

## Рекомендации по заместительной эстроген-гестагенной терапии

### в климактерическом периоде и в постменопаузе\*

«Лікування та Діагностика», 3'97, стр. 58

Проф. Г. Бетгевдорф (Гамбург), проф. В. Брэнгле (Гамбург),  
проф. М. Бреккволдт (Фрайбург), проф. П. И. Келлер (Цюрих),  
проф. Х. Куль (Франкфурт-на-Майне), проф. Б. Руннебаум (Гейдельберг)

---

В собеседовании врача и пациентки нужно разъяснить каждой женщине возможные последствия дефицита эстрогенов для её здоровья и возможности заместительной терапии. Неквалифицированное отражение проблемы в средствах массовой информации постоянно приводит к неуверенности и сомнениям пациенток в пользе применения гормонов. Пациенток вводит в заблуждение и множество противоположных, перечисленных в информационных листках-вкладышах и не всегда относящихся к сути предмета. Половые гормоны имеют очень важное значение в отношении не только регуляции продолжения рода, но и для обмена веществ, сердечно-сосудистой системы, физического и психического состояния. Поэтому после отказа функции яичников вследствие дефицита эстрогенов часто возникают нарушения в области вегетативной нервной системы, психического состояния и изменения в обмене веществ с возможными последующими нарушениями (напр., остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания). Поэтому, исходя из профилактических и терапевтических аспектов, при дефиците эстрогенов рекомендуется гормональное замещение.

1. При адекватном замещении эстрогенами можно снять такие вегетативные расстройства, как приливы, потливость, нарушения сна и тахикардия. Наряду с этим, исчезают другие симптомы (напр., усталость, раздражительность, депрессивное состояние). Гестагены способны оказывать при этом и другое воздействие. Имеются ссылки на то, что благодаря такому замещению можно улучшить умственную деятельность.
2. Климактерические жалобы могут смягчаться как препаратами-плацебо, так и вытяжками из органов и растений. В некоторых из экстрактов содержится значительное количество действующих как эстрогены веществ (фитоэстрогены), которые не естественны для человека. Но ни вытяжки из органов и растений, ни седативные средства и транквилизаторы не могут заменить эстрогены и гестагены.
3. Эстрогенная терапия устраняет атрофические изменения в мочеполовом тракте и их последствия (напр., вульвовагинальные жалобы, диспареуния, кольпит, уретроцистит). Часто смягчаются функциональные расстройства мочевого пузыря.
4. Эстрогены стимулируют кровоток и регидратацию, а также усиливают синтез коллагенов и других протеинов. Вследствие этого может улучшиться состояние кожи и слизистых оболочек рта, носа и глаз. Они противодействуют андрогенетическим явлениям (выпадение волос, себорея, гирсутизм). Кроме того, они оказывают благотворное действие на мышцы и суставы; зачастую исчезают миалгии и артралгии. Одновременно с желательной регидратацией ткани может слегка увеличиться вес.
5. Адекватное замещение предотвращает обусловленную дефицитом эстрогенов потерю костной массы; при этом гестагены усиливают благотворное действие эстрогенов. При достаточной длительности лечения эстрогены совместно с гестагенами обнаруживают терапевтический эффект и при установленном остеопорозе.
6. Благодаря своему влиянию на жировой обмен и сосуды, эстрогены противодействуют развитию атеросклероза, а благодаря своему инотропному и сосудорасширяющему эффекту оказывают благотворное действие на сердечно-сосудистую систему. Положительное влияние эстрогенов отмечается также при существующих сердечно-сосудистых заболеваниях (высокое артериальное давление, стенокардия, состояние после инсульта или инфаркта миокарда). Гестагены способны оказать антагонистическое влияние на предохранительный эффект эстрогенов. Однако даже при достаточно

высоком уровне эстрогенов не следует ожидать отрицательного эффекта гестагенов при существующих сердечно-сосудистых заболеваниях.

7. Длительное неконтролируемое действие эстрогенов на эндометрий обуславливает повышенный риск гиперплазии или карциномы. В климактерическом периоде при отсутствии или недостаточной функции жёлтого тела часто повышается содержание эстрогенов. В таких случаях рекомендуется циклическое замещение гестагенами для предотвращения гиперплазии эндометрия и, тем самым, профилактики рака тела матки. По тем же причинам терапия эстрогенами требует регулярного добавления гестагенов. По показаниям можно назначать гестагены даже на более длительное время (напр., каждые три месяца). После гистерэктомии дополнительной дачи гестагенов не требуется. При излечении рака эндометрия замещение монофазной эстроген-гестагенной комбинацией не является противопоказанием.
8. Нет никакого подтверждения защитного эффекта гестагенов относительно развития рака молочной железы, хотя они и оказывают благотворное воздействие на доброкачественные заболевания молочных желез. Среднесрочная заместительная терапия (приблизительно до пяти лет) не приводит к значимому повышению частоты рака молочной железы. Связано ли более длительное применение эстрогенных и эстроген-гестагенных препаратов с более частым возникновением раковых заболеваний молочной железы, нельзя утверждать окончательно, исходя из имеющихся исследований. При долгосрочном назначении гормонов необходимо взвесить преимущества профилактики, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза по сравнению с возможным риском. Вылеченный рак молочной железы не является абсолютным противопоказанием; рецептор-отрицательные случаи можно лечить эстроген-гестагенными комбинированными препаратами или только гестагенами, рецептор-положительные случаи – гестагенами или антиэстрогенами. При длительном лечении антиэстрогенами следует контролировать их действие на эндометрий. Рост других новообразований, включая рак шейки матки и яичников, не является противопоказанием для заместительной гормональной терапии. Это распространяется и на миоматоз матки и эндометриоз.
9. При адекватном замещении эстрогенами и гестагенами обычно не ожидается отрицательных последствий для здоровья. Противопоказания, наиболее часто перечисленные в информационных листках-вкладышах, обычно взяты из текста, относящегося к противозачаточным таблеткам, и не подходят для терапии естественными эстрогенами. Если в личном и/или семейном анамнезе имеются ссылки на тромбозы, то не исключено, что в отдельных случаях гормональное замещение может способствовать тромбозам. Перед запланированными операциями нет необходимости отменять гормональную терапию.
10. Для замещения подходят такие естественные эстрогены, как эстрадиол и его эфир, эстриол и конъюгированные эстрогены. Эстриол в обычной дозировке оказывает непролиферативное действие на эндометрий, но недостаточно эффективно влияет на костный и жировой обмен. Этинилэстрадиол не годится для замещения из-за своего фармакологического воздействия и связанных с ним побочных явлений (напр., на гемостаз). Надёжная защита от гиперплазии эндометрия достигается только благодаря регулярным кровотечениям, вызываемым отменой гестагенов, или индуцированной гестагенами атрофией эндометрия. При циклическом лечении нужно давать гестаген не меньше десяти дней. Вследствие тенденции к прорывным кровотечениям непрерывная дача эстроген-гестагенных препаратов в перименопаузе не годится – в отличие от поздней менопаузы. Но и в менопаузе иногда могут появиться лёгкие кровотечения.

## Приложение

### 1. Заместительная гормональная терапия и венозные тромбозы

#### Эпидемиологические исследования

В трёх эпидемиологических исследованиях, результаты которых опубликованы недавно в *Lancet*, при заместительной гормональной терапии был установлен повышенный в два–четыре раза риск тромбозов. При этом в ходе лечения в три–четыре раза чаще, чем обычно, возникали тромбы вен ног, причём применялись преимущественно конъюгированные эстрогены. В отличие от английского исследования в американском наблюдали зависимый от дозы эффект. Однако не было никакого значимого различия между применением только эстрогенов и эстроген-гестагенных препаратов. При трансдермальной аппликации был установлен слегка повышенный риск тромбозов, но частота их была низкой. Важно, что случаи тромбозов преимущественно возникали в первый год применения, что указывает на предрасположение к ним. Факторами риска установлены ожирение, варикоз и тромбоз. Анализ данных английского Королевского колледжа

общепрактикующих врачей уже в 1995 году показал слегка повышенный риск глубоких тромбозов вен ног. Американское исследование здоровья медсестер обнаружило увеличенный вдвое относительный риск эмболии лёгочной артерии под действием конъюгированных эстрогенов.

Эти результаты были неожиданными, так как специалисты исходили прежде всего из того, что естественные эстрогены не оказывают никакого влияния на частоту тромбоэмболических заболеваний. Данное предположение основывалось, с одной стороны, на результатах нескольких небольших исследований, в которых не было установлено никакого значительного повышения риска, а с другой стороны, на результатах исследований воздействия заместительной гормональной терапии на гемостаз, в которых было обнаружено только незначительное и даже положительное влияние естественных эстрогенов. Например, в ходе проспективного двойного слепого исследования по 84 принятым на длительную госпитализацию пациенткам получали в течение десяти лет соответственно конъюгированные эстрогены (2,5 мг + по циклу 10 мг медроксипрогестерона ацетата) или плацебо. В группе принимавших эстроген, не наблюдалось никакого глубокого венозного тромбоза или эмболии лёгочной артерии, а частота тромбофлебитов была ниже, чем в контрольной группе. В отличие от этого, во время лечения 25 постменопаузальных женщин, ежедневно получавших по 20 мкг этинилэстрадиола (что не подходит для замещения), в течение трёх месяцев у трёх пациенток развились глубокие тромбозы вен ног, а у одной женщины – тромбофлебит.

Так как замещение естественными эстрогенами не имеет никакого или лишь незначительное влияние на гемостаз, то можно исходить из прямого эффекта на стенку вены; при этом у предрасположенных к этому женщин сосудорасширяющее действие эстрогенов и гестагенов при благоприятных обстоятельствах может облегчить развитие застоя.

### **Выводы**

Результаты новых исследований ни в коем случае не должны побудить к отказу от заместительной гормональной терапии или прекращению таковой, так как абсолютный риск венозного тромбоза очень низок. Если предполагают, что при существующем предрасположении под влиянием замещения может возникнуть тромбоз, то с этим нужно считаться прежде всего в первые месяцы приема препаратов. Возможно, что этот риск ниже у женщин, принимавших оральные контрацептивы, у которых не возникло никакого тромбоза. В новых исследованиях установлена частота тромбозов вен ног лишь у 10 000 женщин в год (без гормональной терапии). В соответствии с этим число дополнительных венозных тромбозов, которые приписываются гормональной заместительной терапии, ежегодно увеличивается на 1–3 случая на 10 000 женщин. Кроме того, следует противопоставить чрезвычайно низкую смертность от венозных осложнений значительному снижению смертности от артериальных заболеваний благодаря заместительной терапии. В США ежегодная смертность по поводу сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в возрасте 50–60 лет составляет 3–5 случаев на 10 000 женщин.

Новые результаты не требуют изменений общей оценки положительного соотношения пользы и риска адекватной заместительной гормональной терапии. Они подтверждают требование, выдвигаемое к назначению, которое по терапевтическим или профилактическим причинам должно основываться на анализе индивидуального соотношения пользы и риска.

## **2. Анализ пользы и риска**

В эпидемиологических исследованиях, взятых для оценки факторов риска, определяется статистическая значимость одновременного возникновения двух или более событий. Поэтому такими исследованиями нельзя подтвердить причинные взаимосвязи. Индивидуальный риск зависит не от статистических вероятностей, а от соответствующего предрасположения. При анализе индивидуального соотношения пользы и риска следует учитывать следующие факторы:

### **Повышенный риск остеопороза:**

1. Предрасположение в семье.
2. Отсутствие (дисгенезия гонад) или преждевременная потеря функции яичников (климакс вследствие преждевременной недостаточности яичников до 43 лет, овариэктомия, химиотерапия, радиотерапия).
3. Пониженный вес (напр., нервно-психическая анорексия).
4. Дефицит эстрогенов вследствие высокой физической нагрузки (напр., профессиональный спорт, балет).

### **Повышенный риск артериальных заболеваний:**

1. Предрасположение в семье.
2. Отсутствие или преждевременная потеря функции яичников или состояние дефицита эстрогенов (см. выше).
3. Курение, ожирение, гипертония.
4. Гиперлиппротеинемия.

### **Повышенный риск венозного тромбоза:**

1. Тромбоз в анамнезе.
2. Предрасположение в семье (тромбоз у родственников первой степени до 40 лет).
3. Длительная иммобилизация.
4. Выраженное ожирение.

5. Тромбофлебит.
6. Выраженный варикоз.

**Повышенный риск рака молочной железы:**

1. Предрак и рак молочной железы в анамнезе.
2. Предрасположение в семье.
3. Возможно, раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов или поздняя первая беременность (в возрасте старше 30 лет).

**Выводы**

В случае повышенного риска остеопороза или артериального заболевания показана заместительная гормональная терапия в качестве профилактической меры. Исключение составляют гипертриглицеридемии (типа I, IV и V).

В случае повышенного риска венозного тромботического заболевания заместительная гормональная терапия показана лишь по терапевтическим причинам. В таких случаях рекомендовать замещение с целью профилактики следует лишь при наличии чётких признаков повышенного риска остеопороза и/или атеросклероза. При существующем предраке или после вылеченного рака молочной железы назначать замещение следует лишь в отдельных случаях и при чётком показании.

**3. Маммография и заместительная гормональная терапия**

При заместительной гормональной терапии возникают усиление кровотока и уплотнение ткани молочных желез. Это может затруднить оценку маммографических показателей и привести к снижению чувствительности и специфичности метода. Поэтому следует проинформировать исследователя о заместительной гормональной терапии. Приводит ли краткосрочная отмена гормонов к улучшению оценки показателей маммографии, в настоящее время нельзя точно сказать.

---

*\* Перевод с немецкого. Печатается по DER FRAUENARZT, 37. Jahrgang, 12/96, 1768–1773 (17-я рабочая встреча «Цюрихского дискуссионного клуба», октябрь 1996 г.).*