанных между собой результатах, например по РМЖ и ишемической болезни сердца. Непроведение корректуры на повторные испытания по теории вероятности ведет к получению в среднем одного ложноположительного результата на каждые 20 опытов при 5% уровне значимости. В исследовании WHI

определяли семь несвязанных между собой результатов не менее 10 раз каждые 6 месяцев, т.е. было проведено по меньшей мере 70 сравнений. После поправки на повторные испытания количество «значимых» результатов резко сократилось, а показатель повышения риска РМЖ в группе ЗГТ опустился ниже уровня значимости. Выбор авторы одностороннего критерия для оценки гипотезы о неблагоприятном влиянии ЗГТ на сердечно-сосудистый риск становится понятным только в том случае, если допустить, что они определились с методикой статистического анализа позже, уже после того, как стали известны результаты.

! В целом, по словам профессора А. Genazzani, «результаты исследования WHI абсолютно неубедительны, поэтому невозможно дать окончательных рекомендаций, основываясь на данных исследования, участницы которого по своим показателям не имеют ничего общего с контингентом женщин, проходящих лечение в условиях реальной клинической практики».

Как изменились подходы к ЗГТ после публикации основных результатов WHI?

Доза эстрогена. Связанные с ЗГТ риски для здоровья, выявленные в исследовании WHI, стали стимулом для изучения эффективности и безопасности низкодозированных схем гормонотерапии (схем на основе конъюгированного конского эстрогена или эстрадиола ± прогестин). В итоге было установлено, что применение эстрогенов в дозах, составляющих 1/2-1/4 от доз, использовавшихся в исследовании WHI, ассоциируется с меньшим риском тромбоэмболических событий и при этом значительно уменьшает частоту и тяжесть приливов по сравнению с плацебо.

Прогестинный компонент. У постменопаузальных женщин, не перенесших гистерэктомию, применение эстрогенов в монотерапии, без прогестерона, ассоциируется с повышением риска гиперплазии и рака эндометрия. На этом основании комбинированная гормонотерапия (т.е. включающая эстроген и гестаген) в настоящее время считается стандартным подходом к ЗГТ у женщин с интактной маткой. В исследовании WHI E+P постоянный прием прогестина в сочетании с эстрогеном нивелировал повышение риска рака эндометрия, однако наблюдалось парадоксальное повышение риска инвазивного РМЖ. Интересно, что количество новых случаев РМЖ в группе монотерапии эстрогеном (WHI E-alone) было даже ниже, чем в группе плацебо. В целом эти данные позволяют предположить, что причинная патофизиологическая роль в развитии ЗГТ-ассоциированного РМЖ принадлежит метилглюкокортикету (МПА) — прогестину, который использовался в исследовании WHI E+P.

Исследования на приматах показали, что МПА может ослабить защитное антиатерогенное действие эстрогенов и их благоприятный эффект на вазодилатацию. Частично это может объясняться глюкокортикоидным эффектом МПА, в результате которого активируются рецепторы тромбина в стенках

артерий. В отличие от МПА натуральный прогестерон обладает слабой антиминералокортикоидной активностью. В исследовании PERI отмечено увеличение АД у женщин, получавших конъюгированный эстроген в сочетании с МПА уже в течение первого года применения, в то время как у пациенток, получавших эстроген в сочетании с натуральным прогестероном, повышение АД не отмечалось. Другой гестаген, который не повышает АД, — дидрогестерон, являющийся D-изомером прогестерона и не обладающий эстрогенными и андрогенными свойствами. Дидрогестерон является метаболически нейтральным гестагеном, другими словами, не влияет на обменные процессы и сердечно-сосудистую систему. Более того, показано благоприятное влияние дидрогестерона на все компоненты метаболического синдрома — ожирение, АГ, дислипидемию и нарушения углеводного обмена. Несмотря на сходство с эндогенным прогестероном по молекулярной структуре и фармакологическим свойствам, дидрогестерон эффективен в более низких дозах при пероральном применении по сравнению с прогестероном.

Таким образом, натуральный прогестерон и дидрогестерон нейтральны и, соответственно, наиболее безопасны в отношении развития РМЖ при ЗГТ в постменопаузе. Более того, в исследовании E3N показано снижение заболеваемости РМЖ на фоне применения препарата комбинированного препарата, содержащего эстрадиол и дидрогестерон.

Другие гестагены с андрогенным (норэтистерона ацетат, МПА) и антиандрогенным эффектом (ципротерона ацетат) ассоциировались с увеличением относительного риска РМЖ в пределах 1,48-2,57. Использование чистых эстрогенов также увеличивало этот показатель до 1,32.

Схема ЗГТ. Учитывая более высокую частоту аменореи, непрерывная комбинированная схема ЗГТ, применявшаяся в исследовании WHI E+P, на первый взгляд, казалась более предпочтительной по сравнению с циклическими схемами, для которых более вероятно прорывное кровотечение. Тем не менее повышение риска РМЖ в исследовании WHI E+P послужило поводом для более глубокого изучения данной проблемы. На сегодня считается, что непрерывный прием гестагена в составе ЗГТ является нефизиологичным, и следует применять циклический режим у женщин в возрасте до 50 лет и отсутствием менструации более 6 месяцев. Непрерывный прием гестагена в составе ЗГТ применяется у женщин с отсутствием менструации более 1 года (стойкая менопауза).

Уроки исследования WHI: эволюция взглядов на ЗГТ

В первые 5 лет после публикации первых результатов WHI информация о ЗГТ, размещаемая в СМИ, в том числе в таких авторитетных журналах, как JAMA и The Lancet, носила преимущественно негативный характер, и сложилось общее мнение, что дни постменопаузальной гормонотерапии сочтены. Неудивительно, что существенно сократилось количество женщин, которым назначалась ЗГТ, и многие пациентки, находившиеся на гормонотерапии, отказались от нее.

Такая ситуация сохранялась до апреля 2007 г., когда в JAMA были опубликованы результаты очередного анализа

WHI, посвященного влиянию ЗГТ на сердечно-сосудистый риск. Выяснилось, что у женщин, начавших получать ЗГТ в первые 10 лет менопаузы, риск ишемической болезни сердца в действительности снижался (относительный риск 0,76). При этом у пациенток, которым ЗГТ была назначена спустя 10-19 и >20 лет после менопаузы, отмечалось небольшое повышение риска (ОР 1,10 и 1,28 соответственно). Также было установлено, что у женщин в возрасте 50-59 лет, получавших ЗГТ, общая смертность была на 30% ниже по сравнению с их сверстницами, принимавшими плацебо. На основании этих результатов была выдвинута концепция «окна возможностей». Эксперты Международного общества менопаузы (IMS) сделали заявление о том,

что первичные результаты исследования WHI были ошибочно экстраполированы на всю популяцию постменопаузальных женщин. Даже некоторые исследователи WHI согласились с тем, что изначальная интерпретация результатов неоправданно внушила страх перед ЗГТ целому поколению женщин.

Тем не менее в 2011 г. применение ЗГТ среди женщин в возрасте 40-59 лет сократилось до 8% по сравнению с 30% в 2000 г. При этом основной (но не единственной) причиной отказа от начала или продолжения ЗГТ называлась пресса. Согласно опросам, женщины все еще переживали относительно рисков ЗГТ и склонялись к использованию альтернативных методов с недоказанной эффективностью

и безопасностью (витаминотерапии, фитопрепаратов) или переживали симптомы менопаузы без какого-либо лечения. Большинство женщин считали, что риски ЗГТ (прежде всего РМЖ) преобладают над ее полезными эффектами.

Чтобы изменить ситуацию, в ноябре 2012 г. Международное общество менопаузы (IMS) организовало совещание с участием представителей Американского общества по репродуктивной медицине, Азиатско-Тихоокеанской Федерации по менопаузе, Эндокринологического общества (The Endocrine Society), Европейского общества по менопаузе и андропаузе (The European

Продолжение на стр. 20.

Краткая информация о препаратах ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ

ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ. Регистрационные удостоверения. № UA/4836/01/01, № UA/4836/01/02, UA/4837/01/01 от 13.07.11. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Регистрационное удостоверение. № UA/13464/01/01 от 13.02.14. **ФЕМОСТОН®.** Состав. Таблетка эстрадиола: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг; таблетка эстрадиола/дидрогестерона: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг, дидрогестерона 10 мг. **ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Состав. 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 0,5 мг, дидрогестерона 5 или 2,5 мг. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакогруппа. Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Комбинированные препараты, содержащие гестагены и эстрогены для последовательного применения. Код АТС G03F B08. Показания. **ФЕМОСТОН®.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, у женщин в постменопаузальный период не ранее, чем через 6 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличия противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличия противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН®.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 6 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличия противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличия противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличия противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Сообщить в «Абботт Лабораториз ГмбХ» о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество препарата Вы можете по телефону (круглосуточно): в Украине (и странах СНГ) +380 44 498 6080; в Республике Беларусь +375 17 256 7920, в Республике Узбекистан +998 71 129 0550.

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.

2. Адаптировано: В.Л. Сметник. Остеопороз и остеопатии // Медицинский научно-практический журнал. 1998. № 2.

3. Адаптировано: Г.Т. Сухих, В.Л. Сметник. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в перименопаузе и постменопаузе // Изд-во «Литера», г. Ярославль, с. 42.

4. Адаптировано: Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // Climacteric 2013;16:316-337.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жиланская, 110.

Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.

PR-UA-FEM-06(04/14)

Abbott
A Promise for Life

Заместительная гормонотерапия симптомов менопаузы: эволюция взглядов

Продолжение. Начало на стр. 18.

Menopause and Andropause Society), Международного фонда по остеопорозу (The International Osteoporosis Foundation) и Североамериканского общества по менопаузе (The North American Menopause Society) и других заинтересованных медицинских ассоциаций с целью достижения глобального консенсуса по использованию ЗГТ. В результате этого совещания было разработано Глобальное консенсусное заявление (Global Consensus Statement), поддержанное всеми вышеупомянутыми организациями. Ниже представлены некоторые положения данного документа.

- Назначение ЗГТ должно быть частью глобальной стратегии, включающей рекомендации в отношении образа жизни, диеты, физических нагрузок, потребления безопасных уровней алкоголя и отказа от курения для поддержания здоровья женщин в перименопаузе.

- ЗГТ должна быть индивидуализированной и подбираться с учетом имеющихся симптомов и потребности в профилактике, данных персонального и семейного анамнеза, результатов обследования, предпочтений и ожиданий пациентки.

- Выбор менопаузальной гормональной терапии – индивидуальное решение с точки зрения качества жизни и приоритетов здоровья в целом, учитывающее также персональные факторы риска, такие как возраст, длительность менопаузы и риск венозной тромбоземболии, инсульта, ишемической болезни сердца и РМЖ.

- ЗГТ назначается при наличии четких менопаузальных признаков или симптомов эстрогенного дефицита.

- Эстрогены в качестве системной монотерапии могут применяться только у женщин, перенесших гистерэктомию; в ином случае требуется добавление дидрогестерона или иного прогестагена для защиты эндометрия.

- Нет никаких причин для произвольного ограничения продолжительности ЗГТ. Данные, полученные в ходе WHI и других исследований, в основном свидетельствуют в поддержку безопасного использования терапии по крайней мере в течение 5 лет у здоровых женщин, начавших ее до 60 лет. Длительное использование терапии свыше этого 5-летнего окна приемлемо и должно основываться на индивидуальном профиле пользы и риска конкретной женщины.

- ЗГТ остается наиболее эффективной терапией умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и обладает наибольшими преимуществами у женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы. Другие связанные с менопаузой симптомы (артралгии, мышечные боли, депрессия, нарушение сна, вагинальная атрофия) также могут улучшаться при использовании ЗГТ.

- Данные рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований представляют убедительные доказательства, что терапия эстрогенами в стандартной дозе снижает риск ишемической болезни сердца и общую смертность у женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы.

- ЗГТ обеспечивает эффективную профилактику связанных с остеопорозом переломов у женщин с повышенным риском в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы.

- Здоровые женщины моложе 60 лет не должны быть чрезмерно обеспокоены профилем безопасности ЗГТ, если есть показания для ее использования. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что для большинства женщин потенциальная польза перевешивает потенциальные риски при условии, что есть показания и терапия начата в ранней постменопаузе.

- Результаты крупного европейского наблюдательного исследования показали, что дидрогестерон, используемый в комбинации с эстрадиолом, может быть связан с лучшим профилем безопасности в отношении РМЖ по сравнению с применением других прогестинов. Выполненное в Финляндии исследование также не выявило увеличения риска при использовании ЗГТ, включающей дидрогестерон, по крайней мере в течение 5 лет использования по сравнению с другими прогестагенами, которые ассоциировались с повышением риска.

Заключение

Исследования, проведенные за последнее десятилетие, оказали значительное влияние на стратегии ЗГТ у женщин в постменопаузе. После публикации первичных результатов исследования WHI было проведено множество дополнительных анализов, которые позволили лучше понять благоприятные эффекты и риски, связанные с гормонотерапией. Несмотря на определенные разногласия, ведущие мировые эксперты сегодня сходятся в трех основных вопросах, касающихся ЗГТ в постменопаузе: кому показана ЗГТ – здоровым и относительно молодым (до 60 лет) женщинам в перименопаузе, женщинам с ранней менопаузой; когда начинать ЗГТ – в первые 10 лет менопаузы и что назначать для ЗГТ – низкодозированные эстроген-гестагенные препараты в циклическом режиме, при этом в качестве эстрогенного компонента следует применять эстрадиол или эстриол (вместо конъюгированного конского эстрогена), а гестагенный компонент должен быть представлен безопасным прогестином, таким как дидрогестерон. Выбор стратегии ведения проявлений постменопаузы должен основываться на тяжести симптомов, индивидуальном профиле риска женщины с учетом сопутствующих заболеваний, персонального и семейного анамнеза, а также на предпочтениях самой пациентки. Доказанные положительные эффекты ЗГТ включают позитивное влияние на урогенитальные нарушения и атрофические процессы всех эстрогензависимых слизистых оболочек; благоприятное влияние на соединительную и мышечную ткань, кожу; снижение частоты переломов и повышение качества жизни.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Алина Кобаева



Железо-индуцированная характерное наблюдение

Пероральные препараты сульфата железа широко используют в лечении железодефицитной анемии (ЖДА), при этом чаще всего назначают сульфат железа в таблетках. Несмотря на то что отравление солями железа в случае передозировки, сопровождающееся некрозом слизистой и структурной деформацией, хорошо описано в литературе, такие случаи возникают редко. Менее выраженное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема препаратов железа в стандартных дозах не является широко признанным. Между тем многие пациенты на фоне приема пероральных препаратов железа жалуются на диспепсию и тошноту, которые они связывают с приемом таблеток. Такие симптомы могут снизить приверженность к лечению. За последние годы патологи стали уделять более пристальное внимание наличию железа в биопсийных образцах слизистой из верхних отделов ЖКТ, о чем свидетельствует анализ большого числа случаев, представленный Abraham et al. в 1999 г., и описание еще двух менее крупных серий наблюдений в 2006 г. В этих сериях характер отложения железа варьировал от сопутствующего гемохроматоза до заболевания печени на фоне приема препарата сульфата железа в таблетках.

За последние несколько лет при анализе биопсийных образцов все чаще выявляют случаи отложения железа в слизистой оболочке ЖКТ. Наша основная цель состоит в том, чтобы определить частоту железоассоциированной патологии у пациентов, проходящих обследование по поводу ЖДА, большинство из которых принимает пероральные препараты сульфата железа. Кроме того, поставлена цель документально подтвердить случаи железо-ассоциированной патологии верхних отделов ЖКТ, диагностированной в нашем госпитале за период с 1999 по 2006 год, связать их с клиническими наблюдениями и указаниями на предшествующую терапию железом, а также описать морфологию железо-индуцированной патологии. Данная работа представляет собой крупнейшую серию наблюдений, среди опубликованных на сегодняшний день, в которых проводили анализ железоиндуцированной патологии верхних отделов ЖКТ.

Популяция пациентов и методы

В проспективное исследование неизбирательно включали пациентов с ЖДА, которым проводили эндоскопию верхних отделов ЖКТ в рамках планового обследования в периоде с ноября 2005 по июль 2006 года. У этих больных также были взяты биопсийные образцы слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в рамках планового обследования. В нашей практике обязательно проводится биопсия участков с видимой патологией. В ретроспективной части приводятся заключения патологов из Медицинского центра Квинс в Ноттингеме с целью выявления случаев возможного отложения железа за период с 1999 по 2006 год.

Срезы для каждого случая повторно просматривали два патолога с целью определения локализации и характера отложения железа и описания сопутствующей патологии. Был классифицирован характер отложения железа на четыре типа (табл. 1). Гистологическая картина каждого из этих типов показана на рисунке.

А. Язва пищевода с признаками кристаллического железа, покрывающего поверхность (тип А), и гемосидерина в грануляционной ткани (тип В) (окраска гематоксилином и эозином, ГЭ)

В. Биопсийный образец слизистой желудка с поверхностным отложением железа (тип А) и фоновым реактивным гастритом (окраска ГЭ)

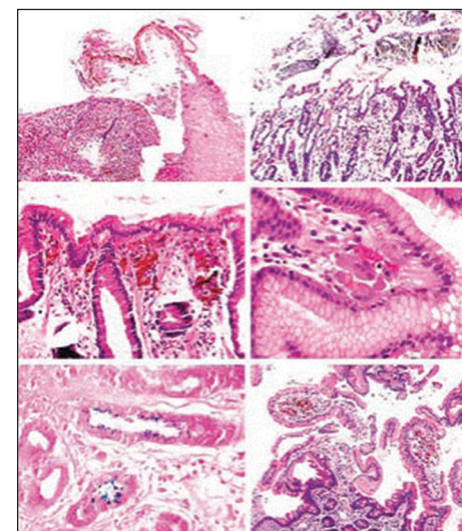


Рис. Типы отложения железа

С. Биопсийный образец слизистой желудка с гемосидерином в собственной пластинке слизистой (тип В) (окраска ГЭ)

Д. Биопсийный образец слизистой желудка с более слабо выраженным очаговым отложением железа, окруженным гигантскими клетками инородных тел (окраска ГЭ)

Е. Окраска прусским синим по Перлсу, выявляющая железо (синий цвет) в железистом эпителии (тип С)

Ф. Биопсийный образец слизистой ДПК с наличием гемосидерина в гистиоцитах в кончиках ворсинок эпителия (тип D) (окраска ГЭ).

Таблица 1. Типы отложения железа		
Тип	Название	Описание
A	В просвете	Железо откладывается в кристаллической форме, часто в виде полоски, над интактным или эрозированным эпителием
B	В собственной пластинке слизистой (lamina propria)	Гранулярное железо находится, обычно в больших количествах, внутри собственной пластинки слизистой оболочки и/или грануляционной ткани, в сочетании с выше расположенным интактным или изъязвленным эпителием
C	В эпителии	Железо в железистых или поверхностных эпителиальных клетках
D	В ретикуло-эндотелиальной ткани	Железо в гистиоцитах внутри