

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
ГУ "Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека"

Тромбоэмболические риски менопаузальной гормональной терапии: современное состояние проблемы

Мурашко О.В.
врач гинекологического
отделения
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»,
к.м.н.

Захарко А.Ю.
врач гинекологического
отделения
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»,
к.м.н.

Гомель, 2022

Актуальность

- Согласно данным Национального статистического комитета Республики Беларусь в стране в 2020 г насчитывалось более 48% женщин в возрасте старше 45 лет, т.е. в возрасте менопаузального перехода и старше. Одним из этапов репродуктивного старения женщины является менопауза, которая характеризуется постепенным снижением функции яичников вплоть до их выключения. На фоне прогрессивного уменьшения уровня эстрогенов по закону обратной связи возникает гиперсекреция гонадотропных гормонов (гипергонадотропный гипогонадизм), что обуславливает нарушение функции лимбической системы, секреции нейrogормонов, развитие инволютивных и атрофических

процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях

STRAW +10 Стадии репродуктивного старения

Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОД В МЕНОПАУЗУ		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранняя		Поздняя	
Продолжительность	различная				различная	1 – 3 года	2 года (1 + 1)	3 – 6 лет	Остальной период жизни	
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/длительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменорей от 60 дней и более	Нет			
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий Низкий	Различный* Низкий Низкий	↑ Различный Низкий Низкий	> 25 МЕ/л Низкий Низкий	↑ Различный Низкий Низкий	Стабильный Очень низкий Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое			Очень низкое	Очень низкое			
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы Вероятно	Вазомоторный симптомы Весьма вероятно		Усугубление генитоуренарного синдрома	



Климактерический синдром

- комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма.

Дефицит эстрогенов приводит к потере костной массы, формированию неблагоприятного профиля сердечно-сосудистого риска вследствие развития висцерального ожирения, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, нарушения толерантности к глюкозе, повышения артериального давления и др.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

МГТ – наиболее эффективный метод коррекции климактерических симптомов и профилактики остеопороза. Следует отметить, что положительное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему может быть использовано в качестве вазо- и кардиопротекции у женщин в пери- и постменопаузе, благодаря своему положительному влиянию на эндотелий сосудов, липидный и углеводный обмена .

- Цель МГТ — частично восполнить дефицит половых гормонов, путем применения минимальных эффективных доз гормональных препаратов. Следует придерживаться так называемой «временной гипотезы терапевтического окна»: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет и при длительности постменопаузы менее 10 лет. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижение дозы назначаемой МГТ.

Общие принципы назначения МГТ

Подход к назначению МГТ, выбору дозы, способа введения должен быть взвешенным, с тщательной оценкой риска и пользы для каждой конкретной женщины. В арсенале врача имеется широкий спектр препаратов МГТ, включающий пероральные и трансдермальные (накожный гель, спрей) формы. При назначении МГТ необходимо подбирать минимальную эффективную дозу препарата: в перименопаузальном периоде показаны стандартные (2 мг) и низкие (1 мг) дозы эстрогенов в составе МГТ, через год после последней менструации – низкие (1 мг) и ультранизкие (0,5 мг) дозы.

В Республике Беларусь зарегистрированы пероральные и трансдермальные (накожный гель и спрей) препараты МГТ, эстроген в которых содержится в форме эстрадиола или эстрадиола валерата. Главное преимущество трансдермальных форм эстрогенов – более благоприятный профиль безопасности. При трансдермальном пути введения не повышается риск развития ВТЭО, инфаркта, инсульта, желчекаменной болезни, не увеличивается концентрация триглицеридов, С-реактивного белка, образование протромботических факторов из-за исключения первичного пассажа эстрогенов через печень в отличие от пероральных форм препаратов.

Общие принципы назначения МГТ

При интактной матке наряду с эстрогенным компонентом обязательно назначение гестагенных препаратов для защиты эндометрия. Для этих целей могут быть использованы дидрогестерон в дозе 10 мг в сутки, микронизированный прогестерон (возможен пероральный или вагинальный путь введения) 100 мг в сутки, внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), которая может устанавливаться сроком на пять лет.

В Республике Беларусь в настоящий момент зарегистрированы микронизированный прогестерон, дидрогестерон, ЛНГ-ВМС, дроспиренон, каждый из которых, кроме подавления эстроген-индуцируемой пролиферации эндометрия, обладает своими уникальными эффектами.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО)

- Возникновение венозных тромбозов глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболий является одним из наиболее значимых и опасных осложнений применения МГТ, что связано как с эстрогенным, так и с гестагенным компонентами терапии.
- Вазодилатирующий эффект эстрогенов приводит к замедлению кровотока в венах, способствуя образованию тромбов.
- Увеличение прокоагулянтной активности крови на фоне приема эстрогенов связано с увеличением концентрации VIII фактора, снижением уровня естественного ингибитора коагуляции — антитромбина III, собственного тромболитического компонента протеина С и усилением образования тромбина
- Многочисленные проведенные рандомизированные клинические исследования показали, что наибольшая частота возникновения ВТЭО регистрируется в течение первого года приема пероральных эстрогенов вне зависимости от наличия или отсутствия в составе МГТ прогестагенного компонента.
- Исследование, проведенное ВОЗ, показало, что при комбинированной эстроген-прогестагенной терапии риск развития тромбоэмболии легочной артерии у женщин 50-59 лет увеличивается на 6 дополнительных случаев на 10 тысяч женщин в год, при монотерапии эстрогенами - на 4 дополнительных случая на 10 тысяч женщин в год.

Перед назначением МГТ следует оценить риск ВТЭО у каждой конкретной женщины:

- возраст
- ожирение
- курение
- врожденные и приобретенные тромбофилии
- личный и семейный анамнез по ВТЭО
- сопутствующая экстрагенитальная патология (ожирение, АГ (> 170/100 мм рт. ст.), сахарный диабет, болезни печени и поджелудочной железы, желчекаменная болезнь, синдромы мальабсорбции, коагулопатии, мигрень, гипертриглицеридемия)



Когортное наблюдательное исследование, включающее более 80 тысяч женщин в возрасте 40-79 лет, проведенное в Великобритании и опубликованное в 2019 г.

- применение конъюгированного лошадиного эстрогена с МПА связано с наибольшим риском развития ВТЭО (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,92-2,31).
- комбинация эстрадиола с дидрогестероном показала минимальный риск развития ВТЭО (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,98-1,42), что статистически значимо не отличалось от риска при использовании трансдермальных форм препаратов.
- комбинация эстрадиола с дроспиреноном или норгестрелом показала сопоставимый риск с группой женщин, принимающий эстрадиол с МПА (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,00-2,03 и ОШ 1,44; 95% ДИ: 1,09-1,89 соответственно).

Vinogradova, Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ*, 2019, vol. 364, pp. k4810.

Исследование Piróga M., 2017

У пациенток при применении ультранизкодозированной МГТ в комбинации с дидрогестероном (0,5 мг 17 β -эстрадиола + 2,5 мг дидрогестерона) зафиксировано снижение риска ВТЭО по сравнению женщинами, не использующими МГТ. Это происходило за счет торможения тромбогенной активности крови, обусловленной статистически значимым уменьшением на 16% содержания антигена ингибитора активатора плазминогена-1.

Piróga, M., Jach R., Undas A. Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, vol. 217, pp. 77-82.

Исследование ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk — Esther Study Group), 800 пациентов

Установлено, что пероральный прием 17 β -эстрадиола сопровождался статистически незначимым увеличением риска ВТЭО, который не приводил к повышению частоты ВТЭО в отсутствии других значимых факторов риска.

Прием микронизированного прогестерона и производных прегнана в составе МГТ не оказывали влияния на риск развития ВТЭО — ОР 0,7; 95% ДИ 0,3-1,9 и ОР 0,995% ДИ 0,4-2,3, соответственно.

В то же время применение производных нор-прегнанового ряда сопровождалось 4-кратным повышением риска развития ВТЭО — ОР 3,9; 95% ДИ 1,5-10,0.

- Canonico M., Oger E., Conard J., Meyer G., Lévesque H., Trillot N., Barrellier M T., Wahl D., Emmerich J., Scarabin P.Y.; Estrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost*, 2006, vol. 4, no. 6, pp. 1259-65. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x.
- Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 349-356.

REPLENISH —
проспективное,
рандомизированное,
двойное слепое,
плацебо-
контролируемое,
многоцентровое
исследование в
параллельных
группах с периодом
наблюдения 12
месяцев.

Во время 12-месячного лечения 1 мг E2/100 мг и прогестероном не было выявлено клинически значимых различий показателей свертывания крови, таких как антитромбиновая активность, уровень протеина S, время частичной активации тромбопластина, протромбиновое время, концентрация фибриногена и протромбиновый индекс. Кроме того, годовичное наблюдение за пациентами, получавшими 1 мг E2/100 мг ПГ, не выявило нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могли бы продемонстрировать причинно-следственную связь с продолжающейся терапией.

- Bińkowska M., Jakiel G, Paszkowski T., Skrzypulec-Plinta V., Zgliczyński W. Position statement by experts of the Polish Menopause and Andropause Society on menopausal hormone therapy with an oral combination drug containing oestradiol 1 mg and progesterone 100 mg. *Prz Menopauzalny*, 2021, vol. 20(3), pp. 113-115. doi: 10.5114/pm.2021.109887.
- Lobo R.A., Kaunitz A.M., Santoro N., Bernick B., Graham S., Mirkin S. Metabolic and cardiovascular effects of TX-001HR in menopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric*, 2019, vol. 22(6), pp. 610-616.

МГТ и COVID-19

- Американский колледж акушерства и гинекологии и Британское общество по менопаузе в 2020 году обозначили свою позицию по поводу назначения МГТ в период пандемии:
- клиницистам не стоит отказываться от назначения МГТ, следует продолжить консультацию пациенток и рекомендовать терапию с учетом показаний и оценки факторов риска, за исключением ситуаций, когда показано стационарное лечение по поводу коронавирусной инфекции;
- нет достоверных доказательств связи эндотелиальной дисфункции, активации внешнего каскада коагуляции и микрососудистой окклюзии, характерных для COVID-19, с периферическим венозным тромбозом, обусловленным приемом МГТ;
- до сих пор ни одно проведенное исследование, касающееся безопасности трансдермальных эстрогенов, не представило убедительных доказательств их тромбогенного эффекта. Не следует отменять уже назначенную МГТ, т.к. многими авторами показано, что повышенный риск венозного тромбоза из-за активации факторов свертывания фиксировался только в первые два года перорального приема эстрогена.
- У женщин в период перименопаузы, нуждающихся в гормональной контрацепции, и у женщин в постменопаузе, начинающих прием МГТ до 60 лет, смертность от коронавирусной инфекции не превышает 1%, и нет данных о том, что она выше у женщин, принимающих МГТ.
- ACOG. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Gynecology [electronic resource]. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid19-faqs-for-ob-gyns-gynecology>. (accessed 29.05. 2021).

МГТ и COVID-19

- Эксперты Итальянского общества по менопаузе:
- рекомендовали продолжать прием МГТ при поражении коронавирусной инфекцией при легком и среднетяжелом течении;
- указали на возможное ускорение прогрессирования заболевания при отказе от МГТ; при увеличении тяжести болезни советовали добавить к терапии антикоагулянты (гепарин и др), противовоспалительные средства и иммуномодуляторы;
- обозначили, что замена пероральных эстрогенов на трансдермальные не обязательна. Однако при тяжелом течении коронавирусной инфекции необходимо отменить любую МГТ до полного выздоровления и восстановления физической активности.
- Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.; board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: Should hormone therapy be discontinued? *Maturitas*, 2020, vol. 138, pp. 76-77.
- Wang X.W., Hu H., Xu Z.-Y., Zhang G.-K., Yu Q.-H., Yang H.-L., Zheng J.-H. Association of menopausal status with COVID-19 outcomes: a propensity score matching analysis. *Biol Sex Differ*, 2021, vol. 12(1), pp. 16.

The image features a white background with decorative curved lines in the top-left and bottom-right corners. The top-left corner has a series of overlapping, semi-transparent curved lines in shades of light green and light blue. The bottom-right corner has a single, thick, semi-transparent curved line in a light blue-green color.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!