



Влияние комбинированной заместительной гормональной терапии на состояние эндометрия и характер кровотечений у женщин в постменопаузе

Предлагаем вашему вниманию обзор результатов международного клинического исследования по изучению терапевтических эффектов применения 1 мг 17 β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона в составе заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в постменопаузе. Авторами исследования являются ведущие специалисты в области акушерства и гинекологии С. Quereux (Франция), В. Pornel (Бельгия), С. Bergeron (Франция), А. Ferenczy (Канада).

Общеизвестным является тот факт, что прием 1 мг 17 β -эстрадиола обеспечивает эффективное купирование климактерических симптомов и оказывает протективное действие на костную ткань в отношении снижения ее плотности. Как правило, применение эстрогенов в низких дозах в составе ЗГТ сопровождается меньшим стимулирующим влиянием на эндометрий и более высокой частотой развития аменореи по сравнению с высокими дозами эстрогенов. Достаточно часто у женщин в постменопаузе отмечаются нерегулярные маточные кровотечения, доставляющие им значительные неудобства, особенно если они имеют место на фоне проводимой в течение нескольких лет ЗГТ. Таким образом, снижение частоты маточных кровотечений, наряду с улучшением качества жизни, приведет к повышению комплаенса длительной ЗГТ. Следует отметить, что в настоящее время ЗГТ, в состав которой включен 17 β -эстрадиол, все чаще применяется в виде комбинированных препаратов, рассчитанных на непрерывный прием и пришедших на смену последовательному применению препаратов ЗГТ.

Дидрогестерон является ретропрогестероном, молекулярная структура которого фактически повторяет структуру эндогенного прогестерона. Он оказывает протективный эффект на эндометрий при стимулирующем пролиферацию действии эстрогенов, не уменьшая при этом их благоприятного влияния в отношении симптомов климактерия, плотности костной ткани и уровня липопротеинов. В ходе исследований установлено, что ежедневный прием дидрогестерона в

дозе 5 мг является оптимальным для обеспечения защиты эндометрия и минимизации эпизодов кровотечений у пациенток, получающих ежедневно 17 β -эстрадиол в дозе 1 мг.

Целью данного исследования было подтверждение отсутствия негативного влияния на эндометрий и характер кровотечений непрерывного комбинированного приема 17 β -эстрадиола в дозе 1 мг и дидрогестерона в дозе 5 мг в течение более года в большой популяции пациенток.

Материалы и методы исследования

Авторами было проведено открытое многоцентровое (33 центра во Франции и три – в Бельгии) исследование с участием здоровых женщин с сохраненной маткой в постменопаузе (старше 45 лет), у которых как минимум в течение 12 мес наблюдалась аменорея, а сывороточный уровень фолликулостимулирующего гормона соответствовал постменопаузе (> 20 мЕд/л). Перед включением в исследование всем пациенткам выполняли первичную аспирационную биопсию эндометрия, которую повторяли и по окончании исследования. Во всех случаях этой процедуре предшествовало проведение трансвагинальной ультрасонографии, во время которой оценивались длина полости матки и толщина эндометрия. Если толщина эндометрия была ≥ 6 мм, это расценивалось как отклонение от нормы. В случае если по результатам трансвагинального УЗИ толщина эндометрия составляла < 6 мм и не удавалось получить образец, результаты биопсии трактовались как «недостаточно ткани для исследования».

Результаты исследования полученных образцов ткани оценивали следующим образом: недостаточно материала для исследования, неактивный/атрофический, гестационный/секреторный, десквамационный/регенеративный эндометрий или пролиферация эндометрия.

В случаях если заключение биопсии гласило «не удалось получить образец для исследования» или «недостаточно ткани для исследования», повторно были проведены трансвагинальная ультрасонография и биопсия. При получении такого



же заключения после повторного исследования женщину исключали из клинического испытания.

Пациенток с установленным диагнозом гиперплазия, рак или полипы эндометрия не включали в исследование. Кроме того, другими критериями исключения из исследования были следующие:

- вагинальные кровотечения невыясненной этиологии в течение последних 12 мес;
- плоскоклеточная и/или железистая интраэпителиальная неоплазия;
- патология по результатам маммографии или наличие в настоящее время/в анамнезе рака молочной железы;
- активный эндометриоз, наличие в анамнезе или в данный момент эстрогензависимой неоплазии;
- венозные/артериальные тромботические нарушения;
- цереброваскулярные нарушения;
- патология желчного пузыря;
- артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания;
- патология глаз сосудистого генеза;
- плохо контролируемый сахарный диабет;
- гипертриглицеридемия;
- системная красная волчанка;
- острые или хронические заболевания печени;
- предраковые или онкологические заболевания;
- выраженные психические расстройства;
- тяжелая аллергия/реакция на лекарственные препараты;
- повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы вследствие приема наркотиков и/или алкоголизма.

Также не вошли в исследование пациентки, которые получали эстрадиол в гранулах или в виде импланта, лечение эстрогенами (за исключением вагинального крема проместрин) в течение предыдущих 6 мес или терапию прогестагенами и/или андрогенами в предшествующие 4 нед. Использование лекарственных препаратов — индукторов микросомального окисления в печени, антикоагулянтов (за исключением ацетилсалициловой кислоты в низких дозах) — во время испытания было запрещено. Исследование было проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP). После 4-недельного периода скрининга всем женщинам был назначен непрерывный прием в течение одного года комбинации 1 мг 17 β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона (Фемостон-конт).

Если в конце исследования или у преждевременно выбывших из него пациенток при повторной биопсии обнаруживали гиперплазию эндометрия или рак, а также полипы эндометрия с признаками гиперплазии или озлокачествления, то эти случаи расценивались как «неудачи лечения».

Характер кровотечений оценивали по пятибалльной шкале:

- 0 баллов — отсутствие кровотечения;
- 1 балл — кровомазание;
- 2 балла — кровотечение умеренной интенсивности;
- 3 балла — кровотечение средней интенсивности;
- 4 балла — сильное кровотечение.

Каждая пациентка вела дневник, в котором оценивала характер кровотечений по пятибалльной системе. Исследователи проводили учет записей дневника на 12; 26 и 52-й неделе. Эпизоды кровотечений определялись как наличие кровопотери интенсивностью 1 и более баллов в течение одного или более дней подряд. В соответствии с конвенцией ВОЗ, два эпизода кровотечения с промежутком в один день, а также день, информация о кровотечении в который была утеряна, были квалифицированы как единичный эпизод.

Женщины, которые приняли как минимум одну дозу исследуемого препарата и при наличии хотя бы некоторых данных, полученных с момента включения в исследование, были отнесены в первичную группу. Пациентки, получавшие терапию на протяжении 330 дней и более при комплаенсе лечения не менее 90%, составляли конечную группу.

Результаты исследования

В общей сложности 290 участниц вошли в первичную группу исследования. Из них в окончательную выборку не были включены 37 пациенток по следующим причинам:

- недостаточная продолжительность лечения — 32 женщины;
- прием запрещенных препаратов — 3;
- недостаточный комплаенс — 1;
- недостаточная длительность лечения с неудовлетворительным комплаенсом — 1.

Таким образом, в окончательный анализ были включены 253 пациентки (конечная группа).

Влияние исследуемой ЗГТ на эндометрий

Доступные для оценки данные были получены у 277 лиц, включенных в первичную группу, и у 248 пациенток, которые полностью завершили исследование. Результаты гистологического исследования эндометрия представлены в таблице.

Следует отметить, что только у одной из женщин результаты биопсии соответствовали критерию «неудача лечения» (простая гиперплазия эндометрия без атипии). Таким образом, частота неудачного лечения среди участниц, первоначально включенных в протокол и окончивших исследование составила 0,36 и 0,40% соответственно. При более детальном анализе, с исключением образцов с недостаточным количеством ткани для исследования, в группе, полностью прошедшей лечение, частота неблагоприятных исходов лечения равнялась 0,42%. В девяти случаях были диагностированы полипы эндометрия (атрофический тип), при этом эндометрий был также классифицирован как атрофический.



Таблица. Гистологическая характеристика эндометрия до и после окончания исследования

Характеристика образцов эндометрия	Первичная группа (n = 277)		Конечная группа (n = 248)	
	В начале исследования	В конце исследования	В начале исследования	В конце исследования
Недостаточно материала для исследования	29	35	28	29
Атрофический/неактивный	225	191	198	175
Гестационный /секреторный	0	3	0	2
Десквамационный/регенеративный	11	6	11	6
Пролиферативный	10	32	9	26
Гиперплазия	0	1	0	1
Малигнизация	0	0	0	0
Полипы эндометрия	2	9	2	9
Успешное лечение/неблагоприятные исходы лечения, всего	276	1	247	1

Пациентка, у которой развилась простая гиперплазия эндометрия без атипии, была в возрасте 50 лет, с длительностью менопаузы 10 лет. Она получила последовательную ЗГТ непрерывно в течение 5 лет до момента включения в исследование. Первоначально перед включением в исследование, по результатам биопсии у нее была диагностирована пролиферация эндометрия с его толщиной 3 мм. У женщины наблюдались вагинальные кровотечения, оцениваемые по шкале от 1 до 3 баллов (каждый цикл с момента начала исследования), что послужило причиной ее детального обследования. На 293-й день ей была проведена гистеросонография с последующим диагностическим выскабливанием. Результат гистологического исследования – «полипы эндометрия с простой гиперплазией без атипии». Поскольку не было выявлено никаких морфологических признаков злокачественности, исследование и прием исследуемого препарата были продолжены. В конце испытания при проведении биопсии было обнаружено наличие простой гиперплазии эндометрия при толщине его 9 мм (по результатам трансвагинального УЗИ). Женщине была назначена ЗГТ (трансдермальная форма) в сочетании с прогестагеном после завершения исследования. Через 6 мес был осуществлен повторный осмотр.

Оценка биопсии эндометрия при толщине его > 6 мм, проведенная у 34 участниц в конце исследования, показала следующее. У 22 из них была отмечена атрофия/неактивный эндометрий, у восьми – пролиферативный, у одной – секреторный, у одной – десквамация/регенерация, у одной – полипы эндометрия, у одной женщины – простая гиперплазия.

Влияние исследуемой ЗГТ на характер кровотечений

Результаты были оценены у 290 пациенток, включенных в первоначальную выборку, и у 252 лиц, полностью закончивших исследование. Доля женщин, у которых кровотечения отсутствовали, составила 71-76% в течение первых пяти циклов и 77-82% в конце исследования (рис.). Около 50% всех дней кровотечений составляли эпизоды кровомазания. Тяжелое кровотечение было редким,

особенно по прошествии первых двух циклов на фоне получаемой терапии. Среднее количество кровотечений на одну женщину, у которых они наблюдались, за цикл колебалось от 1,1 до 1,4. Средняя продолжительность таких эпизодов составляла от 3,9 до 7 дней.

Анализ в отношении демографических характеристик показал, что женщины, у которых имела место аменорея в течение всего времени исследования, были достоверно старше по сравнению с теми, у которых отмечались эпизоды кровотечений ($58,3 \pm 6,3$ против $55,8 \pm 6,2$ года; $p < 0,001$ соответственно), весили значительно меньше ($59,3 \pm 7,5$ против $62,1 \pm 10,2$ кг; $p < 0,01$), имели более низкий индекс массы тела (ИМТ) ($22,9 \pm 2,6$ против $24,0 \pm 3,5$ кг/м²; $p < 0,01$) и у них была значительно большая продолжительность аменореи (93,3 против 77,1% с аменореей > 24 мес; $p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа среди пациенток, у которых наблюдались кровотечения, было установлено, что ни число эпизодов кровотечений, ни средняя их продолжительность не зависели от возраста, ИМТ или длительности аменореи. Таким образом, хотя возраст, ИМТ и продолжительность аменореи оказали влияние на возможность возникновения кровотечений при проведении ЗГТ, они никак не влияли на их частоту и длительность.

В общей сложности из исследования были преждевременно исключены 12 женщин в связи с кровотечениями: семь – исключительно по причине кровотечений, четыре – из-за несерьезных побочных явлений, связанных с кровотечениями, и одна – в связи с несоблюдением приема препарата и возникшими на этом фоне проблемами, связанными с кровотечением.

Подводя итоги проведенного исследования, авторы отмечают, что согласно статистическим данным, гиперплазию и более значительные изменения эндометрия диагностируют приблизительно у 1% всех женщин в постменопаузе. На фоне приема ЗГТ эти показатели варьируют в пределах 1-2%. Согласно рекомендациям Комитета по патентованным лекарственным препаратам (Committee

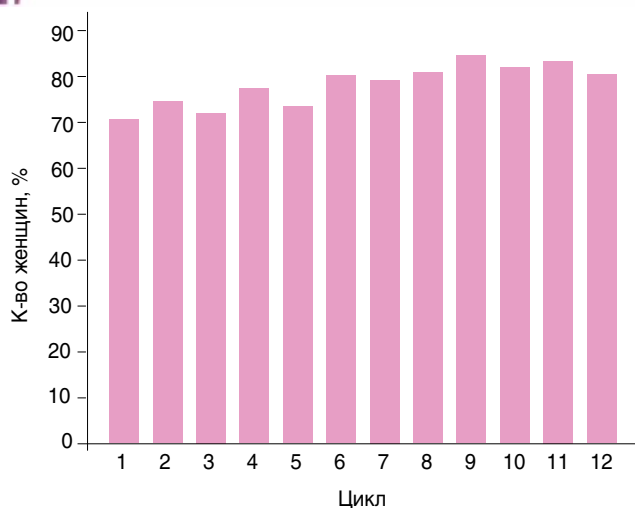


Рисунок. Количество (%) женщин без кровотечений на каждый цикл в течение исследования. Первичная группа

for Proprietary Medicinal Products, СРМР), верхний предел одностороннего 95% доверительного интервала (ДИ) в отношении развития данной патологии на фоне приема ЗГТ не должен превышать

2%. В данном исследовании, где у одной пациентки на фоне ЗГТ была отмечена простая гиперплазия без атипии, верхний предел 95% ДИ составил 1,7% для первичной группы и 1,9% для группы лиц, полностью закончивших лечение. Таким образом, это подтверждает хороший профиль безопасности используемой для ЗГТ комбинации 1 мг 17 β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона в отношении эндометрия. Постепенное снижение частоты кровотечений уже с первого цикла приема ЗГТ и достижение аменореи у 77-82% участниц в конце исследования свидетельствует о благоприятном влиянии назначаемой комбинации гормональных препаратов и на этот показатель.

По материалам Quereux C., Pornel B., Bergeron C., Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1 mg 17 β -estradiol and 5 mg dydrogesterone (Femoston®-conti): Endometrial safety and bleeding profile // Maturitas 53 (2006) 299-305

Обзор подготовила Мария Арефьева