

МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО МЕНОПАУЗЕ

Руководство по ЗГТ у женщин в менопаузе

Позиция Исполнительного комитета Международной Ассоциации по менопаузе

Последние дискуссии в отношении взаимосвязи применения эстрогенов с прогестинами и клинически значимым защитным влиянием на сердечно-сосудистую систему, риск рака молочной железы и старение мозга стимулировали противоречия и опасения среди женщин, работников здравоохранения, а также в средствах массовой информации. Действия, предпринятые Американской администрацией по пищевым продуктам и лекарственным веществам (FDA) и другими соответствующими национальными комитетами в ответ на публикацию результатов Исследования Инициативы во имя Здоровья женщин (WHI)¹⁻³ и Исследования Миллиона Женщин (Million Women Study (MWS))⁴ также привели к возникновению ряда тревожных вопросов. Исполнительный Комитет Международной Ассоциации по Менопаузе разработал положение, представленное на 4-ой рабочей встрече Международной Ассоциации по Менопаузе в декабре 2003. В данном положении представлен обзор всей доступной информации из наблюдательных, рандомизированных и доклинических исследований. Согласно этим данным, Комитет считает необходимым обратить внимание на следующее:

- WHI является самым последним из рандомизированных исследований, предпринятых для тестирования значимости кардиопротективного эффекта ЗГТ, который ранее уже был выявлен в наблюдательных исследованиях. Другие подобные исследования - HERS и ERAS, в которых использовались такие же, как и в WHI режимы гормонов, и были общепринятые предпосылки, согласно которым исследование женщин начинающих гормонотерапию (ГТ) после менопаузы приемлемо по дизайну. Данное положение также адресовано к доказательности упоминаемых рандомизированных исследований. Поскольку не исключается потенциал для стимуляции рака молочной железы под воздействием ГТ, Комитет также рассмотрел результаты MWS⁴ – самого последнего проспективного когортного анализа по данной

проблеме. Данное руководство представлено для клинической практики применения ГТ для женщин в периоде менопаузы.

- Исследование WHI является продолжающимся рандомизированным исследованием по изучению применения ГТ у женщин в возрасте 50 –79 лет. В данном исследовании небольшое количество этих женщин были в периоде первых критических лет после менопаузы. Окончательные результаты исследования еще не будут доступны в течение некоторого времени. В конце 5-го года исследования, независимый комитет по безопасности лекарственных средств запретил использовать эстроген-прогестины в соответствующих группах исследования, из-за очевидного повышения риска рака молочной железы и очевидного неблагоприятного общего индекса риска. Факторы включенные в данный индекс, помимо риска рака молочной железы, - ИБС, инсульт и эмболия легочной артерии. *Еще до получения окончательных результатов этого масштабного исследования, анализ результатов за полный 5-летний период уже показал, что отмеченное в исследовании статистически значимое увеличение риска рака молочной железы и рост неблагоприятного риска сердечно-сосудистой патологии на 5 году приема ГТ обусловлен временным снижением частоты данных событий в группе плацебо, а не увеличением в группе, принимавших эстроген-прогестины¹.* В любом случае, недостаток статистически значимых различий между группами после завершения WHI делает заключения относительно ГТ крайне неопределенными и делают неосновательными заключения множества публикаций, из которых было сделано столько неоправданных клинических заключений.
- Комитет провел обзор результатов рандомизированных исследований в отношении пациенток, получавших эстроген-прогестины в исследовании WHI, HERS и ERAS. *Публикации результатов WHI показали, что согласно дизайну женщины с симптомами составили всего 10% обследуемой популяции⁷. В исследованиях HERS и ERAS, согласно дизайну, вообще были исключены более молодые женщины в ранней менопаузе. Средний возраст женщин в исследованиях WHI, HERS, ERAS был 63,3, 67 и 65 лет, соответственно^{1,5,8}. Результаты, полученные в таких популяциях женщин, не могут и не должны быть перенесены на женщин, которые отличаются от обследованных (например, более молодые женщины в ранней менопаузе). Средний возраст женщин в группе, получавшей эстроген-прогестины, составил*

63,3, а продолжительность менопаузы, в среднем, - 12 лет. И лишь небольшая часть женщин ($\approx 10\%$) была в ранней постменопаузе (первые 5 лет после менопаузы)⁸.

- MWS является наблюдательным исследованием, в котором в рамках национальной скрининговой программы по исследованию молочных желез добровольно приняли участие женщины Великобритании. В результате исследования было заявлено, что все типы режимов ГТ вызывают повышение риска рака молочных желез уже в течение первого года использования этой терапии. При этом этот риск исчезает спустя 1-5 лет после отмены лечения. Значительное повышение риска в первый год лечения убедительно свидетельствует о том, что появление дополнительных случаев рака молочных желез являются следствием погрешностей, допущенных при составлении дизайна и при анализе результатов, а не вызваны действием гормонов^{4,9}.
- Принимая во внимание различие между положительными результатами, полученными в ходе наблюдательных исследований, которые инициировали проведение рандомизированных клинических исследований, и «негативными» данными, выявленными в ходе последних, Исполнительный комитет подчеркивает, что пациентки, принимавшие участие в этих двух группах исследований значительно отличались, что не было учтено при первичном обсуждении полученных результатов. *В наблюдательных исследованиях гормоны назначались женщинам в период менопаузального перехода в возрасте 55 лет и менее к моменту начала терапии и в большинстве своем имевшим климактерические симптомы. И наоборот, в трех рандомизированных клинических исследованиях в 89% случаев гормональная терапия назначалась женщинам в возрасте 55 лет и старше*^{7,8}. Таким образом, пациентки, принявшие участие в наблюдательных исследованиях в большинстве своем находились в периоде менопаузального перехода и обращались за врачебной помощью по поводу симптомов эстрогенного дефицита, в то время как пациентки, которые были включены в рандомизированные клинические исследования, согласно их дизайну, уже миновали период, когда у них наблюдались климактерические симптомы, являющиеся индикатором психологического состояния, что могло оказать влияние на различие полученных результатов. В целом возраст и состояние здоровья участниц этих исследований не свидетельствуют в

пользу высказанных заявлений, что WHI – это исследование, посвященное первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в ходе которого проведено такое же тестирование ГТ, как и в наблюдательных исследованиях. Правильнее будет сказать, что WHI является рандомизированным клиническим исследованием, в ходе которого было изучено влияние одного комбинированного (эстроген-прогестаген) режима терапии у женщин старшего возраста, многие из которых к моменту начала исследования уже могли иметь субклинические сосудистые или сердечно-сосудистые заболевания¹⁰. В этом состоит важнейшее отличие между наблюдательными исследованиями, продемонстрировавшими кардиопротективный эффект ГТ и рандомизированными клиническими исследованиями, в результате которых не удалось выявить кардиопротективного влияния.

- Что касается данных о наличии раннего кардиопротективного эффекта эстрогенов, выявленных в ходе наблюдательного Исследования Здоровья Медсестер, анализ статистической значимости (силы) WHI показал, что его результаты по своей статистической достоверности в отношении этого показателя были в десять раз ниже^{8,11}.
- Согласно общепринятой практике использования результатов рандомизированных клинических исследований, результаты WHI не могут быть перенесены на популяцию женщин, которая не была включена в дизайн этого исследования. Поэтому не может производиться их сравнение с результатами использования ГТ в наблюдательных исследованиях женщин, когда терапия была начата в период менопаузального перехода по поводу климактерических симптомов. *Следовательно, к настоящему времени единственными обоснованными исследованиями, изучавшими кардиопротективный эффект ГТ у женщин в период менопаузального перехода являются эпидемиологические и наблюдательные исследования, результаты которых были подтверждены лабораторными и экспериментальными работами, выявившими кардиопротективное влияние эстрогенов в случае начала терапии в период менопаузального перехода.*
- *Вероятность того, что современная ГТ приводит к повышению риска рака молочных желез не была прояснена в достаточной мере ни в WHI, ни в MWS и этот вопрос требует дальнейшего изучения.*

Заключение: результаты рандомизированных клинических исследований, имеющиеся к настоящему времени, не дают ответа на вопрос, является ли современная терапия эстрогенами или эстрогенами-прогестагенами, начатая в период менопаузального перехода, когда большинство пациенток используют это лечение, эффективной в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или других долговременных последствий снижения содержания половых стероидов.

Принимая во внимание все вышесказанное, Комитет предлагает следующие рекомендации в отношении ведения женщин в климактерии.

- I. Имеющиеся на данный момент результаты рандомизированных клинических исследований не являются статистически значимыми в той мере, чтобы на их основании судить о влиянии ГТ, начатой в период менопаузального перехода. *За неимением новой информации, касающейся вопросов гормонального лечения женщин в менопаузе, Исполнительный Комитет рекомендует придерживаться общепринятой к настоящему времени практики, включающей использование эстроген-гестагенной терапии или монотерапии эстрогенами у женщин после гистерэктомии для купирования менопаузальных или урогенитальных симптомов, профилактики потери костной ткани и переломов, атрофических процессов в соединительно-тканых структурах и эпителии.* Возможная клиническая эффективность в отношении предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений нервной системы, по-видимому имеет место, однако требует дальнейшего подтверждения.
- II. *В настоящее время отсутствуют новые данные, которые позволили бы четко ограничить продолжительность лечения, включая необходимость прекращения ГТ у женщин, начавших терапию во время менопаузального перехода и у которых на фоне лечения симптомы отсутствуют.* Принимая во внимание повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с преждевременной менопаузой^{12,13} и прекращение защитного влияния после отмены ГТ¹¹, наоборот, такое прекращение лечения может оказать неблагоприятное воздействие. *На*

основании имеющихся к настоящему времени данных в ходе консультирования каждой пациентки должен быть взвешен возможный риск и преимущества ГТ, чтобы сама пациентка смогла принять надлежащее, информированное, индивидуальное решение в пользу продолжения или прекращения лечения. Это обсуждение должно быть частью ежегодного анализа риска/пользы терапии у каждой пациентки с учетом произведенной маммографии и исследований, направленных на выявление генитального рака.

III. Несмотря на то, что риск возможных осложнений при использовании ГТ отстает важным клиническим вопросом, в настоящее время не существует общепринятых рекомендаций, за исключением того, что ГТ, особенно применение эстрогенов+прогестагенов, связано с небольшим увеличением абсолютного риска тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, незначительным повышением абсолютного числа случаев рака молочных желез и снижением риска колоно-ректального рака и переломов костей^{1,3}. Эти вопросы остаются темой для обсуждения между каждой конкретной пациенткой и ее врачом. *Однако следует помнить, что проблемы рака, метаболических и сосудистых заболеваний, атрофических процессов головного мозга касаются не только женщин на фоне ГТ, но являются общим предметом внимания женщин, миновавших репродуктивный период.*

IV. Значение заместительной терапии гормонами/гормоном, являясь частью ухода за стареющим населением, будет возрастать среди лиц обоего пола. Важнейшие принципы повышения продолжительности и улучшения качества жизни следующие:

(а) Профилактика, а не терапия, является главной целью. Использование гормонов/заменителей должно быть частью общей стратегии, включающей изменение стиля жизни и другие профилактические меры, особенно отказ от курения и излишнего потребления алкоголя¹⁴.

(б) Не существует данных, что ГТ оказывает благоприятное влияние при уже развившихся заболеваниях сердца или деменции, однако начало гормональной терапии в период менопаузального перехода является мерой профилактического воздействия в отношении переломов и заболеваний сердца, осложняющих климактерический период¹⁵. Это заключение основано на результатах наблюдательных и доклинических исследований¹⁶,

поскольку ни одно из рандомизированных клинических исследований не представило адекватных данных, касающихся женщин, начавших терапию в период менопаузального перехода.

- (в) *С целью лечебного/профилактического влияния терапии на каждую из систем должны быть установлены адекватные и оптимальные дозы. Дозы и режимы ГТ должны быть строго индивидуальными. Женщины старшего возраста в поздней постменопаузе нуждаются в меньших дозах, чем более молодые.*
- (г) *Путь введения гормонов имеет важное значение. Возможность миновать эффекты первичного пассажа через печень оральных форм гормонов имеет ряд преимуществ, особенно при повышении риска венозного тромбоза. Необходимы результаты более длительных клинических наблюдений с использованием неоральных путей введения гормонов.*
- (д) *Различные типы и режимы ГТ не обладают одинаковым влиянием на метаболические процессы и ткани и поэтому не могут быть объединены в одну группу, как имеющие сходный эффект, согласно своему классу.*
- (е) *Прогестерон/прогестины необходимы только для защиты эндометрия. Этому положительному влиянию противостоят эффекты на другие ткани и метаболические процессы. В связи с этим, использование внутриматочной системы, выделяющей прогестаген, обладает рядом преимуществ.*
- (ж) *Определенное преимущество может иметь комбинация гормонального лечения и других видов терапии.*
- (з) *Данные, полученные в результате популяционных исследований, не могут быть автоматически перенесены на каждую конкретную пациентку. Однако, эти данные могут быть использованы, как общее руководство при принятии решений в клинической практике, в таком случае главное внимание следует уделять абсолютному, а не относительному риску терапии. К настоящему времени получено значительное число важных доклинических экспериментальных данных, касающихся этих вопросов. Клинические исследования, как наблюдательные, так и рандомизированные должны быть направлены на улучшение возможностей клинической практики. Качество дизайна экспериментальных исследований остается ключевым фактором при оценке данных и их приемлемости, даже если они получены в ходе крупных рандомизированных клинических исследований⁹. В связи с этим, Исполнительный Комитет IMS поддерживает необходимость незамедлительного опубликования полной базы данных той части WHI, в которой использовались эстрогены-прогестагены, и базы данных MWS для независимого изучения.*

IMS придает особое значение расширению числа исследований, посвященных изучению влияния гормонов на сосудистую, костно-мышечную и нервную системы, а также роли гормонов и гормоно-подобных веществ в генезе рака и его профилактике. Мы стоим перед лицом повышения числа как женщин, так и мужчин пост-репродуктивного возраста. Наряду с профилактическими мерами, включающими изменение стиля жизни и сбалансированное питание, ГТ остается важным инструментом предупреждения заболеваний и поддержания должного качества жизни этой части населения; это должно быть предметом продолжающихся научных изысканий.

Февраль 13, 2004

H.P.G. Schneider, Президент, A. Pines, S. O'Neill,
F. Naftolin, D.W. Sturdee, M. Birkhäuser,
M.P. Brincat, M. Gambacciani, K.K. Limpaphayom,
S. Palacios, N. Siseles, D. Tan

Позиция Исполнительного комитета Международной Ассоциации по менопаузе будет опубликована в ж. *Climacteric* 2004;7:8–11.

Ссылки.

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321–33
2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003;289:3243–53
4. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27
5. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998;280:605–13
6. Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522–9
7. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–54
8. Naftolin F, Taylor HS, Karas R. Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004: in press
9. Shapiro S. Effects of hormone replacement therapy on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence. In Schneider HPG, Naftolin F, eds. *Climacteric Medicine – Where Do We Go? Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society*. London: Parthenon Publishing, 2004:in press
10. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003;10:8–12
11. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–41
12. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone treatment and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769–75

13. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:525–30
14. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000;343:530–7
15. Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, et al. Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Atherosclerosis* 2003;168:91–8

16. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary atherosclerosis by 17 β -estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990;10:1051–7

Замечание: Дальнейшая детальная информация будет представлена в книге: *The Health Plan for the Adult Woman: Management Handbook*, которая будет опубликована при поддержке IMS издательством Parthenon Publishing в мае 2004.

Executive Director: Mrs Jean Wright
PO Box 687, Wray, Lancaster LA2 8WY, UK
Tel: +44 15242 21190 Fax: +44 15242 22596
e-mail: jwright.ims@btopenworld.com