

Лечение гинекологических заболеваний с позиции доказательной медицины

Приоритетной задачей, провозглашенной ВОЗ, является повышение безопасности лечения. Какова роль медицины, основанной на доказательствах, в решении данной проблемы? Всегда ли оправдана замена оригинальных препаратов дженериками? Каковы современные алгоритмы лечения эндометриоза и маточных кровотечений? Ответы на эти и другие вопросы прозвучали в выступлениях спикеров симпозиума «Лечение гинекологических заболеваний с позиции доказательной медицины», организованного компанией «Байер». Симпозиум состоялся 9 ноября 2011 г. в рамках Всероссийской конференции с международным участием по гинекологической эндокринологии и менопаузе «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения».

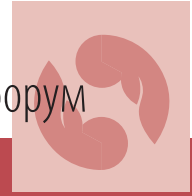
Зачем нужна врачу медицина, основанная на доказательствах

Медицина, основанная на доказательствах, или доказательная медицина, – это подход к медицинской практике, при котором решения о назначении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются, исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности. По словам профессора Н.В. ДОЛГУШИНОЙ (д. м. н., ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ), практикующему врачу необходимы ответы на повседневные клинические вопросы, при этом он часто руководствуется собственными знаниями и опытом, мнением авторитетных специалистов или сведениями из руководств и учебников. Однако подходы к диагностике и лечению отличаются большим разнообразием, эксперты могут расходиться во мнениях и ошибаться, а сведения в руководствах и учебниках к моменту их выхода в свет успевают существенно устареть. «Безусловно, каждое решение в медицинской практике должно основываться на современных научных фактах, строго доказанных в ходе выполнения клинических исследований», – пояснила Наталья Витальевна. По ее мнению, доказательную медицину можно представить в виде



Профессор Н.В. Долгушина

пирамиды, основанием которой являются многочисленные мнения экспертов – это самый низкий уровень доказательности D. Затем следуют описания серии случаев – уровень C. Исследования «случай – контроль» и когортные исследования отнесены к уровню B, а на вершине пирамиды находятся результаты РКИ, систематических обзоров и мета-анализов, представляющие самый высокий уровень



«Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения»

доказательности А. Медицина, основанная на доказательствах, подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного. «Результаты нашего клинического аудита по назначению антибиотикотерапии новорожденным с подозрением на внутриутробную инфекцию показали, что очень часто антибиотики назначаются необоснованно – в 62% отмечалась гипердиагностика, в 30% – неправильный выбор антибиотика. Использование нового алгоритма ведения детей в течение трех лет привело к двукратному снижению частоты назначений антибиотикотерапии, при этом частота инфекционных заболеваний или осложнений не возросла», – уточнила профессор Н.В. Долгушина.

Безусловно, на фоне значительного роста количества публикаций возникают трудности в поиске информации, ее понимании и анализе. Именно поэтому в помощь практикующим врачам с 1992 г. формируется база систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований (Cochrane Collaboration), разрабатываются клинические протоколы (Guidelines), описывающие

действия специалистов-медиков в определенной клинической ситуации, издаются специализированные обучающие рекомендации. Докладчик перечислила последние систематические обзоры по контрацепции в библиотеке Cochrane: 2008 г. – «Влияние КОК на вес»; 2009 г. – «КОК в лечении акне»; 2010 г. – «Пластырь, вагинальное контрацептивное кольцо в сравнении с КОК»; 2010 г. – «КОК в лечении овариальных кист» и «КОК с дроспиреноном в лечении ПМС». «Хорошую помощь практикующему врачу при решении конкретных клинических проблем могут оказать клинические протоколы, а также различные международные обучающие руководства. Так, с 90-х годов прошлого века Департамент репродуктивного здоровья и исследований ВОЗ издает постоянно обновляемое Международное руководство по контрацепции. Для четвертого издания Медицинских критериев приемлемости методов контрацепции экспертной группой было разработано 86 новых рекомендаций, пересмотрено 165 устаревших. Как видите, полезных источников достаточно, нужно только ими пользоваться», – отметила профессор Н.В. Долгушина в заключение.

гинекология

Оригинальные препараты и дженерики в гормональной терапии

По данным профессора М.А. ДЕМИДОВОЙ (д. м. н., зав. кафедрой управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии и ботаники, фармацевтической технологии, фармакологической и токсикологической химии Тверской государственной медицинской академии), в настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлено свыше 17 тыс. наименований лекарственных средств, при этом доля дженерических препаратов составляет 78–95%. По торговому наименованию дженерики подразделяются на фирменные, зонтичные и неименные. В России отсутствует единая информационная база по взаимозаменяемости лекарств, поэтому для практикующего врача актуален вопрос, что общего и в чем отличие оригинальных препаратов и дженериков?

«Поскольку все клинические испытания проводятся с оригинальными препаратами, то практикующий врач в большей степени информирован о доказанной безопасности и эффективности оригинального препарата. При регистрации дженериков учитываются только результаты исследования их биоэквивалентности оригинальным препаратам. Дженерики отличаются тем, что произведены в других условиях, на другом оборудовании и нередко имеют в своем составе вспомогательные вещества», – уточнила Марина Александровна. Согласно определению ВОЗ,



Профессор М.А. Демидова

два препарата считаются биоэквивалентными, если они эквивалентны фармакологически, параметры их биодоступности (скорость, степень доступности) после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, которая позволяет предположить, что их воздействие будет одинаковым. Препарат считается биоэквивалентным оригинальному, если 90% средней AUC (площадь под фармакокинетической кривой) вещества входит в диапазон 80–125% средней AUC оригинального препарата. Однако, по словам профессора М.А. Демидовой, даже при доказан-

ной биоэквивалентности концентрация дженерика в крови может отличаться в ту или иную сторону. «За счет фармакокинетических различий реальный эффект дженерика может быть выше на 25% или ниже на 20%. Особенно ощутимы эти различия в низкодозированных препаратах. Так, например, в современном оригинальном гормональном контрацептиве доза этинилэстрадиола составляет 20 мкг. А дженерик будет считаться качественным, даже если его эффект будет соответствовать как 16 мкг, так и 25 мкг этинилэстрадиола», – констатировала докладчик.

Согласно стандарту, дженерик – это лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригиналу. В настоящее время в России при регистрации дженерических препаратов их терапевтическую эквивалентность подтверждать не обязательно, хотя именно терапевтическая эквивалентность дженерика оригиналу доказывает, что он содержит ту же активную субстанцию и обладает такой же эффективностью и безопасностью. В связи с этим в последние годы существенно возросло число исследований, демонстрирующих различия в эффективности и профиле безопасности оригинальных препаратов и дженериков. По данным ВОЗ, 10–20% дженериков, отобранных для проведения контроля качества, не смогли пройти такую проверку. В чем основные причины несоответствия? Прежде всего, в несоблюдении стандартов GMP (Good Manufacturing Practice), в удешевлении технологических процессов синтеза и производства, в использовании более дешевых и недостаточно очищенных субстанций и др.

В США дженерики разделены на группы А и В. Код А присваивается дженерикам, которые прошли клинические исследования на терапевтическую экви-

валентность, являются адекватной заменой оригинальному препарату и имеют примерно одинаковую с ним стоимость. Код В присваивается дженерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность, которые не могут служить заменой оригинальному препарату и дженерику с кодом А. Сведения о статусе лекарственных препаратов общедоступны и содержатся в справочнике Orange Book. В России нет такого справочника лекарственных средств, где в том числе было бы указано, какой препарат является оригинальным, а какой дженерическим, какой дженерик относится к группе А и является качественным, а какой – к группе В.

Как поступать в этой ситуации практикующему врачу, если он хочет качественно лечить больного? Желательно назначать оригинальный препарат, если есть такая возможность. «При выборе препарата следует обращать внимание на компанию-производителя. Например, компания “Байер” зарекомендовала себя как производитель оригинальных препаратов хорошего качества, в том числе и инновационных низкодозированных гормональных контрацептивов», – отметила профессор М.А. Демидова. Бесспорно, применение дженериков позволяет при меньших материальных затратах оказывать лекарственную помощь большему числу пациентов. Однако использование дженерика вместо оригинала может быть оправдано только в том случае, если доказана его эффективность и безопасность. Для того чтобы использовать экономические преимущества качественных дженериков, необходима действенная система контроля качества и централизованная база данных о взаимозаменяемости оригинальных и дженерических препаратов.

Современная классификация и медикаментозная терапия маточных кровотечений

Как отметила в начале своего выступления профессор Г.Е. ЧЕРНУХА (д. м. н., руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ), нарушение менструального цикла, которое характеризуется аномальными маточными кровотечениями, безусловно, является широко распространенной медико-социальной проблемой. По данным NICE (National Institute for Healthcare and Clinical Excellence), частота маточных кровотечений в общей популяции составляет 11–13%, а у женщин старшей возрастной группы этот показатель увеличивается до 24%. Маточные кровотечения составляют 20–30% всех причин обращаемости женщин к гинекологу и занимают



Профессор Г.Е. Чернуха



«Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения»

второе место среди причин госпитализации женщин в гинекологические стационары. Важно также отметить, что маточные кровотечения являются показанием для двух третей производимых гистерэктомий и аблаций эндометрия.

«Несмотря на то что проблема маточных кровотечений существует очень давно, только в 2010 г. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) была предложена классификационная система PALM-COEIN (FIGO classification system PALM-COEIN for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age), которая подразделяет все причины кровотечений на 9 категорий: 4 из них связаны с органическими изменениями – полип, аденомиоз, лейомиома, рак и гиперплазия эндометрия; еще 4 не связаны со структурными аномалиями – коагулопатии, овуляторная дисфункция, изменения эндометрия и ятрогенные кровотечения; одна категория имеет неясную этиологию – это так называемые неклассифицированные причины кровотечений», – пояснила Галина Евгеньевна. Данная классификационная модель позволяет наглядно отобразить причины и более точно определить некоторые механизмы маточных кровотечений. Методы оценки менструальной кровопотери могут включать клинические индикаторы маточного кровотечения (обильное кровотечение, наличие сгустков крови, необходимость использования прокладок «супер» или нескольких гигиенических средств одновременно и др.), 90-дневный менструальный дневник, алкалин-гематиновый метод и пиктограмму менструальной кровопотери.

К лечению, российские рекомендации по диагностике и лечению маточных кровотечений до сих пор не разработаны, поэтому следует пользоваться известными международными рекомендациями и документами. Во французском руководстве 2010 г. (Clinical practice guidelines on menorrhagia of abnormal uterine bleeding before menopause) обследование включает пиктограмму менструальной кровопотери (уровень доказательности С) и алкалин-гематиновый метод, который утвержден FDA и имеет уровень доказательности А. Лабораторная диагностика, согласно данному гайдлайну, включает клинический анализ крови (уровень доказательности В), гемостазиограмму (уровень доказательности В), ПАП-тест (уровень доказательности С) и гормональное исследование. Согласно NICE (2007), УЗИ является первой линией диагностических мероприятий для выявления структурных нарушений (уровень доказательности А). Если УЗИ показывает наличие миомы матки, то соответствующее лечение должно планироваться на основе размеров, количества и расположения узлов (уровень доказательности D).

По необходимости проводят биопсию эндометрия для исключения рака эндометрия или атипичской гиперплазии (уровень доказательности D). Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) используются в качестве диагностического исследования для уточнения характера патологии, выявленной при УЗИ (уровень доказательности А).

Говоря о принципах лечения маточных кровотечений, докладчик отметила, что медикаментозная терапия является первой линией терапии и должна проводиться перед хирургическим вмешательством. При гормональных нарушениях целесообразнее использовать гормонотерапию; при выборе терапии следует учитывать ее эффективность и уровень доказательности. Лекарственные средства, применяемые для лечения дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК), подразделяются на негормональные и гормональные. Профессор Г.Е. Чернуха подробно остановилась на характеристике препаратов с точки зрения доказательной медицины. Принципы терапии преследуют две цели: остановку кровотечения и профилактику его рецидивов. Механизм действия антифибринолитических препаратов нацелен на снижение активности проактиваторов и активаторов плазминогена, ингибирование превращения плазминогена в плазмин, снижение фибринолиза, повышение функциональной активности тромбоцитов, уменьшение проницаемости стенок сосуда. Так, например, транексамовая кислота в дозе 4–5 г/день снижает кровопотерю на 45–60%. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые относятся к средствам первой линии терапии дисфункциональных маточных кровотечений среди негормональных препаратов, блокируют простагландин-синтетазу и позволяют достичь снижения кровопотери на 20–40%. Средства, стимулирующие агрегацию тромбоцитов и уменьшающие ломкость сосудов, имеют низкий клинический эффект – эффективность снижения кровопотери варьирует от 0 до 20%.

К средствам первой линии терапии ДМК у женщин, нуждающихся в контрацепции, относятся комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Механизм действия КОК основан на подавлении гонадотропинов и овуляции, ингибировании роста железистого эпителия эндометрия. Использование КОК позволяет снижать кровопотерю на 40–50%, регулировать ритм менструаций, купировать симптомы дисменореи, уменьшать симптомы ПМС. «Сейчас на нашем рынке появился новый препарат Клайра с естественным эстрадиолом и динамичным режимом дозирования. Опубликованные в 2011 г. результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности применения Клайры у женщин с дисфункциональ-

гинекология

ными маточными кровотечениями¹ показали, что объем менструальной кровопотери после трех месяцев терапии на фоне этого орального контрацептива снизился на 70%», – отметила профессор Г.Е. Чернуха.

Докладчик еще раз уточнила показатели сравнительной эффективности медикаментозных методов терапии, которые представлены следующим образом: прогестагены во 2-й фазе цикла – 0–20%; НПВС – 30–40%; антифибринолитики – 40–50%; КОК – 40–50%; прогестагены по 21-дневной схеме – 30–50%; прогестагены в непрерывном режиме, депо-инъекции и импланты (Мирена) – 56–70%. В качестве доказательной базы докладчик использовала данные четырех систематических Кокрановских обзоров (The Cochrane Collaboration) 2010–2011 гг. В обзор «Антифибринолитики в лечении маточных кровотечений» (2010) вошли 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включивших 1757 участниц, длительность лечения составила 30 дней. На основании данных метаанализа сделаны следующие выводы: на фоне лечения меноррагии транексамовой кислотой менструальная кровопотеря оказалась на 93,96 мл меньше по сравнению с плацебо, на 111,00 мл меньше по сравнению с прогестагенами, применяемыми в лютеиновую фазу цикла, и на 73,00 мл меньше по сравнению с НПВС. Обзор «НПВС в лечении маточных кровотечений» (2010) включил 17 рандомизированных контролируемых исследований (649 участниц). Результаты показали, что менструальная кровопотеря при меноррагии на фоне НПВС на 45,06 мл больше, чем на фоне приема даназола, но на 23 мл меньше, чем

на фоне применения оральных прогестагенов в лютеиновую фазу цикла. В сравнительный обзор эффективности хирургического лечения (роллер-абляция) и медикаментозной терапии на четвертый месяц и на второй год лечения вошли 20 РКИ методов лечения с участием 1049 пациенток. Анализ показал более высокую эффективность хирургического лечения по сравнению с медикаментозными методами терапии.

В 2011 г. вышел Кокрановский обзор, посвященный сравнению клинической и фармакоэкономической эффективности гистерэктомии, абляции и использования Мирены в лечении меноррагии. Обзор включал анализ 30 РКИ, в которых участвовали около 3 тысяч пациенток. Было доказано, что достоверные различия в эффективности отсутствуют, но на фоне Мирены эффект нарастает с течением времени.

Подытоживая сказанное, профессор Г.Е. Чернуха констатировала, что, согласно рекомендациям NICE (2007), медикаментозное лечение маточных кровотечений следует рассматривать в следующем порядке: ЛНГ-ВМС для длительного лечения (степень доказательности А), транексамовая кислота (А) или НПВС (А), КОК (В); норэтистерон (15 мг) с 5-го по 26-й день менструального цикла или прогестагены длительного действия. В заключение она подчеркнула, что на сегодняшний день существуют международные методические рекомендации с доказательной базой, которые следует использовать для профессиональной диагностики и лечения маточных кровотечений, что позволит не только повысить качество жизни пациенток, но и в ряде случаев решить их репродуктивные проблемы.

Прогестагены как первая линия терапии эндометриоза

По данным, представленным в докладе профессора Л.А. МАРЧЕНКО (д. м. н., ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ), эндометриоз диагностируется у 5–10% женской популяции, на сегодняшний день в мире эндометриозом страдают около 176 млн женщин (в России – порядка 3,8 млн) в возрасте от 15 до 49 лет. Эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее долговременного ведения пациентки. В связи с этим необходим план лечения для максимального использования медикаментозных методов и исключения повторных хирургических вмешательств. В настоящее время опубликовано 4 авторитетных руководства и практические рекомендации по ведению эндометриоза, которые могут помочь практи-



Профессор Л.А. Марченко

¹ Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Machlitt A., Fraser I.S. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117. № 4. P. 777–787.



«Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения»

кующему врачу принять правильное клиническое решение по проблемным вопросам: Royal College of Obstetricians and Gynecologist (RCOG), 2006; American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), 2008; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2008; Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada (SOGC), 2010. «Золотым стандартом» оценки эндометриоза является проведение лапароскопии, кроме тех случаев, когда инфильтраты визуализируются во влагалище или имеют другую локализацию (уровень доказательности В, ESHRE, 2008). Цели терапии заключаются в купировании боли, уменьшении пролиферативных процессов в эндометриодных очагах, сохранении/восстановлении фертильности, профилактике рецидивов, улучшении качества жизни. К сожалению, на сегодняшний день не существует универсального метода лечения эндометриоза. Согласно RCOG и ESHRE, исследованные гормональные препараты (КОК, гестагены, даназол, гестринон, медроксипрогестерон ацетат и агонисты гонадотропного релизинг-гормона) одинаково эффективно подавляют овариальную функцию, уже через 6 месяцев уменьшая симптомы, связанные с эндометриозом, хотя различаются по выраженности побочных эффектов (уровень доказательности А). Гестагены, связываясь с рецепторами прогестерона и тестостерона, обеспечивают антипролиферативное и антигонадотропное действие, подавляя овуляцию в яичниках. «Безусловно, к выбору гестагена нужно подходить избирательно, учитывая активацию некоторых патогенетических механизмов при эндометриозе. В этом отношении уникальным прогестинном является диеногест (препарат Визанна). Уникальность его заключается в том, что он обладает фармакологическими свойствами 19-нортестостерона и производных прогестерона. Диеногест (ДНГ) оказывает мощный прогестагенный эффект на эндометрий и антианδροгенное действие. В экспериментальных исследованиях диеногест демонстрирует антипролиферативную, противовоспалительную и антиангиогенную активность, нормализует местные иммунные нарушения, вызванные эндометриодными инфильтратами. Говоря о диеногесте, мы должны вспомнить об особых селективных, специфических действиях этого препарата: он подавляет активность протеинкиназы С, повышает образование пролактина, что доказано *in vitro*; диеногест снижает образование перитонеальными макрофагами интерлейкина-1 β , повышает уровень естественных киллеров и блокирует ангиогенез, что доказано *in vivo*», – пояснила Лариса Андреевна.

Профессор Л.А. Марченко познакомила участников симпозиума с результатами трех основных клинических исследований эффективности диеногеста. В первом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании изучалась эффективность диеногеста в дозе 2 мг/сут в течение 12 недель в сравнении с плацебо² (уровень В). Критерии включения: женщины репродуктивного возраста с тазовой болью, связанной с гистологически подтвержденным эндометриозом I–IV стадии (по ASRM) и минимальной исходной оценкой по ВАШ 30 мм. Результаты исследования показали преимущество диеногеста по сравнению с плацебо в уменьшении болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале и по шкале Бибероглу и Бермана), незначительное влияние диеногеста на уровень липидов в плазме. Данные долгосрочного продленного исследования, проводимого в течение 52 недель, также показали стойкое уменьшение болевого синдрома на фоне приема диеногеста и достоверно значимое отсутствие нежелательных явлений по сравнению с плацебо. В открытом рандомизированном многоцентровом исследовании диеногеста с активным контролем (уровень В) в качестве препарата сравнения был выбран лейпролида ацетат². В одной группе (n = 124) пациентки получали ДНГ 2 мг/сутки, во второй (n = 128) – лейпролида ацетат 3,75 мг в/м. Результаты показали, что эффективность диеногеста была эквивалентна эффективности лейпролида ацетата. Однако диеногест отличался более высоким профилем безопасности: на фоне приема ДНГ сохранялся стабильный уровень эстрадиола, а также стабильный уровень минеральной плотности костной ткани. Пилотное исследование диеногеста в лечении экстрагенитального эндометриоза³ включало больных с эндометриозом сигмовидной/прямой кишки и мочевого пузыря. После 10–11 месяцев терапии диеногестом в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме было отмечено уменьшение болей и размеров эндометриодных образований. Результаты исследования позволяют надеяться, что применение диеногеста может стать альтернативой хирургическому методу терапии у пациенток с экстрагенитальными формами эндометриоза. «Таким образом, диеногест – это препарат первой линии: он оказывает мощный эффект на эндометрий, обладая антипролиферативной, противовоспалительной и антиангиогенной активностью. При этом диеногест эффективно уменьшает болевой синдром и хорошо переносится пациентами. Данные характеристики позволяют рекомендовать препарат для длительного лечения эндометриоза», – подчеркнула профессор Л.А. Марченко, завершая выступление.

МНЕКОЛОГИЯ

² Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 151. № 2. P. 193–198.

³ Harada M., Osuga Y., Izumi G., Takamura M., Takamura Y., Hirata T., Yoshino O., Koga K., Yano T., Taketani Y. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study // Gynecol. Endocrinol. 2011. Vol. 27. № 9. P. 717–720.

**Заместительная гормональная терапия:
только доказательные данные**

Профессор Вера Ефимовна БАЛАН (д. м. н., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ) начала свое выступление с перечисления положительных свойств заместительной гормональной терапии (ЗГТ), доказанных в результате ряда исследований за более чем 15 прошедших лет. К ним относятся: купирование симптомов климактерического синдрома (уровень доказательности А), нивелирование симптомов урогенитальной атрофии (уровень доказательности А) и симптомов гиперактивности мочевого пузыря (уровень доказательности А), улучшение течения сахарного диабета 2 типа (уровень доказательности В), снижение частоты переломов на 40–50% (уровень доказательности А), благоприятное воздействие на структурное содержание коллагена (уровень доказательности В), снижение риска ИБС (уровень доказательности В), отсутствие влияния на массу тела (уровень доказательности В), снижение частоты колоректального рака (уровень доказательности А).

«Большинство побочных эффектов заместительной гормонотерапии на сегодняшний день не являются доказанными. При назначении заместительной гормонотерапии клиницисты должны руководствоваться принципами доказательной медицины и опираться на результаты рандомизированных исследований», – уточнила докладчик. Однако, по мнению профессора В.Е. Балан, следует знать, что понятие «групповое действие» к гормоносодержащим препаратам неприменимо.

Докладчик акцентировала внимание участников симпозиума на лечебных свойствах препарата Анжелик в отношении некоторых заболеваний. Прежде всего, она предложила рассмотреть результаты рандомизированного контролируемого исследования по изучению влияния препарата Анжелик на эндометрий в течение 13 циклов (уровень доказательности IV). В исследовании приняли участие 1147 женщин в постменопаузе (средний возраст 55 лет), которые были рандомизированы на 2 группы: в первой группе пациенткам назначался чистый эстрадиол (Е2), во второй – эстрадиол с дроспиреноном (Е2/ДРСП) в различных дозировках. Согласно данным УЗИ, было показано, что за эти тринадцать циклов толщина эндометрия у женщин на фоне приема эстрадиола с дроспиреноном (Анжелик) была стабильной и не превышала 5 мм. В начале терапии отмечалось небольшое повышение количества межменструальных выделений по сравнению с лечением Е2, которое затем уменьшилось. Наиболее значимым и достоверным побочным эффектом Анжелика по сравнению с чистым эстрадиолом было проявление дискомфорта в молочной железе.



Профессор В.Е. Балан

В рандомизированном контролируемом исследовании по оценке влияния Анжелика на вазомоторные симптомы (уровень доказательности IV) приняли участие 225 женщин 45–65 лет, которые имели 5 и более умеренно-тяжелых приливов в сутки в постменопаузе. Результаты показали более значимое снижение количества приливов на фоне лечения Е2/ДРСП (86–90%) по сравнению с плацебо (45%), с последующей супрессией в течение 16 недель.

Как известно, заместительная гормональная терапия является одним из эффективных методов лечения остеопороза. Для того чтобы изучить влияние Анжелика на минеральную плотность костной ткани, было проведено РКИ продолжительностью 2 года, в котором участвовали 180 женщин 45–65 лет (уровень доказательности IV). По истечении срока на фоне Е2/ДРСП минеральная плотность костной ткани поясничного отдела увеличилась на 7% ($p < 0,001$), костная резорбция уменьшилась на 70% ($p = 0,0001$), а хрящевая резорбция – на 19–30% ($p = 0,02$, $p = 0,003$) через год после терапии.

В рамках РКИ длительностью 13 циклов в подгруппе из 150 пациенток изучался антигипертензивный эффект Анжелика (уровень доказательности IV). В группе женщин общей популяции при назначении препарата систолическое и диастолическое давление практически не снижалось, из чего был сделан вывод, что Анжелик не влияет на АД здоровых женщин. В группе женщин с мягкой гипертензией на фоне приема Анжелика наблюдалось снижение САД на 12 мм рт. ст., ДАД – на 8–10 мм рт. ст., что позволило в данном случае говорить о лечебном эффекте препарата. Результаты РКИ, в котором изучалось влияние Анжелика в комбинированной терапии с гипотиазидом, с участием 36 женщин в возрасте 61 года с гипертонической болезнью 1-й степени показали снижение САД на фоне Е2/ДРСП на 7,2 мм рт. ст. и ДАД на 4,5 мм рт. ст. больше, чем на фоне плацебо, а уровня калия – на

Всероссийская конференция по гинекологической эндокринологии и менопаузе с международным участием

0,2 мг-экв/л больше, чем при приеме плацебо, что доказывает наличие у Анжелика калийсберегающего эффекта.

Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования Анжелика в комбинированной терапии с эналаприлом, в котором участвовали 24 женщины (уровень доказательности IB), также доказали его антигипертензивный эффект: снижение САД на фоне E2/ДРСП составило 9 мм рт. ст., снижение ДАД – 5 мм рт. ст.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 56 женщин со стенокардией I функционального класса было изучено влияние Анжелика на перфузию миокарда (уровень доказательности IB). Установлено, что после 6 недель терапии Анжеликом средний перфузионный резерв повысился с 4,83 до 5,13, в группе плацебо снизился (с 4,84 до 4,13). В целом при приеме Анжелика не было выявлено значимых побочных эффектов. В ходе РКИ было выявлено благоприятное влияние Анжелика на липидный обмен: значительно снизился уровень ОХС, ЛПНП и неэстерифицированных жирных кислот (уровень доказательности IB). Кроме того, на фоне терапии Анжеликом было отмечено значимое снижение веса по

сравнению с приемом чистого эстрадиола ($p < 0,0125$). Уже получены результаты исследований влияния гормонотерапии на сахарный диабет 2 типа (Estrogen and Progestogen use in Postmenopausal Women: 2010 Position Statement of the North American Menopause Society 2010). На сегодняшний день установлено, что заместительная гормонотерапия снижает количество эпизодов СД 2 типа на 21% (минус 16 случаев на 10 тыс. женщин в год – результаты WHI (Women's Health Initiative)); аналогичные результаты получены в исследовании HERS (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study): минус 14 случаев на 10 тыс. женщин в год.

Докладчик остановилась на эстетических аспектах действия Анжелика. Эффект чистых эстрогенов на кожу хорошо изучен. Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования со степенью доказательности IB продемонстрировали комплексное действие на кожу комбинированной заместительной гормонотерапии (увеличение толщины, эластичности, повышение гидратации кожи).

«Крупнейшее РКИ с участием 1147 женщин в постменопаузе достоверно доказало улучшение качества жизни женщин на фоне применения Анжелика», – отметила профессор В.Е. Балан. Итак, Анжелик с позиции доказательной медицины является безопасным для эндометрия (уровень доказательности IB), безопасным при применении с НПВС (уровень доказательности IB), купирует вазомоторные проявления (уровень доказательности IB), повышает минеральную плотность костной ткани, снижает уровень маркеров резорбции костной и хрящевой ткани (уровень доказательности IB), снижает АД при ГБ I (уровень доказательности IB), улучшает перфузию миокарда при ИБС (уровень доказательности IB), оказывает благоприятное влияние на липидный обмен (уровень доказательности IB) и на состояние кожи (уровень доказательности IB). Таким образом, Анжелик улучшает качество жизни женщины (уровень доказательности IB).

Заключение

Спикеры симпозиума, представляя наиболее эффективные методы лечения тех или иных гинекологических заболеваний, опирались на данные доказательной медицины. Согласно им, к средствам первой линии терапии ДМК у женщин, нуждающихся в контрацепции, относятся ЛНГ-ВМС Мирена и КОК (Клайра); диеногест (Визанна) является препаратом первой линии при лечении эндометриоза благодаря антипролиферативной, противовоспалительной и антиангиогенной активности; препарат для ЗГТ в менопаузе Анжелик обладает широким спектром воздействия на различные системы организма, купируя вазомоторные проявления, повышая минеральную плотность костной ткани, снижая АД и улучшая перфузию миокарда при ИБС, оказывая благоприятное влияние на липидный обмен и состояние кожи. 