

Современный взгляд на заместительную гормонотерапию: дискуссия продолжается

Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, г. Киев

В работе представлены современные данные литературы и результаты исследования «Инициатива во имя здоровья женщины», касающиеся оценки соотношения «польза–риск?» при применении заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Ключевые слова: польза–риск, заместительная гормональная терапия.

Заместительная гормонотерапия (ЗГТ) применяется для профилактики и лечения климактерических нарушений уже на протяжении 60 лет. На сегодня она является одним из хорошо изученных и широко используемых методов терапии. Опыт применения ЗГТ в климактерический период имеют в настоящее время более чем 100 млн женщин [1, 2]. При этом большинство исследований показали [2, 3, 4, 6], что в соотношении польза – риск у пациентов, принимающих половые гормоны в целях лечения климактерических расстройств в течение непродолжительного времени (до 5 лет), польза, безусловно, превышает риск. Уже ни у кого не вызывает сомнения, что именно ЗГТ является золотым стандартом терапии пациенток, страдающих от приливов жара, приступов ночного потения, атрофических изменений мочеполовых путей, остеопенического синдрома, и что именно ЗГТ улучшает качество жизни данного контингента женщин.

Однако результаты некоторых исследований, в частности исследования HERS, не показали преимуществ ЗГТ в случае начала лечения в возрасте старше 65 лет [2, 6].

В 1991–1992 гг. в США был разработан дизайн исследования «Инициатива во имя здоровья женщины» (WHI) [7]. Целью этого рандомизированного, двойного плацебо-контролируемого исследования являлось изучение влияния ЗГТ на частоту возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы и рака молочной железы. Кроме того, оценивалась заболеваемость раком эндометрия, толстого кишечника, остеопорозом и частота возникновения других патологических состояний у женщин, применяющих ЗГТ, в сравнении с заболеваемостью в общей популяции женщин соответствующего возраста.

В ходе исследования под наблюдением находились 16 608 женщин в возрасте от 50 до 79 лет в менопаузе с интактной маткой. Основную группу наблюдаемых составили 8506 пациенток, принимающих конъюгированные эстрогены (0,625 мг) в комбинации с 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата (МПА) в непрерывном режиме, в контрольной группе 8102 женщины получали таблетки-плацебо.

Полученные данные исследования публиковались в несколько этапов. Вначале были опубликованы предварительные данные, которые и послужили основанием для прекращения этого исследования до окончания запланированного периода наблюдения [7, 8]. Затем были получены отдельные подробные материалы по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в двух группах: у женщин с интактной маткой, получающих комбинированные конъюгированные эстрогены (ККЭ) плюс медроксипрогестерона ацетат [9], и у женщин после гистерэктомии, получающих монотерапию ККЭ [10]. И только в публикациях

2007 г. был предложен анализ ранее представленной информации, но с акцентом на возрастные группы и длительность периода после наступления менопаузы, включая комплексный анализ по всем группам.

Практические клинические выводы, сделанные по предварительным данным, были настолько ошеломляющими и недвусмысленными, что их незамедлительно подхватили такие организации здравоохранения, как Американская рабочая группа по профилактике заболеваний (USPSTF) и Европейское агентство по оценке лекарственных средств (ЕМЕА). На том этапе было принято решение: применять гормонотерапию опасно в любом возрасте, т.е. ее следует избегать, за исключением тех случаев, когда менопаузальная симптоматика в значительной степени снижает качество жизни.

Позднее появились статьи, подробно характеризующие заболеваемость ССЗ, в которых демонстрировалось, что такая высокая заболеваемость касалась только женщин более старшего возраста, особенно тех, кто начал участие в исследовании в возрасте старше 70 лет. В группе женщин, которые гормонотерапию начали с наступлением менопаузального периода, установлено даже снижение заболеваемости ССЗ и смертности от них. Почти через 5 лет после первых публикаций результатов WHI появилась заключительная часть этой «трилогии», которая свидетельствует о том, что возможные неблагоприятные воздействия гормонотерапии на ССЗ зависят от возраста пациенток вообще и возраста на момент начала терапии в частности.

Международное общество менопаузы (IMS) было первой организацией, которая в своем заявлении о гормонотерапии в феврале 2004 г. (документ был обновлен в феврале 2007 г.) подчеркнула значение возраста в определении профиля риска гормонотерапии [12]. Кроме того, эксперты IMS еще раз указали на положительное влияние гормонотерапии в лечении эстрогендефицитных состояний и необходимость ее назначения всем пациенткам, нуждающимся в ней.

Абсолютное количество женщин, которые могут получить пользу или вред от гормонотерапии, для возрастной группы 50–59 лет в рамках исследования WHI в сравнении с группой плацебо составило 0–1 дополнительный случай на 1000 за год приема гормонов. В соответствии со стандартной номенклатурой такие явления попадают в разряд редких. Поэтому здоровые женщины в начале менопаузы, по мнению IMS, не должны беспокоиться по поводу мнимых рисков гормонотерапии. Сердечно-сосудистые риски (ИБС и инсульт), которые исследователи WHI связывали с гормонотерапией еще в 2002 г., сейчас оказываются нерелевантными по крайней мере до возраста 59 лет.

Данные WHI по раку молочной железы, которые изначально очень настораживали, недавно тоже были пересмотрены. Они на самом деле созвучны с предыдущими данными и свидетельствуют о том, что риск развития рака молочной железы не повышается в течение первых 7 лет эстроген-гестагенной терапии в стандартной дозировке и в течение 15 лет – при монотерапии эстрогенами. Кроме того, на соотношение польза–риск оказывают большое влияние доза и тип гормона, а также путь его поступления в организм.

Несмотря на дискуссии и шум, до сих пор сопровождающие исследование WHI, можно говорить о его неопределенной услуге для медицины в сфере менопаузы, так как выводы напрашиваются сами собой:

- нельзя обсуждать гормонотерапию как нечто, имеющее одну единственную ипостась и являющееся общим для всех препаратов, путей, режимов и вариантов применения;
- нет «классового эффекта» для побочных реакций всех групп половых стероидных гормонов;
- нельзя говорить о «менопаузальных женщинах» как об унифицированной и однообразной популяции;
- период перехода к менопаузе и первые годы менопаузы – чрезвычайно важный период в отношении лечения с использованием гормонов;
- ЗГТ на ранних этапах менопаузы значительно улучшает качество жизни;
- существует достаточно данных в пользу целесообразности применения ЗГТ как компонента общей стратегии сохранения здоровья женщин в период менопаузы;
- решение по назначению гормонов или продолжению гормонотерапии врач должен принимать индивидуально в каждом случае при условии полной информированности пациентки.

Итак, что же нового в последнем отчете о результатах исследования WHI? По мнению экспертов Североамериканского общества менопаузы (NAMS) – ведущей некоммерческой научной организации, самым ярким моментом является осознание того, что исследование WHI – не последнее и решающее испытание по вопросам гормонотерапии и профилактики ИБС, а скорее – очередной этап, обеспечивающий данные для проверки гипотез в ходе следующего поколения испытаний. В конце концов, WHI наряду со всеми собранными данными подтверждает выводы обсервационных исследований о том, что наибольшую пользу от гормонотерапии могут получить молодые здоровые женщины, начинающие прием гормонов в период пременопаузы или ранней менопаузы с целью облегчения менопаузальных симптомов, особенно приливов жара. Существуют неопровержимые данные, основываясь на которых как пациентки, так и врачи могут чувствовать уверенность в эффективности и безопасности гормонотерапии относительно снижения коронарных явлений, инсульта и общей смертности у женщин моложе 60 лет в случаях начала терапии в период наступления менопаузы. Кроме того, раннее начало гормонотерапии можно рассматривать как перспективную терапию для первичной профилактики ИБС у женщин, сравнимую по профилю эффективности и безопасности с такими средствами, как липидопонижающая терапия и аспирин [12]. Однако необходимо признать, что в сравнении с липидопонижающей терапией гормонотерапия представляет собой другой вид профилактики и ее следует рассмотреть как в виде самостоятельного метода, так и в комплексном лечении. Именно поэтому исследование WHI, как и другие проведенные клинические испытания негормональной и профилактической терапии, не являются итоговыми и окончательными. Их результаты можно использовать для планирования следующего поколения испытаний, которые должны будут дать ответ на остающиеся важные вопросы, касающиеся проведения гормональной терапии с целью первичной профилактики ИБС и снижения общей смертности у женщин в период менопаузы.

В Европе, как и в нашей стране, в арсенале клиницистов имеется достаточно широкий спектр препаратов для ЗГТ, дающий возможность индивидуального подхода к назначению как эстрогенного компонента, так и прогестагенного, к выбору пути их введения и необходимой дозировки с учетом особенностей состояния здоровья каждой женщины.

Таким образом, в руках грамотного клинициста, имеющего на сегодня широкий спектр препаратов для ЗГТ, руководствующегося принципами индивидуального подхода при их выборе и постоянно контролирующего состояние здоровья пациентки, помня о соотношении риск–польза, польза от применения ЗГТ все же преобладает над риском.

Сучасний погляд на замісну гормонотерапію Т.Ф. Татарчук, О.А. Єфіменко

У роботі наведені сучасні дані літератури та результати дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінки» щодо оцінки співвідношення «користь – ризик?» при застосуванні замісної гормональної терапії (ЗГТ).

Ключові слова: користь – ризик, замісна гормональна терапія.

Modern view on hormone replacement therapy: discussion continues.

T.F.Tatarchuk, O.A.Efimenko

Some modern literature data and the results of research «Women's Health Initiative» on «benefit – risk» in women using hormone replacement therapy (HRT) have been presented.

Key words: benefit – risk, hormone replacement therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Keating F.S.J., Manassiev N., Stevenson J.C. Estrogens and Osteoporosis. – Menopause: Biology and Pathology (ed. by Lobo R.A., Kelsey J. and Marcus R.). – San Diego. – Tokyo: ACADEMIC PRESS, 2000. – P. 509–534.
2. Pitkin J. Compliance with estrogen replacement therapy: current issues 2002. – N 5 (Suppl 2). – P. 12–19.
3. Rosano G.M.C., Mercurio G., Vitale C. et al. How progestins influence the cardiovascular effect of hormone replacement therapy // Gynecological endocrinology. – 2001. – N 6, Vol. 15. – P. 9–17.
4. Schindler A.E. Progestins and endometrial cancer // Gynecological endocrinology. – 2001. – N 6, Vol. 15. – P. 29–36.
5. Schneider H.P.G. The view of The International Menopause Society on the Women's Health Initiative // Climacteric. – 2002. – N 5. – P. 211–216.
6. Tosteson A.N.A. Decision Analysis Applied to postmenopausal Hormone Replacement Therapy Menopause: Biology and Pathology (ed. by Lobo R.A., Kelsey J. and Marcus R.). – San Diego – Tokyo: ACADEMIC PRESS, 2000. – P. 649–655.
7. Writing Group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. – JAMA, 2002. – 288: 321–333.
8. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. – JAMA, 2004. – 291: 1701–1712.
9. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. et al. Estrogens plus progestin and the risk of coronary heart disease. // N Engl J. Med. – 2003. – 349: 523–534.
10. Hsia J., Langer R.D., Manson J.E., et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Conjugated equine estrogens Arth Intern Med. – 2006. – 166: 357–365.
11. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. – JAMA 2007. – 297: 1465–1477.
12. Pines A., Strude D., Birkhauser M. Hormone therapy and cardiovascular disease in early postmenopause: the WHI data revisited // International Menopause Society, 2007.