

Заместительная гормональная терапия: тенденции и перспективы

Вследствие старения популяции и продления трудоспособного возраста проблема качества жизни женщин в период пери- и постменопаузы является как никогда актуальной и приобретает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость. Учитывая, что в основе менопаузальных нарушений лежит дефицит эстрогенов, золотым стандартом и главным патогенетически обоснованным методом их коррекции является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Несмотря на очевидные преимущества подобной тактики (уменьшение приливов и урогенитальных расстройств, профилактика сердечнососудистых событий, остеопороза, болезни Альцгеймера, стабилизация массы тела и др.), приходится констатировать, что многие нуждающиеся в ЗГТ пациентки не получают ее по причине устаревших предубеждений относительно возможного онкологического риска. Современные подходы к ЗГТ у женщин в перименопаузе с позиции доказательной медицины обсуждались в рамках экспертного симпозиума Abbott, состоявшегося 10 июня в г. Берлине (Германия).

О роли эстрогенов в метаболизме глюкозы и липидов рассказал профессор S. Neulen.

Согласно современным представлениям эстрогенам отводится важная роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов как у женщин, так и у мужчин. В исследованиях было продемонстрировано, что при наследственном дефекте ароматазы мужской организм не может продуцировать эстрогены. В результате у таких пациентов развиваются сахарный диабет (СД) 2 типа, аcanthosis nigricans, жировая дегенерация печени и ранний атеросклероз. В то же время своевременно назначенная эстрогензаместительная терапия эффективно корригирует эти метаболические нарушения (Maffei et al., 2004; Gutierrez-Grobe et al., 2010). Женщины сталкиваются с проблемой эстрогеновой недостаточности в менопаузе, что у большинства пациенток проявляется увеличением массы тела и повышением инсулинорезистентности (Lemaу et al., 2010). На сегодня установлено, что влияние эстрогенов на массу тела опосредуется эстрогеновыми рецепторами (ER) альфа, располагающимися в гипоталамусе, которые регулируют потребление пищи, расход энергии и распределение жировой ткани в организме.

Следует отметить, что первоочередную значимость для формирования риска неблагоприятных событий имеет не наличие избыточной массы тела как таковой, а тип ожирения. Анализ данных исследования US Health and Retirement Survey показал, что небольшой избыточный вес (индекс массы тела – ИМТ – 27 кг/м²) ассоциируется с максимальной продолжительностью жизни (Reuser et al., 2008), в то время как центральное ожирение негативно влияет на выживаемость. Маркером центрального ожирения и связанных с ним метаболических нарушений является окружность талии (Stevens et al., 2010).

У женщин в постменопаузе в качестве предвестника метаболического синдрома (МС) может рассматриваться синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Riihiminen и соавт. (2011) установили, что наличие СПКЯ ассоциируется с повышенным инсулиновым ответом после орального глюкозотолерантного теста и более высоким уровнем инсулинорезистентности.

Интересно, что влияние МС на клинические исходы имеет гендерные различия. Так, Кпорр и соавт. (2002) установили, что у женщин в менопаузе наличие МС повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС) в значительно большей степени, чем у мужчин аналогичного возраста.

На сегодня доказано, что эстрогены подавляют глюконеогенез в печени, защищают островковые клетки поджелудочной железы от апоптоза, повышают чувствительность тканей к инсулину, а также способствуют уменьшению массы висцеральной жировой ткани, действуя аддитивно с физическими нагрузками. Все эти эффекты свидетельствуют в пользу проведения ЗГТ у женщин с дефицитом эстрогенов.

Метаболическая целесообразность ЗГТ продемонстрирована в клинических исследованиях. У женщин с ИБС ЗГТ снижает риск

развития СД 2 типа на 35%. При этом, чтобы предотвратить один случай диабета, ЗГТ необходимо назначить всего 30 пациенткам (NNT=30) (Kanaya et al., 2003). В исследовании WHI на фоне комбинированной терапии эстрогеном и прогестинном наблюдалось снижение риска развития СД на 21% (Margolis et al., 2004).

При выборе эстрогенного и прогестагенного компонентов для проведения ЗГТ следует учитывать их различное влияние на метаболический профиль. В частности, конъюгированные конские эстрогены в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом снижают чувствительность к инсулину (Googow et al., 2006). При использовании комбинации эстрадиола и дидрогестерона данный показатель не изменяется (Godsland et al., 2004).

С просьбой о назначении ЗГТ к практикующим врачам часто обращаются пациентки с сопутствующими факторами сердечнососудистого риска. Профессор S. Neulen на клиническом примере проиллюстрировал врачебную тактику, применяемую в таких ситуациях.

Клинический случай

Пациентка 44 лет с ИМТ 35 кг/м², педагог, обратилась с жалобами на тяжелые приливы (на протяжении дня и ночью), нарушения сна и нерегулярные кровотечения; все эти симптомы продолжаются около 18 мес. Пациентка требовала от врача назначить ей ЗГТ.

Восемь лет назад перенесла инфаркт миокарда. Артериальное давление (АД) обычно в пределах нормы, но периодически повышается до 180/105 мм рт. ст. Перенесла кюретаж шейки матки 6 мес назад (гистологическая картина в норме). Семейный анамнез отягощен (отец умер в 54 года от инфаркта миокарда).

На момент обращения получала симва-статин, ацетилсалициловую кислоту и безафибрат; для решения проблемы нарушений сна принимала различные снотворные препараты, в частности бензодиазепины. Специфической антигипертензивной терапии не получала, поскольку высокий уровень АД выявлялся не постоянно.

Данные лабораторных исследований: низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ХС ЛПВП, высокие уровни холестерина очень низкой плотности и триглицеридов. Сниженная толерантность к глюкозе по данным орального глюкозотолерантного теста. Относительно высокий уровень эстрадиола (110 пг/мл), низкий уровень фолликулостимулирующего гормона (8 МЕ/мл).

После представления клинического случая участникам симпозиума было предложено в интерактивной форме выбрать дальнейшую тактику ведения пациентки (можно было отметить несколько вариантов).

Как Вы оцениваете возможность назначения ЗГТ?

А. ЗГТ может быть назначена при условии использования индивидуализированного подхода.

Б. Все препараты ЗГТ противопоказаны из-за наличия в анамнезе инфаркта миокарда.

В. Все препараты ЗГТ противопоказаны по причине развития дислипидемии и сниженной толерантности к глюкозе.

Г. Все препараты ЗГТ противопоказаны из-за периодического повышения АД. (Правильные варианты – Б, Г).

Как известно, высокий уровень АД является главным фактором риска ишемического инсульта. Даже в случаях, когда повышение уровня АД выявляется не постоянно, данный показатель необходимо контролировать путем назначения антигипертензивной терапии перед проведением ЗГТ и в дополнение к ней.

Наличие в анамнезе инфаркта миокарда не является абсолютным противопоказанием к назначению ЗГТ, но только при условии стабильной сердечнососудистой ситуации. При этом может использоваться комбинация эстрадиола с «нейтральным» прогестагеном (например, дидрогестероном).

Дислипидемия также не является противопоказанием к проведению ЗГТ, поскольку правильно выбранная терапия не усугубляет нарушения липидного профиля. Например, в ряде исследований было установлено, что применение комбинации эстрадиола/дидрогестерон способствует повышению уровня ХС ЛПВП, снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и практически не влияет на уровень триглицеридов.

Не относится к противопоказаниям к назначению ЗГТ и сниженная толерантность к глюкозе, так как ЗГТ может уменьшать риск развития диабета, особенно при использовании эстрадиола в комбинации с «нейтральным» прогестагеном.

Каким будет следующий шаг к улучшению состояния здоровья пациентки?

А. Назначить соответствующую антигипертензивную терапию и обучить пациентку самостоятельно измерять уровень АД (например, 2 раза в день).

Б. Изменить схему медикаментозной терапии: отменить безафибрат.

В. Изменить схему медикаментозной терапии: отменить снотворные препараты (бензодиазепины).

Г. Назначить прогестаген в монотерапии (например, на 10 дней цикла). (Правильные варианты: А, В, Г).

Адекватная антигипертензивная терапия необходима для снижения риска сосудистых событий (прежде всего, инсульта), а монотерапия прогестагеном нужна, чтобы остановить кровотечения или достичь их регулярности. Нарушения сна у пациентки, наиболее вероятно, обусловлены симптомами менопаузы, поэтому применение бензодиазепинов не целесообразно (к тому же эти препараты вызывают привыкание).

После 4-недельной терапии (дидрогестерон 10 мг/сут 10 дней цикла; препарат для снижения уровня АД) слабо выраженные

выделения сохранялись, однако частота нерегулярных кровотечений значительно уменьшилась; АД стабильно в пределах нормы (135/90 мм рт. ст.).

Каков следующий шаг?

А. Все препараты ЗГТ все еще противопоказаны из-за наличия в анамнезе инфаркта миокарда.

Б. Продолжать прием прогестагена в монотерапии.

В. ЗГТ может быть назначена по одобренным показаниям при условии индивидуализированного подхода (например, использовать комбинацию эстрадиол/дидрогестерон).

Г. Назначить дополнительные диагностические процедуры. (Правильные варианты: В, Г).

Как уже указывалось, наличие в анамнезе инфаркта миокарда не является абсолютным противопоказанием к назначению ЗГТ. В то же время наличие у пациентки дислипидемии, нарушений обмена глюкозы, ИБС в семейном анамнезе (возраст <50 лет, первая линия родства – мать, отец) свидетельствует о высоком риске развития ИБС. Ввиду наличия в анамнезе артериальной гипертензии также имеет место высокий риск развития МС и, соответственно, артериальной тромбоэмболии (инсульта). Все вышеперечисленное обосновывает необходимость применения дополнительных методов обследования.

Какие дополнительные диагностические процедуры следует назначить пациентке?

А. Тест на велотренажере с ЭКГ для оценки риска развития ИБС.

Б. Определение толщины комплекса интима-медиа для оценки степени атеросклеротического поражения.

В. Определение толщины эндометрия для оценки эффективности терапии прогестагеном.

Г. Оценка дополнительных маркеров воспаления и стабильности атеросклеротических бляшек (высокочувствительный С-реактивный белок, молекулы адгезии и др.). (Правильные варианты: А, Б, В).

Нагрузочные тесты с ЭКГ и ультразвуковое исследование сонных артерий являются важными инструментами для оценки сердечнососудистого риска, а измерение толщины эндометрия позволяет оценить эффективность терапии прогестагеном. Тесты, перечисленные в варианте Г, должны применяться только в рамках клинических исследований.

Через 4 нед приема эстрадиола/дидрогестерона жалобы на приливы и нарушения сна значительно уменьшились, кровотечения стали регулярными. Результаты диагностических тестов: признаки ИБС на ЭКГ отсутствуют, толщина комплекса интима-медиа <1 мм, толщина эндометрия 9 мм после 12 дней приема дидрогестерона 10 мг. После стабилизации состояния пациентки принято решение назначить ЗГТ.

Какую схему ЗГТ выбрать?

А. Эстрогены в непрерывном режиме в комбинации с прогестинном (например, эстрадиол/дидрогестерон 1/5 или 0,5/2,5).

Б. Последовательная ЗГТ с использованием высокой дозы эстрогена и низкой дозы прогестина (например, эстрадиол/дидрогестерон 2/10).

В. Последовательная ЗГТ с применением низкой дозы эстрогена и высокой дозы прогестина (например, эстрадиол/дидрогестерон 1/10).

Г. Назначить дидрогестерон (10 мг) курсом 10 дней, повторить вагинальное ультразвуковое исследование для оценки толщины эндометрия; если последняя составляет <6 мм, назначить последовательную ЗГТ по схеме Б или В (предпочтительно В).
(Правильный вариант: Г).

У женщин в перименопаузе продукция эстрогенов сохраняется на высоком уровне, но уже проявляется дефицит прогестерона. Поэтому предпочтительна последовательная терапия с использованием низкой дозы эстрогена и высокой дозы прогестина. Гиперпролиферацию можно устранить путем назначения прогестина в монотерапии длительностью до 3 мес (при отсутствии патологических результатов гистологического исследования материала, полученного при недавнем кюретаже). Согласно современным рекомендациям для минимизации проблемы кровотечений сначала следует назначить прогестин в монотерапии на 10-14 дней, затем – последовательную ЗГТ у женщин перименопаузального возраста или непрерывную комбинированную ЗГТ у пациенток в постменопаузе.

Подробный разбор исследования WHI представил профессор R. Langer.

Цель исследования WHI заключалась в оценке эффективности и безопасности использования ЗГТ в предотвращении большого количества заболеваний, обусловленных возрастом.

Особые ожидания были связаны с влиянием женских стероидов на состояние сердечно-сосудистой системы. Оптимистичные прогнозы были основаны на положительных результатах профилактики ИБС, полученных в обсервационных исследованиях в когортах пациенток, длительно применявших ЗГТ, преимущественно на начальных этапах менопаузы.

Таким образом, цель исследования WHI – доказать эффективность ЗГТ для предупреждения ИБС, переломов, колоректального рака и деменции у пожилых женщин, имеющих значительно большее количество факторов риска по сравнению с пациентками молодого возраста, которые принимали участие в предыдущих испытаниях. Целесообразность включения в исследование женщин групп повышенного риска базировалась на лучших результатах лечения пациенток с высоким уровнем риска сердечно-сосудистой патологии (исторически в кардиоваскулярных исследованиях наибольшую пользу от лечения получали пациенты с более высоким исходным риском).

Дизайн и условия WHI разрабатывались в начале 1990-х годов, во времена, когда не учитывалось соотношение положительного/отрицательного влияния возраста на результаты научных исследований. С целью повышения качества исследования и оценки эффективности ЗГТ у женщин старшего возраста группы пациенток были четко очерчены возрастными параметрами, но позже дополнились участниками, чей возраст выходил за рамки менопаузального (>60 лет).

Исследование WHI состояло из двух основных частей: ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ); обсервационные исследования (женщины, которые не могли или не желали принять участие в клинических исследованиях, были включены в обсервационные группы).

РКИ в свою очередь состояли из трех групп:

- 1) женщины, получавшие ЗГТ: ИБС, рак молочной железы (РМЖ), переломы;
- 2) пациентки, которым была назначена диета с низким содержанием жиров: РМЖ, ИБС;

3) женщины, принимавшие препараты кальция и витамин D: переломы, РМЖ и колоректальный рак.

Участник мог входить в одну, две или во все три группы.

Основной интерес был прикован к группе ЗГТ, которая включала две подгруппы: женщины после оперативного удаления матки (монотерапия эстрогеном; конъюгированные лошадиные эстрогены) – 10739, женщины с интактной маткой (конъюгированные лошадиные эстрогены + медроксипрогестерона ацетат) – 16608.

Во второй подгруппе (СЕЕ + МРА) исследование было остановлено Комитетом по мониторингу данных о безопасности пациентов по причине повышения частоты ранних сердечно-сосудистых событий, большинство из которых были идентифицированы

как венозная тромбоземболия, а не ИБС, что является существенной деталью.

Что касается РМЖ, то уровень заболеваемости является средневзвешенным по времени и не является статистически важным, а рост частоты РМЖ обусловлен пролиферативным эффектом прогестина. Кроме того, совокупный «Глобальный индекс» всех полученных результатов, не имел практического применения.

Частоту развития ИБС можно соотнести с возрастными различиями в патофизиологии атеросклеротической бляшки, не определявшимися до начала WHI. Одним из важных достижений этого исследования является то, что после его проведения начали учитывать данный параметр. Детальное изучение вопроса о ЗГТ позволило прийти к выводу, что при уже имеющемся

клинически выраженном атеросклеротическом поражении сосудов у женщин влияние гормонов будет противоположным протекторному. В таких ситуациях не следует ожидать положительного влияния на течение манифестирующего атеросклероза, более того, риск нарушения целостности атеросклеротической бляшки только увеличивается.

Таким образом, на основании результатов исследования WHI в практику ведения пациенток с климактерическим синдромом был введен новый термин – «окно терапевтических возможностей». Так, снижения заболеваемости и смертности от ИБС следует ожидать при назначении ЗГТ в возрасте до 60 лет, но не позднее 10 лет после последней менструации,

Продолжение на стр. 40.

Фемостон®

Эстрадиол/Дидрогестерон

- Устраняет симптомы менопаузы у женщин¹
- Снижает частоту всех переломов костей^{2, 3}
- Улучшает качество жизни⁴

Фемостон® КОНТИ МИНИ
Эстрадиол/Дидрогестерон
0,5 мг/2,5 мг
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
28 таблеток

Фемостон® КОНТИ
гестерон 10 мг
эночной оболочкой
1/5

Фемостон®
гестерон 10 мг
эночной оболочкой
1/10

Фемостон®
гестерон 10 мг
эночной оболочкой
2/10

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

ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ. 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; 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. Фармакотерапевтическая группа. 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 наличии 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. **Противопоказания.** Диагностированный в прошлом или подозреваемый рак молочных желез; диагностированные в прошлом или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например рак эндометрия); установленные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования; вагинальные кровотечения неясного генеза; нелеченная гиперплазия эндометрия; имеющаяся венозная тромбоземболия (тромбоз глубоких вен, тромбоз легочных артерий) или венозная тромбоземболия в прошлом; известные тромбофилические расстройства (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина); активные или недавние тромбоземболические заболевания артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда); острые заболевания печени, а также наличие заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; известная гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата; порфирия. **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Эстроген принимают постоянно. Прогестаген добавляют последовательно в течение последних 14 дней 28-дневного цикла. Лечение начинается с приема одной таблетки, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола, 1 раз в сутки, ежедневно в течение первых 14-ти дней 28-дневного цикла; после чего в течение следующих 14 дней принимают по 1 таблетке, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, 1 раз в сутки, как указано на 28-дневной календарной упаковке. После окончания 28-дневного цикла следует сразу же начинать новый цикл. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** следует принимать без перерывов между упаковками. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных симптомов необходимо назначать минимальные эффективные дозы в течение минимального периода времени. **Побочные реакции.** В клинических исследованиях и в постмаркетинговый период сообщалось о побочных эффектах терапии со следующей частотой: частые >1/100, <1/10, нечастые >1/1000, <1/100, редкие >1/10000, <1/1000, очень редкие <1/10000, в том числе отдельные сообщения. Частые: головная боль, мигрень, тошнота, боль в животе, метеоризм, судороги в нижних конечностях, боль/чувствительность молочных желез, метроррагия и кровянистые выделения в постменопаузе, боль в области таза, астения, уменьшение или увеличение веса тела. Особенности применения. Для лечения симптомов, связанных с постменопаузой, ЗГТ следует начинать только при наличии таких симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо проводить тщательный анализ рисков и пользы, как минимум, ежегодно, и ЗГТ целесообразно продолжать, только если польза превышает риск. **Доказательства относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничены.** Однако, благодаря низкому уровню абсолютного риска соотношение преимуществ и рисков у женщин молодого возраста может быть более благоприятным, чем у старших женщин. Причины для немедленного прекращения терапии. Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказаний, а также в следующих ситуациях: появление желтухи или нарушения функции печени; значительное повышение артериального давления; появление впервые мигреноподобной головной боли; беременность. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** не относятся к средствам контрацепции. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Сообщить в «Абботт Лаборатории 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 остеопатия//Медицинский научно-практический журнал, 1998, № 2.
3. Адаптировано: В.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. Жилианская, 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 гормональная терапия: тенденции и перспективы

Продолжение. Начало на стр. 38.

а коррекцию гормональными препаратами не рекомендуется проводить у пожилых женщин (старше 60 лет) с ИБС.

Исследование WHI не является рядовым и имеет уникальную и сложную историю. Путевку в жизнь ему дали представители масс-медиа, которые в поисках сенсаций произвольно интерпретировали результаты исследования, которое было остановлено из-за повышения риска сердечно-сосудистых событий и РМЖ.

Профессиональная интерпретация результатов WHI была выполнена сразу после «сенсационного» сообщения, однако понадобилось более десяти лет, чтобы разъяснить ситуацию и преимущества ЗГТ.

Таким образом, многие женщины безосновательно избегали терапии, которая могла бы существенно улучшить их здоровье и качество жизни.

В 2007 г. в журнале JAMA были опубликованы результаты нового анализа WHI, посвященного влиянию ЗГТ на кардиоваскулярный риск. Выяснилось, что у женщин, начавших получать ЗГТ в первые 10 лет менопаузы, риск развития ИБС действительно снижался (относительный риск 0,76). При этом у пациенток, которым ЗГТ была назначена спустя 10-19 и >20 лет после наступления менопаузы, отмечалось незначительное 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 терапевтических возможностей. Эксперты Международного общества менопаузы (International Menopause Society) 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 безосновательно внушила страх перед ЗГТ целому поколению женщин.

Впоследствии в других исследованиях было продемонстрировано, что ЗГТ ассоциируется со снижением риска развития инфаркта миокарда и инсульта при условии ее начала в раннем периоде менопаузы – в окно терапевтических возможностей. В частности, в исследовании по типу «случай-контроль», охватившем данные 69 412 женщин из Великобритании, использование комбинации эстрадиол/дидрогестерон на протяжении

нескольких месяцев или лет ассоциировалось со снижением риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и венозных тромбозов/эмболических событий по сравнению с отсутствием ЗГТ или применением для ее проведения других препаратов (рис.).

Итог дискуссии, посвященной проблеме ЗГТ, подведен в статье R.D. Langer, опубликованной в журнале Climacteric (2012): «Можно сказать, что мы прошли полный цикл – от чрезмерных ожиданий в отношении ЗГТ до осознания ошибочности некоторых представлений о патофизиологии менопаузы и горького опыта влияния интерпретации прессой результатов исследования на общественное мнение. Время двигаться дальше».

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- не следует обращать внимание на дезинформацию, распространяемую вследствие ошибочной интерпретации результатов WHI;
- ЗГТ эффективна для лечения симптомов менопаузы у женщин, не имеющих существенных противопоказаний;
- риск развития РМЖ на фоне ЗГТ невысок, имеющиеся на сегодня факты не подтверждают причинно-следственной связи;
- 40-летний опыт основательных клинических исследований и наблюдений, включая исследование WHI, доказывает значительное преобладание преимуществ ЗГТ над рисками у женщин, которые начали получать терапию при продолжительности менопаузы до 10 лет;
- помимо облегчения вазомоторных симптомов, потенциальная польза ЗГТ включает профилактику остеопороза и ИБС;

В заключение следует отметить, что результаты любого клинического исследования являются релевантными только для изученной популяции и не должны экстраполироваться на пациентов, характеристики которых существенно отличаются. В настоящее время большинство женщин, которые применяют ЗГТ, начинают получать ее в ранний период после наступления менопаузы (в так называемое окно терапевтических возможностей), и на сегодня существуют четкие указания, что ранняя ЗГТ не только не повышает, но даже может снижать риск сердечно-сосудистых событий и развития ряда злокачественных новообразований в дополнение к очевидным благоприятным эффектам в отношении симптомов менопаузы и улучшения качества жизни.

Подготовил **Алексей Терещенко**

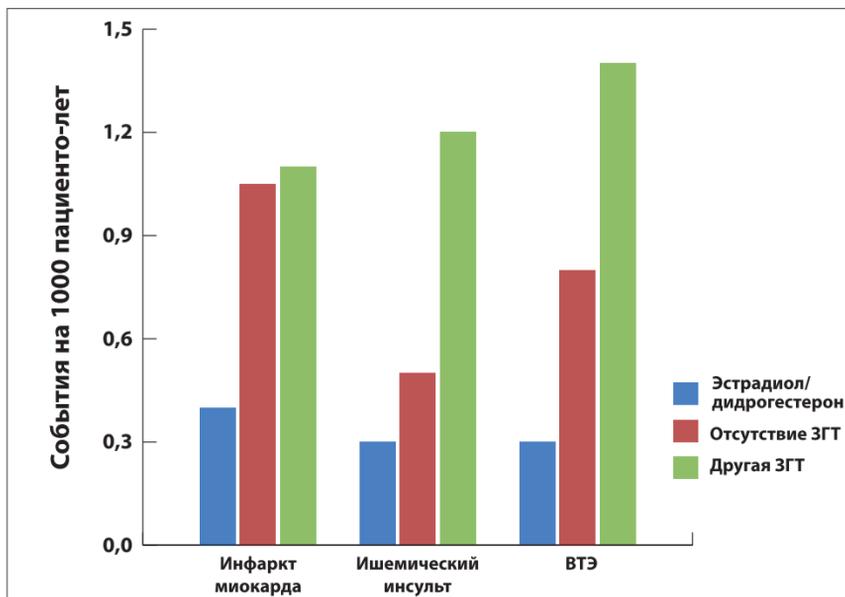


Рис. Частота неблагоприятных событий при использовании для ЗГТ эстрадиола/дидрогестерона по сравнению с применением других препаратов ЗГТ и ее отсутствием (Schneider et al., 2009)

Диабет и беременность:

Ведение беременных пациенток с той или иной патологией часто ставит в затруднительное положение врачей разных специальностей. Причиной является как незнание особенностей лечения этой категории больных, так и двойная ответственность за здоровье беременной и будущего ребенка. Снимать груз ответственности с плеч врача мы, безусловно, не станем, но напомним основные принципы ведения беременных с сахарным диабетом (СД). Раскрыть эту тему мы попросили главного эндокринолога МЗ Украины, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Актуальность проблемы

В многочисленных исследованиях было показано, что наличие СД у беременных, особенно плохо контролируемого, ассоциируется с более тяжелым течением беременности и более высокой частотой неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов по сравнению с такими показателями у женщин без нарушений углеводного обмена. В исследовании D.M. Jensen и соавт. (2004) показано, что у этой категории пациенток в 7 раз выше частота преэклампсии и преждевременных родов, в 5 раз – мертворождения, в 2 раза – врожденных пороков и макросомии у новорожденных. Макросомия может на первый взгляд показаться неопасным осложнением, однако она часто утяжеляет течение родов, существенно повышая риск кесарева сечения в когорте женщин с СД. Важно подчеркнуть, что в этом проспективном исследовании были отмечены более высокие показатели гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) до и во время беременности у женщин с неблагоприятными перинатальными исходами (перинатальная смерть и/или врожденные пороки развития).

Сегодня строгий контроль показателей гликемии признан важнейшим условием благополучного течения и разрешения беременности у женщин с СД. При этом целевой уровень HbA_{1c} у беременных с СД должен быть ниже, чем у небеременных с СД.

Чтобы обеспечить нормальное течение беременности у пациенток с СД, следует стремиться к достижению таких же показателей гликемии, как у здоровых беременных, у которых уровень HbA_{1c} достоверно ниже, чем у здоровых небеременных. На ранних сроках беременности верхней границей нормы HbA_{1c} является 5,7%, на более поздних сроках – 5,6%, в то время как у небеременных – 6,3%.

Проблемы и подходы к лечению СД у беременных с ранее диагностированным СД (прегестационным) отличаются от таковых при выявлении СД непосредственно во время беременности (гестационного). Поэтому их диагностику, лечение и акушерские аспекты следует рассмотреть отдельно.

Гестационный диабет

Определение. Гестационным диабетом называют нарушение толерантности к глюкозе различной степени выраженности, которое начинается или впервые выявляется во время беременности.

Причины и механизмы развития. Известно, что во время беременности у здоровой женщины за счет повышения уровня контринсулярных гормонов снижается чувствительность периферических тканей к инсулину, т.е. развивается физиологическая инсулинорезистентность. Если β-клетки поджелудочной железы не скомпенсированы, они временно повышают секрецию

инсулина, поддерживая тем самым нормальный уровень глюкозы крови. Однако у некоторых женщин к началу беременности функция β-клеток может быть уже несколько нарушена. Вне беременности секретируемого ими инсулина пока еще достаточно для поддержания нормального уровня гликемии, но полностью компенсировать физиологическую гестационную инсулинорезистентность они не могут, поэтому уровень глюкозы крови повышается. В большинстве случаев после рождения ребенка и снижения уровня контринсулярных гормонов равновесие восстанавливается, что приводит к нормализации уровня глюкозы крови. Однако не стоит забывать, что гестационный СД указывает на наличие дефекта секреции инсулина и является одним из важнейших предикторов развития гестационного СД при следующей беременности и СД 2 типа в будущем. Такие пациентки требуют повышенной осторожности со стороны врачей.

Распространенность. Еще недавно эпидемиологические исследования указывали на то, что гестационный СД развивается примерно у 2-6% беременных. Однако влияние таких факторов, как малоподвижный образ жизни современных людей, эпидемия ожирения, увеличение количества беременных старшего возраста, а также жесточеские критерии диагностики гестационного диабета, о которых пойдет речь ниже, сегодня ассоциируется с наличием этой патологии практически у каждой пятой беременной женщины (T. Cundy, 2014).

Влияние на акушерские и неонатальные исходы. Гестационный СД имеет как ближайшие, так и отдаленные негативные последствия.

У беременных с гестационным диабетом повышен риск развития артериальной гипертензии, преэклампсии и преждевременных родов.

Роды могут осложниться дистоцией плечиков и повреждением родовых путей из-за макросомии. Существенно повышается при неконтролируемом гестационном диабете риск кесарева сечения.

У новорожденных от матерей с гестационным СД чаще, чем в общей популяции, отмечаются макросомия, гипогликемия, недоношенность, желтуха, респираторный дистресс-синдром. Неонатальная смертность при гестационном СД относительно невысока, однако выше, чем в когорте здоровых женщин.

Среди отдаленных неблагоприятных последствий гестационного СД следует отметить повышенный риск развития СД 2 типа и других метаболических нарушений как у матери, так и у ребенка.

Скрининг и диагностика. У некоторых пациенток с гестационным СД могут наблюдаться такие симптомы: повышенная утомляемость, полидипсия, учащенное мочеиспускание, тошнота и