

Гормональная терапия и онкология. Баланс риска и пользы

Участники симпозиума, организованного при поддержке компании «Эбботт», обсудили эффективность и безопасность менопаузальной гормональной терапии как метода лечения и профилактики заболеваний у женщин с возрастным дефицитом половых гормонов. По мнению приглашенных экспертов, своевременно назначенная гормональная терапия с учетом возраста женщины, продолжительности менопаузы, данных личного и семейного анамнеза позволяет снизить частоту менопаузальных симптомов, улучшить качество жизни, предупредить развитие остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и других метаболических состояний.



Профессор, д.м.н.
С.В. Юренева

Ведущий сотрудник отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, д.м.н., профессор Светлана Владимировна ЮРЕНЕВА кратко охарактеризовала наиболее спорные положения вышедшего 29 августа 2019 г. в журнале *Lancet* метаанализа по оценке риска рака молочной железы (РМЖ) при применении менопаузальной гормональной терапии (МГТ)¹. Эта публикация широко обсуждалась не только в научной среде, но и в средствах массовой информации. В метаанализ вошли данные эпидемиологических, в основном

Новые данные о связи менопаузальной гормональной терапии и рака молочной железы

наблюдательных, исследований и неопубликованные данные за период с 1 января 1992 г. по 1 января 2018 г. Из 108 647 женщин в постменопаузе, у которых был диагностирован РМЖ, 55 575 (51%) получали МГТ. На основании этих данных был сделан вывод о том, что гормональная терапия повышает риск РМЖ, который сохраняется и после отмены лечения. Возникает вопрос – насколько правомерны эти выводы?

Профессор С.В. Юренева прежде всего обратила внимание слушателей на то, что в метаанализ включены данные о режимах и дозах МГТ, которые в настоящий момент не применяются и не соответствуют международным рекомендациям по МГТ. В частности, авторы анализировали результаты использования конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата, которые сейчас в мире назначаются все реже, а в России конъюгированные эстрогены не используются вообще. Что касается дидрогестерона, который доволь-

но популярен в России и мире, то он, согласно полученным данным, не повышал риск развития РМЖ ни в монотерапии, ни в комбинации с эстрадиолом.

Еще один настораживающий факт – противоречие выводов метаанализа результатам других крупных исследований. Так, авторы метаанализа утверждают, что при пятилетнем применении МГТ у женщин среднего веса в возрасте 50 лет из развитых стран количество дополнительных случаев РМЖ в период с 50 до 69 лет составляет:

- 1 на каждые 200 женщин, применяющих монотерапию эстрогенами;
- 1 на каждые 70 женщин, применяющих циклическую терапию (эстроген + гестаген);
- 1 на 50 женщин, применяющих непрерывную МГТ (эстроген + гестаген).

Вместе с тем в самом крупном рандомизированном исследовании по оценке эффективности и безопасности МГТ WHI было продемонстрировано уменьшение риска РМЖ на монотерапии

¹ Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence // *Lancet*. 2019. Vol. 394. № 10204. P. 1159–1168.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

эстрогенами и отсутствие повышения риска на фоне комбинированной терапии. Более того, курс лечения сопровождался снижением общей смертности на 31%, а последующее наблюдение показало тенденцию к сокращению онкологической смертности – на 10%^{2,3}.

В чем же причина таких расхождений в результатах исследований? По мнению докладчика, это может быть связано с тем, что в наблюдательных исследованиях женщины, получающие МГТ, подвергаются маммографическому скринингу чаще, чем женщины, не получающие гормонотерапию. А в рандомизированных исследованиях участницы с одинаковой частотой проходят необходимое обследование. Соответственно, избыточный риск РМЖ в обсервационных ис-

следованиях может объясняться маммографическим выявлением бессимптомных видов рака.

Резюмируя вышесказанное, профессор С.В. Юренева еще раз отметила, что опубликованный метаанализ не является объективным. При принятии решения о назначении МГТ нужно полагаться на исследования с высоким уровнем доказательности, к которым относятся рандомизированные исследования, а для оценки риска и пользы МГТ – руководствоваться актуальными рекомендациями. В них указывается на необходимость тщательного сбора анамнеза (в том числе семейного) и обследования пациентки, а также использования определенных эстрогенов и гестагенов в наименьших эффективных дозах. И если говорить

Для оценки риска и пользы менопаузальной гормональной терапии следует руководствоваться актуальными рекомендациями. В них указывается на необходимость тщательного сбора анамнеза (в том числе семейного) и обследования пациентки, а также использования определенных эстрогенов и гестагенов в наименьших эффективных дозах

о риске развития РМЖ, то он как раз зависит от типа гестагена. Так, норэтистерон и медроксипрогестерона ацетат характеризуются высоким риском развития РМЖ, а дидрогестерон, наоборот, не увеличивает риск РМЖ по сравнению с монотерапией эстрогенами.

показал, что назначение МГТ женщинам в ранней менопаузе или в возрасте до 60 лет в виде монотерапии эстрогенами или комбинации «эстроген + прогестаген» снижало общую смертность на 30%⁵. Эффективность ранней/своевременной гормонотерапии в качестве достоверного факта долголетия была продемонстрирована и в голландском проспективном исследовании NLCS: многие женщины, которые начали принимать МГТ до 50 лет, дожили до преклонного возраста⁶.

Известно, что МГТ предупреждает появление и облегчает течение климактерических, прежде всего вазомоторных, симптомов, которые развиваются в результате дефицита

Своевременный старт менопаузальной терапии с позиций безопасности и эффективности

Второй доклад профессор С.В. Юренева начала с описания основных стереотипов мышления врачей и пациентов по поводу МГТ. Специалисты опасаются, что назначение гормональной терапии приведет к какому-либо нежелательному эффекту, в том числе РМЖ или венозной тромбоземболии (ВТЭ). Женщины в свою очередь боятся прибавки массы тела, усиления роста волос, возникновения злокачественных новообразований и синдрома отмены. В этой связи важно иметь четкое представление о том, когда и кому следует назначать МГТ, чтобы она прине-

сла максимум пользы и минимум вреда.

Докладчик подчеркнула, что ключевое условие успеха в получении преимуществ МГТ – ее раннее/своевременное начало в пери- или в ранней постменопаузе. По мнению экспертов Эндокринологического общества США, в исследованиях, где средний возраст участниц составлял менее 60 лет или с момента наступления менопаузы прошло менее десяти лет, МГТ ассоциировалась со снижением общей смертности на 40%⁴. Действительно, углубленный анализ результатов исследования WHI

² Anderson G.L., Chlebowski R.T., Rossouw J.E. et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin // *Maturitas*. 2006. Vol. 55. № 2. P. 103–115.

³ Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E. et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials // *JAMA*. 2017. Vol. 318. № 10. P. 927–938.

⁴ Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P. et al. Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society Scientific Statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 7. Suppl. 1. P. S1–S66.

⁵ 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. Vol. 297. № 13. P. 1465–1477.

⁶ Brandts L., van Poppel F.W.A., van den Brandt P.A. Female reproductive factors and the likelihood of reaching the age of 90 years. The Netherlands Cohort Study // *Maturitas*. 2019. Vol. 125. P. 70–80.

эстрогенов в период менопаузы или после нее. По данным многочисленных исследований, уже в течение первого месяца приема МГТ тяжесть и частота вазомоторных симптомов снижаются более чем на 70%⁷. При этом доказано, что даже доза эстрадиола 0,5 мг достаточна для уменьшения количества тяжелых и среднетяжелых приливов⁸. А значит, низко- и ультранизкодозированные пероральные эстрогены столь же эффективны, как и препараты, содержащие стандартные дозы МГТ, но при этом имеют более благоприятный профиль безопасности. Нужно добавить, что помимо самостоятельного негативного влияния на качество жизни приливы могут приводить к развитию когнитивных расстройств, метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний^{9, 10}. Вот почему раннее и эффективное купирование приливов позволяет как повысить качество жизни, так и оказать профилактический эффект в отношении ассоциированных с ними поздних нарушений. МГТ не только облегчает вазомоторные симптомы, но и по-

могает снизить вероятность развития остеопороза^{11, 12}. В частности, комбинированные эстроген-гестагенные препараты характеризуются положительным эффектом в отношении минеральной плотности костной ткани. Терапия препаратом Фемостон® (17-бета-эстрадиол + дидрогестерон) в низкой (1 мг эстрадиола) и стандартной (2 мг эстрадиола) дозе в циклическом режиме в течение двух лет более эффективно предупреждала потерю костной массы по сравнению с плацебо¹³.

Установлено, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти у женщин старше 50 лет. МГТ при правильном назначении позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, что продемонстрировано в ряде масштабных исследований. Например, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ELITE использование ультранизкой дозы эстрадиола в комбинации с дидрогестероном положительно сказывалось на состоянии и эластичности сосудистой стенки¹⁴. Кроме того, предполагается, что свое-

временно начатая гормональная терапия благоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему за счет нормализации изменений в углеводном и жировом обмене¹⁵.

Доказано, что МГТ ассоциируется со значимым снижением висцерального жира и индекса массы тела (ИМТ). В исследовании И.Г. Шестаковой (2001) на примере препарата Фемостон® конти (17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) была продемонстрирована способность МГТ снижать массу тела, восстанавливая уровни липидов, улучшая показатели углеводного обмена и уменьшая концентрацию глюкозы у женщин в постменопаузе¹⁶. I.F. Godsland и соавт. также пришли к выводу, что МГТ (эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг) позволяет предотвратить развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа¹⁷. Не случайно в обновленных рекомендациях Европейского общества по менопаузе и андропаузе (2018) указано, что МГТ положительно влияет на гликемический профиль у женщин как без диабета, так и с диабетом, а своевременно начатая МГТ может отсро-

⁷ De Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. № 2. P. 203–204.

⁸ Notelovitz M., Lenihan J.P., McDermott M. et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms // *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 95. № 5. P. 726–731.

⁹ Gervois N.J., Mong J.A., Lacreuse A. et al. Ovarian hormones, sleep and cognition across the adult female lifespan: an integrated perspective // *Front. Neuroendocrinol.* 2017. Vol. 47. P. 134–153.

¹⁰ Thurston R.C., Sowers M.R., Sternfeld B. et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation // *Am. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 170. № 6. P. 766–774.

¹¹ Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.

¹² Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H. et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 1. CD004143.

¹³ Lees B., Stevenson J.C. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone // *Osteoporos. Int.* 2001. Vol. 12. № 4. P. 251–258.

¹⁴ Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W. et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 13. P. 1221–1231.

¹⁵ Crandall C.J., Hovey K.M., Andrews C. et al. Comparison of clinical outcomes among users of oral and transdermal estrogen therapy in the Women's Health Initiative Observational Study // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 10. P. 1145–1153.

¹⁶ Шестакова И.Г. Влияние заместительной терапии препаратом Фемостон на метаболизм // *Проблемы репродукции*. 2001. Т. 7. № 2. С. 46–48.

¹⁷ Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V. et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004. Vol. 60. № 5. P. 541–549.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

чить развитие СД¹⁸. В данном руководстве предпочтение отдается пероральной гормональной терапии, если нет абсолютных противопоказаний. Из доступных гестагенов преимущества имеют метаболически нейтральные гестагены – дидрогестерон и прогестерон. Однако прогестерон в меньшей степени защищает эндометрий вне зависимости от режима и дозы, что связано с его худшей биодоступностью, и это отражено в международных рекомендациях.

Таким образом, к положительным эффектам МГТ относятся облегчение вазомоторных симптомов, предотвращение потери костной ткани, остеопороза и переломов в постменопаузе, профилактика

накопления жировой ткани в абдоминальной области и снижение риска развития кардиометаболических заболеваний. А каковы нежелательные последствия МГТ? Известно, что на фоне МГТ может повышаться вероятность развития венозных тромбозов, особенно в течение первого года. Установлено, что на риск ВТЭ могут влиять доза препарата и путь введения. Исследование по типу «случай – контроль» с участием более 80 тыс. пациенток в возрасте 40–79 лет с впервые установленным диагнозом венозного тромбоза показало отсутствие достоверного повышения риска ВТЭ при применении комбинации эстрадиола с дидрогестероном¹⁹.

Риск РМЖ при МГТ у женщин старше 50 лет остается неодно-

значным. По мнению профессора С.В. Юреновой, любая существующая связь между МГТ и РМЖ выглядит не более значимой, чем связь с приемом любых других препаратов. Потенциальный риск развития РМЖ на фоне МГТ (особенно у женщин в ранней менопаузе и МГТ-наивных) достаточно редкий и не превышает любые другие риски. Научные изыскания последних лет не сумели окончательно доказать причинно-следственную связь между МГТ и РМЖ²⁰. Считается, что риск РМЖ может зависеть от гестагенного компонента в составе МГТ. По данным французского и финского когортных исследований, назначение дидрогестерона и прогестерона в этом отношении является предпочтительным^{21,22}.

Менопаузальная гормональная терапия или ожирение. Где польза больше рисков?

В 2019 г. Всемирная организация здравоохранения включила рак, диабет и сердечно-сосудистые заболевания в список из десяти глобальных угроз человечеству. Как отметила профессор кафедры онкологии СПбГУ и кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессор кафедры акушерства и гинекологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, д.м.н. Анна Эдуардовна ПРОТАСОВА, во многих экономически развитых странах онкологические заболевания уже опередили сердечно-сосудистые заболевания и стали основной причиной смерти.

В 2015 г. к глобальным факторам риска развития злокачественных опухолей были отнесены ожирение и гиподинамия²³. По оценкам, доля злокачественных опухолей, вызванных высоким ИМТ, среди женщин составляет 5,4%. Для РМЖ наиболее объективным показателем риска является центральное ожирение, независимо от менопаузального статуса.

Связь онкологических заболеваний и ожирения обусловлена патофизиологическими причинами. Так, избыточное количество эстрогенов в жировой ткани увеличивает риск развития рака эндометрия, молочной железы, яичников и колоректального рака. Повышенный



Профессор, д.м.н. А.Э. Протасова

уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 может стимулировать развитие рака толстой кишки, почки и эндометрия. Кроме того, жировые клетки синтезируют множество биологически активных веществ, которые

¹⁸ Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide // Maturitas. 2018. Vol. 117. P. 6–10.

¹⁹ Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. et al. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // BMJ. 2019. Vol. 364. ID k4810.

²⁰ Hodis H.N., Sarrel P.M. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials? // Climacteric. 2018. Vol. 21. № 6. P. 521–528.

²¹ Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107. № 1. P. 103–111.

²² Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. № 1. P. 65–73.

²³ Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin. 2015. Vol. 65. № 2. P. 87–108.

могут самостоятельно воздействовать на процессы регуляции роста опухолей. В частности, они продуцируют адипокины – гормоны, которые могут стимулировать или ингибировать рост клеток, а также способствовать клеточной пролиферации²⁴.

Избыточный вес и ожирение становятся серьезной проблемой для женщин в период менопаузы. В первые три года менопаузы 80% женщин ежегодно прибавляют в среднем 2,3 кг, а через восемь лет – свыше 5,5 кг. Кроме негативных физических последствий, избыточный вес и ожирение приводят к психологическим расстройствам, низкой самооценке, депрессии, сексуальной дисфункции.

МГТ, направленная на восполнение дефицита эстрогенов, позволяет предупредить набор массы тела в менопаузе и связанные с избыточным весом осложнения. Установлено, что МГТ (эстрогены в монорежиме или в комбинации с гестагенами) не только не приводит к набору лишних килограммов, но и способствует сжиганию абдоминального жира²⁵. По данным метаанализа 107 рандомизированных клинических исследований (n = 33 315), результатом МГТ стали накопление мышечной массы, уменьшение окружности талии и количества абдоминального жира²⁶.

Еще один положительный эффект МГТ – благоприятное влияние на углеводный обмен, которое проявляется выраженным снижением базальных уровней инсули-

По данным исследования, в результате длительной менопаузальной гормональной терапии с использованием препарата Фемостон® отмечено улучшение параметров липидного профиля крови (повышение уровня липопротеинов высокой плотности, снижение уровня липопротеинов низкой плотности и общего холестерина), что позволяет оказывать полноценную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний

на и инсулинорезистентности²⁶. Доказано, что терапия низкодозовыми препаратами Фемостон® конти (17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) и Фемостон® 1 (17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг) может обратить вспять связанные с менопаузой изменения секреции и элиминации инсулина²⁷.

Известно, что эстрогены регулируют липидный обмен, действуют на концентрацию липопротеинов и триглицеридов, снижают уровень общего холестерина. Влияние МГТ на липидный спектр крови зависит от типа эстрогенов и гестагенов, дозы и пути введения²⁸. По данным исследования, в результате длительной МГТ с использованием препарата Фемостон® отмечено улучшение параметров липидного профиля крови (повышение уровня липопротеинов высокой плотности, снижение уровня липопротеинов низкой плотности и общего холестерина), что позволяет оказывать полноценную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний²⁹.

У женщин с ожирением увеличивается риск развития доброкачественной дисплазии молочной железы. Наиболее уязвимы женщины старше 40 лет. Согласно рекомендациям Радиологического общества Северной Америки (2017), доля интервальных РМЖ, обнаруженных после нормальной маммографии, была выше у женщин с избыточной массой тела и ожирением³⁰. Поэтому этой категории женщин рекомендуется чаще проходить маммографические исследования, чтобы как можно раньше выявлять злокачественные опухоли.

Согласно проведенному Национальным медицинским центром Калифорнии крупномасштабному исследованию с участием более 61 тыс. женщин (2018), снижение веса более чем на 5% уменьшает риск развития РМЖ на 12%. Однако увеличение веса более чем на 5% не приводило к развитию РМЖ в целом, но на 54% повышалось распространенность триплетно-негативного РМЖ, одной из самых агрессивных его разновидностей³¹.

²⁴ Roberts D.L., Dive C., Renehan A.G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives // Annu. Rev. Med. 2010. Vol. 61. P. 301–316.

²⁵ Davis S.R., Castelo-Branco C., Chedraui P. et al. Understanding weight gain at menopause // Climacteric. 2012. Vol. 15. № 5. P. 419–429.

²⁶ Salpeter S.R., Walsh J.M., Ormiston T.M. et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women // Diabetes Obes. Metab. 2006. Vol. 8. № 5. P. 538–554.

²⁷ Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V. et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2004. Vol. 60. № 5. P. 541–549.

²⁸ Lobo R.A., Bush T., Carr B.R., Pickar J.H. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism // Fertil. Steril. 2001. Vol. 76. № 1. P. 13–24.

²⁹ Van der Mooren M.J., Demacker P.N., Thomas C.M., Rolland R. Beneficial effects on serum lipoproteins by 17 beta-oestradiol-dydrogesterone therapy in postmenopausal women; a prospective study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1992. Vol. 47. № 2. P. 153–160.

³⁰ Printz C. Overweight women may require more frequent mammograms // Cancer. 2018. Vol. 124. № 6. ID 1099.

³¹ Weight loss linked to lower breast cancer risk for postmenopausal women // Saudi Med. J. 2018. Vol. 39. № 11. ID 1167.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Риск развития или манифестации РМЖ повышен у пациенток-носителей мутации генов BRCA 1/BRCA 2, страдающих ожирением. В исследовании по принципу «случай – контроль» приняли участие 1073 пары женщин с мутацией генов BRCA 1 и 2. Оказалось, что уменьшение массы тела в возрасте 18–30 лет на 4,5 кг и более ассоциировалось со снижением риска развития РМЖ в возрасте 30–40 лет³².

Ожирение является одной из ведущих причин рака эндометрия – наиболее часто встречающейся

онкогинекологической опухоли у женщин. С ростом числа случаев ожирения наблюдается увеличение не только заболеваемости, но и смертности от рака эндометрия. Ожирение также считается одним из факторов риска развития колоректального рака. Важно, что МГТ входит в методы первичной профилактики рака толстой кишки, снижая риск его развития на 37%³³, и рекомендуется к назначению пациенткам, имеющим колоректальный рак в анамнезе³⁴.

Конечная цель современной МГТ – приблизиться к профилю

идеальной, облегчить менопаузальные симптомы и снизить риск развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, не увеличивая вероятность развития рака эндометрия и молочной железы. Учитывая тот факт, что ожирение рассматривается как один из основных факторов риска развития 13 наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей³⁵, назначение МГТ, позволяющей снизить избыточную массу тела, может способствовать первичной профилактике ряда онкологических заболеваний.

Различные тромбофилические состояния в онкогинекологии

Тромбофилия – это необычная склонность к тромбообразованию с ранним возрастным началом, сочетающаяся с отягощенным семейным анамнезом и высокой вероятностью рецидива тромбоза. Профессор, д.м.н. Максим Робертович КУЗНЕЦОВ начал выступление с описания триады Вирхова – первичных нарушений, ведущих к формированию тромбов. К ним относятся повреждение сосудистой стенки, которое в большей степени характерно для артерий, нарушение кровотока и сдвиг гемостаза в сторону тромбообразования (врожденные и приобретенные тромбофилии).

Современная классификация тромбофилии (или признаков, ассоциированных с ней) включает не только различные нарушения в системе гемостаза

(дефицит антитромбина III, протеинов С и S и др.), но и большое число патологических состояний (аутоиммунные нарушения, гипергомоцистеинемия и т.п.), а также последствия медикаментозного лечения (химиотерапия, гормональная терапия). С учетом того что прием гестагенов и эстрогенов может приводить к тромбофилии, при назначении МГТ приоритет имеет препарат с наименьшим риском развития венозных тромбозов.

Известны гендерные особенности регуляции венозного тонуса. Установлено, что эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом. Кроме того, они влияют на гемостаз, увеличивая концентрацию фактора VIII, снижая уровень естественного ингибитора коагуляции – антитромбина III, уменьшая величину собственного



Профессор, д.м.н. М.П. Кузнецов

тромболитического компонента протеина С, увеличивая образование тромбина, повышая эндогенный тромбиновый потенциал^{36, 37}. Таким образом, чем выше доза эстрогена, тем выше в перспективе риск развития тромбоэмболических осложнений.

Как показал Кокрейновский систематический обзор (2014), в случае выбора гормональных

³² Kotsopoulos J., Olopado O.I., Ghadirian P. et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Breast Cancer Res. 2005. Vol. 7. № 5. P. R833–843.

³³ Slattery M.L., Anderson K., Samowitz W. et al. Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer (USA) // Cancer Causes Control. 1999. Vol. 10. № 5. P. 467–473.

³⁴ Genazzani A.R., Gadducci A., Gambacciani M. Controversial issues in climateric medicine. II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9–12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy // Climacteric. 2001. Vol. 4. № 3. P. 181–193.

³⁵ Cavallo J. Tackling the obesity and cancer epidemic // www.ascopost.com/issues/may-25-2017/tackling-the-obesity-and-cancer-epidemic.

³⁶ Salobir B.G., Keber I., Vrabic L. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of continuous combined hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolytic systems in healthy postmenopausal women // Fertil. Steril. 2002. Vol. 78. № 6. P. 1178–1183.

³⁷ Scarabin P.Y., Hemker H.C., Clément C. et al. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens // Menopause. 2011. Vol. 18. № 8. P. 873–879.

препаратов следует назначать самые безопасные в плане риска венозного тромбоза средства с минимальной дозой эстрогенов и оптимальным прогестином³⁸. При этом преимущество имеют аналоги натуральных гормонов, поскольку, по данным D. Madigan и соавт. (2018), риск венозных тромбозов у пациентов, принимавших препараты с синтетическими гестагенами, примерно в десять раз выше популяционного³⁹.

В Великобритании было проведено исследование в виде анализа по типу «случай – контроль» двух баз данных (1997–2017 гг.), включивших сведения о более 80 тыс. женщин, получавших МГТ различными препаратами¹⁹. Самым низким риском ВТЭ характеризовалась комбинация «эстрадиол + дидрогестерон». Как циклическая, так и непрерывная схема приема такой МГТ достоверно не повышала риск венозных тромбозов и осложнений. Кроме того, на фоне комбинации «эстрадиол + дидрогестерон» риск ВТЭ был одинаково низким во всех возрастных группах и не зависел от массы тела пациенток.

Дидрогестерон, в отличие от дроспиренона, норгестрела и медроксипрогестерона, селективен в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность побочных эффектов и лекарственного взаимодействия⁴⁰. При минимальных дозах эстрогенов, например в составе Фемостон® мини, дидрогестерон уменьшает риск тромбозов⁴¹.

Завершая выступление, профессор М.Р. Кузнецов напомнил, что риск развития тромбофи-

лических состояний на фоне гормональной терапии можно прогнозировать, а следовательно, и корректировать. Например, зная, что риск тромбофилий зависит от типа препарата и его дозы, можно выбирать препараты с минимальной дозой эстрогенов и гестагеном с хорошим профилем безопасности. В на-

стоящее время доказано, что наиболее безопасным гестагеном при проведении МГТ является дидрогестерон. Кроме того, имеет значение и временной фактор: риск венозных тромбозов и осложнений повышен в течение первого года МГТ, по истечении которого он снижается до минимума.

Заключение

Последовавшая после выступления экспертов оживленная дискуссия продемонстрировала огромный интерес участников симпозиума к обсуждаемым вопросам. Подводя ее итоги, профессор С.В. Юренева подчеркнула, что при тщательном отборе пациенток с учетом их возраста, исходного здоровья, длительности менопаузы, а также индивидуальном подборе препарата теоретические риски МГТ можно свести к минимуму, а пользу от лечения сделать максимальной.

Особое значение придается своевременному старту МГТ – в менопаузальный переход или период ранней менопаузы. Именно в таком случае МГТ позволяет скорректировать климактерические синдромы и осуществить профилактику целого ряда заболеваний, связанных с обменными нарушениями. Позднее назначение МГТ (после 60 лет или при длительности менопаузы более десяти лет) ассоциируется с высокими рисками для пациентки и потому нецелесообразно.

По оценкам, наиболее благоприятным действием в отношении сердечно-сосудистой системы, минеральной плотности костной ткани

и наименьшим риском развития метаболических нарушений, венозной тромбозии и рака органов репродуктивной системы считаются низкие дозы эстрадиола в комбинации с наиболее безопасным гестагеном – дидрогестероном (препарат Фемостон®). Фемостон® выпускается в нескольких дозировках, что позволяет индивидуализировать выбор МГТ в зависимости от периода климактерия. В период менопаузального перехода применяют циклический режим МГТ с использованием препарата Фемостон® 1 (17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг) у пациенток с естественной менопаузой и Фемостон® 2 (17-бета-эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг) у женщин с ранней менопаузой, хирургической менопаузой или тяжелыми климактерическими симптомами. В постменопаузе назначается непрерывная МГТ препаратами Фемостон® конти (17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) (максимально до возраста 60 лет) и Фемостон® мини (17-бета-эстрадиол 0,5 мг + дидрогестерон 2,5 мг). Вопрос о прекращении терапии остается на усмотрение врача и пациентки с учетом взвешенных рисков. ☺

³⁸ De Baston M., Stegeman B.H., Rosendaal F.R. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 3. CD010813.

³⁹ Madigan D., Shin J. Drospirenone-containing oral contraceptives and venous thromboembolism: an analysis of the FAERS database // Open Access J. Contracept. 2018. Vol. 9. P. 29–32.

⁴⁰ Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins // Maturitas. 2003. Vol. 46. Suppl. 1. P. S7–S16.

⁴¹ Piróg M., Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017. Vol. 96. № 12. P. 1438–1445.