

Главный редактор В. П. Сметник

Редакционный совет:

Председатель: Л.М. Ильина

A. Genazzani, Пиза, Италия

A. Pines, Тель-Авив, Израиль

В.Е. Балан, Москва, Россия

Я.З. Зайдиева, Москва, Россия

А.А. Кириченко, Москва, Россия

О.М. Лесняк, Екатеринбург, Россия

Г.А. Мельниченко, Москва, Россия

Н.М. Пасман, Екатеринбург, Россия

Н.М. Подзолкова, Москва, Россия

К.Г. Серебрянникова, Москва, Россия

С.В. Юренева, Москва, Россия

Секретарь: В.Н. Коновалова

Разделы:

От главного редактора

Позиции международных обществ по менопаузе

Центральная нервная система

Остеопороз

Рефераты подготовлены по материалам следующих изданий:
Maturitas, Med J Austr, Menopause, Psychopharmacology, Semin Reprod Med

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ — антимюллеровый гормон	ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии	МПК — минеральная плотность кости
ГСПС — глобулин, связывающий половые стероиды	ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников
ИБС — ишемическая болезнь сердца	РКИ — рандомизированное клиническое исследование
ИСА — индекс свободных андрогенов	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1	ТГ — триглицериды
ЛПВП — липопротеины высокой плотности	

Учредитель: Российская ассоциация по менопаузе

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Банковские реквизиты Ассоциации:

Наименование: ООО «Российская ассоциация по менопаузе»

ИНН 7728141680

Адрес: 117997, Москва, ул. Акад. Опарина, 4

Наименование банка: ОАО Сбербанк России, Донское ОСБ 7813

КПП 772801001

БИК 044525225

Р/с 40703810738280100645

К/с 30101810400000000225

Членам Российской ассоциации по менопаузе
журнал «Климактерий» высылается адресно

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций, свидетельство ПИ № 77-9160

Тираж 5 тыс. экземпляров. Распространяется членам Ассоциации по менопаузе.

Журнал издается ежеквартально. При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Адрес редакции: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Тел./факс: (495) 438-85-41

Климактерий. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-9160 от 31.05.2001.

Формат 60×90/8. Тираж 5000 экз. Заказ № 782.

Цена свободная. ISBN 5-94755-020-2. Издательство «Литера». ©Климактерий.

Отпечатано в типографии издательства «Литера»

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В. П. Сметник

Президент Российской ассоциации по менопаузе, профессор, заслуженный деятель науки

Этот номер журнала мы решили посвятить различным аспектам влияния половых гормонов на центральную нервную систему (ЦНС), поскольку традиционно этим вопросам уделяется меньше внимания по сравнению с другими менопаузальными расстройствами.

ЦНС представляет собой динамическую структуру, пластические свойства которой более всего проявляются в момент ее формирования и в период полового созревания, однако остаются существенными и у лиц репродуктивного возраста. Половые стероиды играют фундаментальную роль в развитии и регуляции ЦНС, о чем свидетельствуют отчетливые половые различия структуры и функции многих областей головного мозга, имеющих широкое представительство стероидных рецепторов. Кроме того, половые гормоны (так называемые, «нейростероиды») образуются локально в нейронах и глиальных клетках в определенных областях головного мозга, в которых имеются специфические ферменты, необходимые для их синтеза.

Доказано, что не только эндогенные, но и экзогенные половые гормоны оказывают модулирующее воздействие на структуру/функцию специфических областей головного мозга со значимыми клиническими эффектами. Гипоталамус, гиппокамп и кора являются областями ЦНС наиболее чувствительными, как к эстрогенному дефициту, так и к влиянию заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Число рецепторов к половым гормонам/синаптическая плотность меняются в течение жизни и в процессе старения, особенно при

различных заболеваниях, в том числе при болезни Альцгеймера, что свидетельствует о потенциальной роли этих гормонов в развитии нейродегенеративных процессов в головном мозге.

Половые гормоны оказывают свое влияние на нейроны и глиальные клетки с помощью прямых и непрямых механизмов (геномных и негеномных), а также осуществляют модулирующее воздействие на важнейшие нейротрансмиттерные системы, включая серотонинергическую, норадренергическую, допаминергическую, холинергическую и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)-ергическую системы. Эстрогены, оказывая выраженное влияние на всех этапах обмена серотонина, повышают синтез этого нейромедиатора, играющего важную роль в физиологических механизмах эмоций и настроения. Кроме того, эстрогены участвуют в регуляции тонуса мозговых сосудов, улучшают мозговой кровоток и повышают поступление глюкозы, улучшая тем самым трофические процессы в нервной ткани.

Сложные молекулярно-биологические механизмы благоприятных эффектов эстрогенов на когнитивные процессы, включают влияние на внутриклеточное содержание кальция, а также активацию сигнального каскада, связанного с функцией памяти и защитой нервной ткани от повреждения (митоген-активированная протеин киназа (МАРК), фосфатидилинозитол-3 киназа (PI3K)/Akt и регулирующий экспрессию генов транскрипционный фактор CREB (cyclic AMP-responsive element binding protein (CREB)). Гены, активируемые посредством CREB-зависимых механизмов, кодируют антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-X. Эстрогены обладают также мощным антиоксидантным воздействием, оказывают благоприятное влияние на структурную целостность нейронов и снижают накопление нейротоксичного белка β -амилоида. В любом возрасте эстрогены способствуют развитию

нейрональной сети и увеличению синаптической плотности в структурах головного мозга, где имеются рецепторы к ним.

Прогестерон также оказывает положительное влияние на головной мозг: усиливает процессы миелинизации нервных волокон, обладает, как и эстрогены, модулирующим эффектом на большинство нейротрансмиттерных систем, способен активировать MAPK-каскады, а значит, индуцировать пролиферацию и выживание нейронов и глиальных клеток с помощью сходных механизмов. В исследованиях *in vitro* показано, что прогестерон и максимально сходные с ним по фармакологическому профилю прогестагены оказывают синергичное с эстрогенами нейропротективное влияние в отношении, развивающихся при болезни Альцгеймера нейротоксических изменений. Показано, что медроксипрогестерона ацетат (МПА), применявшийся в нашумевшем исследовании WHI, не обладает такими благоприятными свойствами, возможно, вследствие его глюкокортикоидного и остаточного андрогенного эффектов.

Известно, что депрессия в два раза чаще встречается у женщин (в 21% случаев против 12,7% у мужчин) во все возрастные периоды, характеризуется более частыми и длительными рецидивами, представляя достаточно серьезную проблему для здоровья женщин. Согласно данным исследования ВОЗ «Глобальное бремя болезней» (Kessler RC. *J Affect Disord* 2003;74:5-13), монополярная депрессия является второй по значимости причиной потери трудоспособности в развитых странах после сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе вносит свой вклад в развитие депрессивных симптомов у предрасположенных к развитию таких расстройств женщин. Кроме того, женщины чаще, чем мужчины предъявляют жалобы на нарушение сна, особенно в перименопаузе, четко коррелирующие с депрессивными проявлениями. По-видимому, эти сочетанные нарушения являются прямым результатом выраженных гормональных сдвигов в этот период.

Нарушение памяти — наиболее частая клиническая проблема у лиц среднего и старшего

возраста, однако следует помнить, что самые разнообразные нарушения психической деятельности могут маскироваться под нарушения памяти, а именно, расстройства внимания, мотивационной, волевой и эмоциональной сфер. От 40 до 60% женщин в перименопаузе предъявляют жалобы на нарушение когнитивной функции, особенно памяти. Взаимосвязь нарушения эмоций, механизмов сна, характерных для женщин в переходный период, и мнестических функций хорошо известна, однако результаты представленных в данном номере журнала работ ясно показывают, что она гораздо сложнее и не является только следствием «домино-эффекта».

Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о снижении риска болезни Альцгеймера примерно на одну треть или, по крайней мере, об увеличении латентного периода проявлений первых ее признаков. Наибольший интерес представляют результаты, полученные в ходе наиболее крупного рандомизированного контролируемого исследования Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), проводившегося в рамках наблюдательной части WHI у 4 500 женщин в постменопаузе. Участницы рандомизированно получали 0,625 мг конъюгированных эстрогенов (КЭЭ) + 2,5 мг МПА или плацебо в течение 4 лет. Все участницы перед началом исследования, а затем ежегодно проходили стандартное исследование интеллектуальных способностей (standard mental state examination). Анализ полученных результатов неожиданно продемонстрировал некоторое повышение риска деменции на фоне ЗГТ по сравнению с группой плацебо, составившее 23 дополнительных случая на 10 000 женщин/лет. Авторы оценили этот риск как низкий и, принимая во внимание возраст пациенток (≥ 65 лет), отнесли эти изменения к сосудистой деменции вследствие возможного прогрессирования атеросклероза. У участниц WHIMS/WHI менопауза наступила за 20-25 лет до начала исследования, в связи с чем, полученные в них данные относятся только к ЗГТ, начатой у пациенток в поздней постменопаузе. Без сомнения, хронологический возраст и сроки

наступления менопаузы являются важными факторами, которые могли повлиять на полученные результаты. Кроме того, эти результаты характеризуют только конкретный препарат — комбинацию КЭЭ и МПА и не могут быть экстраполированы на другие препараты и режимы ГТ. Возраст пациенток, длительность менопаузы и состояние их здоровья (высокий ИМТ, гипертензия, использование статинов и т.д.) свидетельствуют о возможном наличии у них сосудистых нарушений перед началом исследования, а повышение риска деменции уже спустя год от начала лечения - в пользу сосудистого характера выявленных случаев деменции.

Результаты этого РКИ, несмотря на большое число участниц, не освещают возможные эффекты ЗГТ, назначенной в адекватных дозах и в нужное время, а именно у женщин с климактерическими симптомами в период менопаузального перехода. Кроме того, они противоречат экспериментальным, эпидемиологическим и клиническим данным, свидетельствующим о благоприятном влиянии ЗГТ на трофические/пластические функции головного мозга и мозговой кровотока. Ясно, что назначение эстрогенов в поздней постменопаузе не может быть столь же эффективно, как в пери- и ранней постменопаузе, так как уже произошли необратимые возрастные изменения, включая снижение числа стероидных рецепторов в эстроген-чувствительных нейрональных системах вследствие адаптации к эстроген-дефицитному состоянию. Это подтверждает точку зрения, что «защитное» влияние эстрогенов на ЦНС с увеличением возраста утрачивается и гипотеза «окна терапевтических возможностей» ЗГТ применима и к когнитивной функции.

В ряде работ эстрогены, не без основания, относят к разряду антипсихотических средств, поскольку для женщин характерны более поздние сроки проявления первого эпизода шизофрении по сравнению с мужской популяцией. Аргументом в пользу «защитного» влияния эстрогенов служит существование второго «пика» развития/рецидивов заболевания у женщин в возрасте в 45-48 лет, т.е. в

переходный период, не характерного для мужчин, а также частое ухудшение течения заболевания в постменопаузе. Однако при назначении эстрогенной заместительной терапии (ЭЗТ) отмечается меньшее число и выраженность клинических симптомов и требуются меньшие дозы нейролептиков. Исследования в этой области продолжаются, что видно на примере представленных в этом номере журнала двух работ, и остаются крайне востребованными, поскольку назначение ЭЗТ по поводу различных менопаузальных расстройств, по-видимому, позволяет смягчить проявления или отложить рецидив этого хронического заболевания у женщин старшего возраста. Возможности применения трансдермальных эстрогенов у молодых женщин с шизофренией требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, к настоящему времени появляется все больше данных о важной роли женских половых гормонов в профилактике дегенеративных изменений ЦНС. Однако эстрогены не способны вызвать обратное развитие уже имеющихся структурных нарушений, что относится и к атеросклеротическому поражению сосудистой стенки. Ясно, что лечение должно быть начато как можно раньше, однако возникает закономерный вопрос: сколько времени следует продолжать ЗГТ для получения этого профилактического эффекта? На этот вопрос пока нет четкого ответа. Полагают, что в перименопаузе в момент адаптации эстроген-зависимых систем головного мозга к новым условиям эстрогенного дефицита у части женщин возникает каскад нейрональных нарушений, ускоряющих процессы его старения и ранние проявления болезни Алцгеймера, если она «запрограммирована». Поэтому даже короткий курс терапии может оказать профилактическое воздействие. Однако ответы на эти важные вопросы должны быть получены только на основе работ, отвечающих требованиям доказательной медицины, поэтому ЗГТ не следует назначать с единственной целью профилактики ментальных нарушений.

Выдержки

(обновленные ключевые разделы и новые разделы по сравнению с аналогичным документом 2008 года)

ПОЗИЦИЯ NAMS

Использование эстрогенов и прогестагенов у женщин в постменопаузе: Позиция Североамериканского общества по менопаузе, 2010

NAMS POSITION STATEMENT

Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society

Menopause 2010;17, No. 2, pp. 242/255

ЦЕЛЬ: Обновить для клиницистов и заинтересованной общественности предыдущую позицию North American Menopause Society (NAMS), опубликованную в июле 2008 г. и касающуюся рекомендаций по менопаузальной гормональной терапии (ГТ), уделяя особое внимание соотношению пользы/риска терапии в различные периоды пери- и постменопаузы.

МЕТОДЫ: Сопредседательный Орган, включающий клиницистов и исследователей в области женского здоровья, рассмотрел предыдущую Позицию NAMS от 2008 г., провел анализ новых доказательных данных по этой проблеме, полученных за прошедший период, и разработал рекомендации на основе достигнутого в ходе обсуждения консенсуса. Далее подготовленный Сопредседательным Органом документ был рассмотрен и одобрен Советом Попечителей в качестве официальной Позиции организации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Имеющиеся к настоящему времени доказательные данные служат поддержкой выработанного консенсуса относительно роли ГТ у женщин с учетом потенциальных терапевтических преимуществ/рисков и в зависимости от длительности постменопаузы. В документе представлены все основные аспек-

ты использования ГТ с необходимыми комментариями. Каждый раздел обновлен с учетом результатов новейших исследований, особое внимание было уделено разделам, посвященным раку молочных желез, когнитивному снижению/деменции, ишемической болезни сердца, инсульту и прекращению терапии. Введены новые разделы «Рак яичников» и «Рак легких». В разделе «Рекомендуемые статьи» представлены все новые работы с момента публикации документа от 2008 г. (см. более полную версию Позиции на сайте gyn-endo.ru).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Данные последних лет свидетельствуют в пользу начала ГТ в сроки, близкие к менопаузе, для лечения менопаузальных симптомов; для лечения и снижения риска таких расстройств как остеопороз или переломы у определенной части женщин в постменопаузе. Баланс пользы/риска менопаузальной ГТ благоприятен для женщин, начинающих ее в сроки близкие к менопаузе, но снижается у не применявших ранее эту терапию женщин старшего возраста с более продолжительной постменопаузой.

ПОЛЬЗА И РИСКИ ГТ

При обсуждении основных аспектов, касающихся рисков ГТ, нередко возникает путаница в умах врачей, представителей общественности и в материалах СМИ. В основном понимание рисков этой терапии важно в момент

принятия клинического решения начать ее в сроки близкие к менопаузе или позднее. Эти вопросы являются ключевыми при обсуждении значения ГТ для конкретной женщины, поэтому было разработано специальное приложение к Позиции NAMS от 2008 г. и касающееся концепции рисков (см. Addendum A at <http://www.menopause.org/PSHT08.pdf>) (данное приложение представлено в конце более полной версии Позиции на сайте gyn-endo.ru).

Использование ГТ должно соответствовать целям терапии с учетом баланса ее пользы/риска у конкретной пациентки, который постепенно меняется с повышением возраста и изменением характера менопаузальных симптомов (вазомоторных симптомов, нарушений сна, вагинальной атрофии, диспареунии и снижения либидо), оказывающих неблагоприятное воздействие на качество жизни (quality of life (QOL)). Факторы риска связаны с наличием исходных рисков и уже имеющихся заболеваний, возрастом, длительностью постменопаузы, использованием гормональной терапии в предшествующий период, типом, дозой, путями введения препаратов и возможными реакциями на это лечение. Потенциальные польза/риски ГТ описываются ниже для отдельных клинических исходов.

ЗДОРОВЬЕ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Локальная эстрогенная терапии (ЭТ) может оказаться полезной у некоторых женщин, имеющих вагинальную атрофию и urgentное недержание мочи. Остается до конца неясным, эффективна ли монотерапия эстрогенами при гиперактивном мочевом пузыре в независимости от пути их введения. Противоречивы также данные о том, способна ли локальная терапия эстрогенами оказывать благоприятное влияние при истинном стрессовом недержании мочи. С другой стороны, системные препараты для ГТ могут даже ухудшить или спровоцировать стрессовое недержание мочи, что, возможно связано с изменением объема матки или состояния коллагена в периуретральной области. Локальные эстрогенные препараты могут снизить риск рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей благодаря прямому пролиферативному эффекту на эпителий

уретры и мочевого пузыря, что способствует нормализации pH, восстановлению превалирования лактобациллярной флоры во влагалище и противодействует колонизации влагалища патогенными микроорганизмами, связанными с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей. Только терапия локальными формами эстрогенов продемонстрировала эффективность в снижении риска инфекции мочевыводящих путей в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ). Однако ни один препарат для ЭТ или эстроген-прогестагенной терапии (ЭПТ) пока не одобрен регулирующими органами для применения по показаниям, связанным со здоровьем мочевыделительной системы.

ОСТЕОПОРОЗ

Сила кости зависит от ее качества и минеральной плотности кости (МПК). Изменения МПК не являются единственным показателем, отражающим риск переломов. Хотя ни один препарат для ГТ не одобрен регулирующими органами для лечения остеопороза, полученные в ходе РКИ доказательные данные свидетельствуют о снижении на их фоне риска остеопоротических переломов в постменопаузе, включая переломы шейки бедра, даже в отсутствие остеопороза на момент начала лечения. Многие системные препараты, содержащие эстрогены, одобрены регулирующими органами для профилактики остеопороза в качестве долговременной терапии (список этих препаратов представлен на сайте NAMS (<http://www.menopause.org/edumaterials/otcharts.pdf>)). Длительный прием ГТ показан женщинам с установленной низкой МПК в независимости от наличия или отсутствия менопаузальных симптомов для предупреждения дальнейшей потери массы кости и/или снижения риска остеопоротических переломов, если невозможно проведение альтернативной терапии вследствие выраженных побочных эффектов или в ходе оценки соотношения пользы/риска такой терапии ее польза перевешивает риски в долговременной перспективе. Оптимальное время для начала ГТ и длительность терапии не установлены, но желательно использовать ее в первые годы постменопаузы. Польза от применения ГТ быстро исчезает после прекращения терапии.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ

Обсуждаются влияние ГТ на три основных сердечно-сосудистых заболевания, а именно: ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и венозную тромбоземболию (ВТЭ).

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Результаты большинства наблюдательных и доклинических исследований свидетельствуют о потенциальных преимуществах системной ЭТ/ЭПТ в отношении снижения риска ИБС, однако в большинстве РКИ не получено подтверждения этих данных. В настоящее время стало понятным, что это объясняется отличием демографических и биологических характеристик участниц РКИ, которые могли повлиять на исходные сердечно-сосудистые риски и эффекты ГТ на этот показатель.

ВРЕМЯ НАЧАЛА ТЕРАПИИ

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что противоречие результатов, полученных в ходе наблюдательных исследований и РКИ, во многом, связаны со временем начала ГТ, возрастом женщин и длительностью постменопаузы. Большинство женщин, принявших участие в наблюдательных исследованиях, на момент начала ГТ были моложе 55 лет, а продолжительность постменопаузы у них не превышала 2-3 года. Наоборот, средний возраст участниц основных крупномасштабных РКИ составлял 63-64 года, а продолжительность постменопаузы превышала 10 лет. После углубленного анализа полученных данных с учетом возраста и продолжительности постменопаузы на момент начала ГТ, полученные в ходе РКИ данные, касающиеся ЭТ, в основном, пришли в согласие с таковыми наблюдательных испытаний: ЭТ снижает риск ИБС (риск операций по реваскуляризации коронарных сосудов и сложных конечных точек), если она начата у более молодых женщин в ранней постменопаузе. Повторный анализ данных WHI показал статистически значимое снижение сложных конечных точек, а именно инфаркта миокарда, частоты операций по реваскуляризации и случаев коронарной смерти у женщин, начавших ЭТ в возрасте от 50 до 59 лет. Полученные в ходе WHI объединенные данные, как на фоне ЭТ, так и ЭПТ,

выявили сходные тенденции влияния терапии на ИБС: у женщин, начавших терапию после 10 лет постменопаузы, риск ИБС повышался, а у тех, кто начал ее не позднее 10 лет постменопаузы выявлялась тенденция к снижению риска этого заболевания.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ

В ходе наблюдательных исследований применение более продолжительной ГТ коррелировало со снижением риска ИБС и связанной с ней смертности. По данным результатов РКИ WHI и наблюдательной части WHI отмечалось снижение риска ИБС при приеме ГТ в течение 5 лет и более, но они не были достаточно статистически значимыми. Наоборот, краткосрочная ГТ, особенно назначенная впервые в поздней менопаузе, может быть связана с повышением риска ИБС.

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что длительное применение ГТ связано с меньшим накоплением кальция в стенке коронарных сосудов, строго коррелирующим с количеством атероматозных бляшек и будущим риском неблагоприятных клинических проявлений ИБС. В подгруппе более молодых женщин (в возрасте < 60 лет) на момент начала WHI, рандомизированно получавших ЭТ в течение примерно 7 лет, выявлены более низкие показатели кальцификации коронарных артерий по сравнению с женщинами, получавшими плацебо. Эти данные свидетельствуют о том, что назначение ЭТ у женщин в ранней постменопаузе может замедлить процессы образования содержащих кальций атеросклеротических бляшек в стенке сосудов.

ИНСУЛЬТ

Результаты наблюдательных исследований, касающиеся риска инсультов при использовании ГТ, противоречивы. В некоторых из них выявлено повышение риска ишемического инсульта, например Nurses` Health Study (NHS) — крупнейшего проспективного испытания, в то время как в других работах не обнаружено влияния этой терапии на риск инсультов. В обеих ветвях WHI

(с использованием ЭТ и ЭПТ) выявлено некоторое повышение риска ишемического инсульта и отсутствие повышения риска геморрагического инсульта. В ходе анализа данных всей когорты участниц этого исследования увеличение риска составило 8 дополнительных случаев инсульта на 10 000 женщин/лет на фоне ЭПТ и 11 дополнительных случаев на 10 000 женщин/лет на фоне ЭТ. Недавно проведенный анализ результатов обеих ветвей WHI (с использованием ЭТ и ЭПТ), полученных среди более молодых женщин в возрасте от 50 до 59 лет на момент начала терапии, не выявил статистически значимого повышения риска инсульта (относительный риск (ОР)] составил 1.13; 95% доверительный интервал (ДИ), 0.73-1.76). Результаты проведенного ранее Framingham Heart Study показали, что у женщин с естественной менопаузой, наступившей в возрасте моложе 42 лет, риск ишемического инсульта повышается.

У женщин с продолжительностью менопаузы до 5 лет и получавших ЭПТ выявлено 3 дополнительных случая инсульта на 10 000 женщин/лет, однако эти данные оказались статистически недостоверными. Показатели, касающиеся повышения риска в этой возрастной группе в ходе WHI, попадают в категорию «редкое событие». Не было выявлено повышения риска инсульта в исследованиях Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) и в Women`s Estrogen for Stroke Trial (WEST), в которых изучалась вторичная профилактика этого заболевания. Результаты еще одного РКИ Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM) не выявили повышения риска инсульта в течение одного года применения ЭПТ.

Эти наблюдения, в основном, касались ишемического инсульта, поскольку ни ЭТ, ни ЭПТ, по-видимому, не оказывает влияния на риск геморрагического инсульта. Однако вследствие небольшого числа женщин этого возраста, принимавших участие в WHI, доверительный интервал оказался столь широким, что это может свидетельствовать о недостаточной статистической мощности полученных результатов. В NHS среди женщин в возрасте от 50 до 59 лет, относительный риск (ОР) инсульта у женщин, принимающих ЭПТ на момент проведения исследования,

имел тенденцию к повышению (ОР=1.34 (95% ДИ, 0.84-2.13), а среди женщин на фоне ЭТ этот показатель статистически значимо повышался до 1.58 (95% ДИ, 1.06-2.37). Следует подчеркнуть, что в ходе NHS на фоне более низких доз (0.3 мг) конъюгированных эквинных эстрогенов (КЭЭ) не отмечено повышения риска инсульта, однако такие дозы препарата получала относительно небольшая группа женщин.

Не существует исследований, которые указывали бы на то, что ГТ эффективна для снижения риска рецидива инсульта у женщин с установленным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) или профилактики первого инсульта и может повысить этот риск у женщин, начавших ГТ в возрасте старше 60 лет. Хотя риск инсульта не увеличивался у женщин в возрасте от 50 до 59 лет при анализе данных обеих ветвей WHI (с использованием ЭТ и ЭПТ), ГТ не должна рекомендоваться с целью первичной или вторичной профилактики инсультов.

ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ

Данные, полученные как в ходе наблюдательных исследований, так и РКИ свидетельствуют о повышении риска венозной тромбоземболии (ВТЭ) при приеме пероральных форм ГТ. В WHI выявлено 18 дополнительных случаев ВТЭ на 10 000 женщин/лет на фоне ЭПТ и 7 дополнительных случаев ВТЭ на 10 000 женщин/лет на фоне ЭТ. Риск ВТЭ в ходе проведения РКИ возрастал в течение первых 1 — 2 лет после начала терапии и затем через какое-то время снижался. В WHI повышение риска ВТЭ на фоне приема ЭПТ и ЭТ, в абсолютных цифрах было более низким у женщин, начавших ГТ в возрасте моложе 60 лет по сравнению с теми, кто начал терапию после 60 лет. У женщин в возрасте 50 — 59 лет повышение риска ВТЭ выразилось в 7 дополнительных случаях на 10 000 женщин/лет при использовании ЭПТ и в 4 дополнительных случаях на 10 000 женщин/лет на фоне ЭТ. Все эти риски попадают в категорию «редкое событие». Исходный риск ВТЭ повышается в зависимости от величины ИМТ. У женщин с \geq ИМТ 30 этот показатель был почти в три раза выше.

Существует большое количество данных, что у пациенток с ВТЭ в анамнезе или носи-

тельниц мутации фактора V Лейдена риск ВТЭ исходно повышен. Получены ограниченные данные наблюдательных исследований, что на фоне трансдермальных форм ГТ риск ВТЭ ниже по сравнению с пероральными формами, но они не подтверждены в ходе сравнительных РКИ. По-видимому, при применении низкодозированной пероральной ЭТ риск ВТЭ ниже, чем на фоне более высоких доз, но пока не существует данных, полученных при проведении сравнительных РКИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЭФФЕКТАМ ГТ

В настоящее время ГТ не следует рекомендовать в качестве единственного средства для первичной профилактики ИБС у женщин любого возраста. Назначение ГТ впервые женщинам в возрасте от 50 до 59 лет и продолжительностью постменопаузы не более 10 лет для лечения типичных менопаузальных симптомов (например, вазомоторных или вагинальных) не повышает риск событий, связанных с ИБС. Получены данные о том, что назначение ГТ в ранней постменопаузе может снизить риск ИБС.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

С возрастом повышается риск инсулинонезависимого сахарного диабета (СД), так называемого СД 2 типа. Хотя ни один из препаратов для ГТ не одобрен регулирующими агентствами для лечения СД, результаты крупномасштабных РКИ выявили снижение новых случаев СД 2 типа при применении ГТ. Так, у женщин, получавших ЭПТ в ходе WHI, пересчитанная на год частота требуемого лечения СД составляла 0.61 % против 0.76 % у женщин, входивших в группу плацебо. Это соответствует сокращению на 21% (отношение шансов (ОШ)=0.79; 95 % ДИ, 0.67-0.93) пролеченных случаев СД или уменьшение на 15 случаев заболевания на 10 000 женщин/лет. Подобное сокращение риска СД было отмечено также в ходе HERS (ОШ= 0.65; 95 % ДИ, 0.48-0.89). В той части WHI, где использовалась ЭТ, отмечено 12%-ое сокращение (ОШ=0.88; 95 % ДИ, 0.77-1.01) случаев СД, что соответствует уменьшению на 14 случаев заболевания на 10 000 женщин/лет. В настоящий момент остается неясным, ка-

ковы основные механизмы этого положительно-го эффекта комбинированной ЭПТ — снижение центрального ожирения, уменьшение инсулинорезистентности или какие-либо другие причины. Мета-анализ данных свидетельствует о том, что применение ГТ способствует улучшению инсулинорезистентности у женщин в постменопаузе. Однако не существует достаточных доказательных данных, чтобы рекомендовать комбинированную ГТ в качестве единственного средства для профилактики СД у женщин в пери- или постменопаузе.

Необходим оптимальный контроль за уровнем глюкозы в плазме у женщин в постменопаузе, страдающих СД 2 типа. Есть данные о том, что требуются меньшие дозы препаратов для контроля гликемии у женщин с СД 2 типа, получающих ЭТ.

У женщин с СД 2 типа особое внимание следует уделять мерам по снижению риска ИБС. При наличии показаний для назначения ГТ необходимо особо внимательно отнестись к выбору препарата, дозы, режима и пути его введения. В таких случаях определенными преимуществами могут обладать трансдермальные средства по сравнению с пероральными препаратами, поскольку у женщин с СД нередко повышены уровни триглицеридов и тромботических факторов в сыворотке крови, а трансдермальные средства не влияют на содержание этих показателей. Кроме того, у некоторых женщин с гипертензией и без таковой, хотя и крайне редко (если это не связано с непереносимостью препарата), может отмечаться повышение уровня АД при приеме пероральных форм препаратов.

РАК МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Эстроген-прогестагенная терапия

Диагностика рака молочных желез увеличивается при использовании ЭПТ свыше 3-5 лет. В ходе WHI в абсолютных значениях это увеличение риска составило 8 случаев рака молочных желез на 10 000 женщин/лет, использовавших ЭПТ в течение 5 и более лет. Результаты проведенных к настоящему времени исследований не прояснили вопрос, отличается ли риск развития этого заболевания при использовании непрерывного или циклического режима использова-

ния прогестагена, хотя в наблюдательных испытаниях он мог быть несколько выше в случае непрерывного режима ГТ. Остается неясным также, существует ли эффект класса в отношении прогестagens или только использование специфического вещества оказывает влияние на риск рака молочных желез. Недавно полученные данные в ходе крупного наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что применение в течение 5 лет микронизированного прогестерона в составе ГТ не связано с повышением риска рака молочных желез, однако этим данным пока не стоит придавать повышенного внимания и требуется их подтверждение.

ЭПТ и, в меньшей степени, ЭТ повышают пролиферацию клеток молочных желез, масталгию и маммографическую плотность, что может затруднять интерпретацию маммограмм. Эволюционирующие к настоящему взгляды на эту проблему, хотя и не получившие пока убедительного подтверждения, говорят в пользу того, что повышение риска рака молочных желез на фоне ЭПТ может быть результатом промотирования роста уже существующего злокачественного новообразования, размеры которого слишком малы для клинической или визуализационной диагностики. Современные тенденции свидетельствуют о том, что риск рака молочных желез исчезает полностью в течение 3 лет после окончания приема ЭПТ.

В ходе WHI повышение риска рака молочных желез на фоне ЭПТ ограничивалось только теми женщинами, которые уже получали ее до вступления в данное испытание, и не отмечалось у тех из них, кто никогда ранее ее не применял. В целом 82% женщин в этой ветви исследования (средний возраст перед его началом составлял 63 года) не получали ранее гормональную терапию. Поскольку большинство женщин начинало ЭПТ в ранней постменопаузе, ре-анализ полученных данных выявил эффект «временного интервала» (промежуток времени между временем наступления менопаузы и началом ЭПТ) на риск рака молочных желез. У женщин, начавших терапию сразу после менопаузы отмечалось повышение риска рака молочных желез после 5 лет терапии, в то время как у тех, у кого этот временной интервал превышал 5 лет, не было отмечено

повышения риска заболевания. В проспективном когортном исследовании, выполненном во Франции (French E3N), исследовали потенциальную взаимосвязь между возникновением рака молочных желез в пре- и постменопаузе и также отметили более высокий риск рака молочных желез у женщин с более коротким временным интервалом между менопаузой и началом ЭПТ.

Эстрогенная терапия

У женщин, получавших ЭТ в ходе WHI, в среднем, в течение 7.1 лет не было выявлено увеличения риска рака молочных желез, более того, было обнаружено на 6 случаев инвазивного рака молочных желез меньше на 10 000 женщин/лет, хотя это снижение было статистически незначимым. Снижение риска выявлено во всех трех возрастных группах, принимавших участие в этом испытании, т.е. среди женщин, начавших прием ЭТ в возрасте 50-59, 60-69 и 70-79 лет. Однако риск заболевания статистически значимо снижался при проведении анализа данных, полученных после окончания исследования в ходе последующего наблюдения за тремя подгруппами участниц этой ветви WHI, при этом было обнаружено: меньшее число случаев локальных форм рака молочных желез по сравнению с теми, кто получал плацебо (ОР, 0.69; 95%ДИ, 0.51-0.95); сходное снижение риска для протоковых карцином (ОР, 0.71; 95%ДИ, 0.52-0.99); наиболее выраженное снижение риска выявлено спустя 6 месяцев после окончания ЭТ (ОР, 0.67; 95% ДИ, 0.47-0.97). В наблюдательных исследованиях было показано, что риск заболевания повышался только в тех случаях, когда ЭТ продолжалась свыше 10-15 лет,

ЖЕНЩИНЫ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Получены противоречивые данные о безопасности ЭПТ у женщин, выживших после рака молочных желез. Результаты наблюдательных исследований говорят о том, что ЭПТ безопасна у таких пациенток и даже может оказать профилактическое воздействие в отношении рецидива заболевания. Однако эти данные не убедительны, поскольку для участия в таких исследованиях могли отбираться участницы с низким риском рецидивов на фоне ЭТ. В ходе одновременно

проводившихся РКИ получены противоречивые результаты, в одном — отсутствие вреда, а во втором статистически значимое повышение риска в 2.4 раза новых случаев рака молочных желез. Это свидетельствует о том, что применение ЭТ у женщин, выживших после рака молочных желез, не является безопасным и может быть связано с повышением риска рецидивов.

РАК ЯИЧНИКОВ

Смертность при раке яичников, как правило, выше по сравнению с другими раками репродуктивной системы, поскольку он чаще выявляется на более поздних стадиях. В США уровень 1- и 5-летней выживаемости при этом заболевании составляет 79% и 53%, соответственно. Если рак яичников выявляется и лечится своевременно, 5-летний уровень выживания достигает 95%; однако только в 25% случаев заболевание выявляется на ранних стадиях и при локализованных его формах. В США рак яичников составляет 4% от всех злокачественных новообразований у женщин и занимает 5-е место по показателям смертности среди других раков в США и Канаде.

Опубликованные к настоящему времени данные, касающиеся взаимосвязи ГТ и риска рака яичников, противоречивы. Большинство эпидемиологических данных не выявило никакой корреляции, однако существуют данные о наличии такой взаимосвязи и о повышении риска рака яичников при использовании ГТ.

В наиболее крупном на данный момент РКИ — WHI у женщин в постменопаузе, получавших непрерывный режим ЭПТ в течение, в среднем, 5.6 лет, не было выявлено статистически значимого повышения риска рака яичников. Было выявлено 20 случаев рака яичников среди пользователей ЭПТ (n=8 506) и 12 случаев заболевания среди тех, кто получал плацебо (n=8 102), что означает 42 случая на 100 000 в год среди пользователей ГТ и 27 случаев на 100 000 в год в группе плацебо.

В некоторых исследованиях случай-контроль и когортных испытаниях обнаружено некоторое повышение риска рака яичников при использовании как ЭТ, так и ЭПТ. В популяционном исследовании, выполненном в Дании среди женщин в пери- и в постменопаузе, в течение, в среднем 8

лет наблюдения выявлено повышение риска заболевания у текущих пользователей, составившее 1.38 (95% ДИ, 1.26-1.51) для овариальных опухолей, однако в сроки от 2 до 4 лет после прекращения терапии риск снижался (0.98 (95% CI, 0.75-1.28)). Добавочный риск при приеме ГТ составил 0.6 женщин на 1 000 в течение 5 лет. В одном мета-анализе данных ежегодный риск на фоне ЭПТ выявил составил 1.11 раза (95% ДИ, 1.02-1.21) и 1.28 (95% ДИ, 1.18-1.40) на фоне ЭТ. У текущих пользователей ГТ в течение менее, чем 5 лет не выявляется статистически значимого повышения риска (OR, 1.04; 95% CI 0.91-1.20) по сравнению с женщинами, получавшими ГТ более 5 лет (OR, 1.47; 95% CI, 1.12-1.92), при этом риск был выше на фоне ЭТ по сравнению с ЭПТ. В любом случае взаимосвязь между раком яичников и применением ГТ свыше 5 лет, если таковая существует, попадает в категорию «редкое» или «очень редкое» событие. При назначении терапии женщинам с повышенным риском рака яичников (например, в случае повышенного семейного риска) в ходе консультирования следует обсудить существование этой редко выявляющейся взаимосвязи.

РАК ЛЕГКИХ

Ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований в США среди женщин и мужчин является рак легких; 87% от всех случаев смерти в результате этого заболевания происходит у курильщиков, у женщин ежегодно случаи смерти от рака легких в два раза превосходят показатели смерти от рака молочных желез.

В ходе последующего наблюдения за женщинами, получавшими ЭПТ в ходе WHI, в течение от 0 до 4 лет после окончания исследования отмечено статистически незначимое повышение частоты не-мелкоклеточного рака легких (отношение риска (OR), 1.23; 95% ДИ, 0.92-1.63; P = 0.16), в основном, у курящих на момент исследования или ранее куривших женщин в возрасте старше 60 лет. Поскольку при разработке дизайна WHI выявление рака легких не являлось целью и проведение рентгенографии органов грудной клетки не входило в протокол исследования, полученные данные можно считать предварительными и требующими дальнейшего изучения.

В целом при проведении анализа всех имеющихся данных, включая данные WHI, можно предположить, что назначение ЭПТ когда либо курившим женщинам старшего возраста может способствовать росту уже существующего рака легких. С другой стороны, данные, полученные в WHI и в ряде исследований случай-контроль и когортных испытаниях среди женщин более молодого возраста (< 60 лет) продемонстрировали защитный эффект этой терапии в отношении рака легких. Хотя получены противоречивые данные, касающиеся возможной взаимосвязи рака легких и ГТ, они еще раз напоминают о важности принятия профилактических мер или прекращения курения и, возможно, о необходимости более тщательного наблюдения за курильщицами старшего возраста, получающими ГТ в настоящий момент или принимавшими ее ранее.

НАСТРОЕНИЕ И ДЕПРЕССИЯ

В нескольких, хотя и не во всех исследованиях, проводившихся среди женщин среднего возраста в перименопаузе, не было обнаружено увеличения частоты депрессии, чем в предшествующий период у более молодых женщин. Однако менопаузальный переход и ранняя постменопауза — это периоды времени, предрасполагающие к появлению таких симптомов. В нескольких когортных проспективных исследованиях с участием женщин без предшествующей депрессии в анамнезе, выявлено увеличение риска развития этих проявлений различной тяжести в перименопаузе или ранней постменопаузе по сравнению с пременопаузой.

Что касается женщин в постменопаузе без депрессивных симптомов, существуют противоречивые результаты в отношении влияния ГТ на настроение. Результаты нескольких небольших краткосрочных испытаний показали, что ГТ улучшает настроение у женщин среднего возраста, в то время как в других работах этот эффект не был обнаружен.

Прогестагены в составе ЭПТ могут ухудшать настроение у некоторых женщин, чаще у тех из них, кто ранее страдал предменструальным синдромом, предменструальным дисфорическим расстройством или клинической депрессией.

Только в нескольких РКИ изучались эффекты ГТ у женщин среднего и более старшего возраста с диагностированной депрессией. В двух небольших РКИ выявлено антидепрессивное влияние краткосрочной ЭТ у женщин с депрессией в перименопаузе, однако в одном РКИ не удалось обнаружить такого эффекта ЭТ у женщин с депрессией и продолжительностью постменопаузы от 5 до 10 лет. Противоречивы данные о способности ЭТ усиливать антидепрессивный эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при комбинированном применении.

Следует заключить, что хотя ГТ может обладать положительным эффектом на настроение и поведение, она не является антидепрессантом и не должна рассматриваться в этом качестве. Не существует достаточного количества доказательных знаний, чтобы поддержать использование ГТ для лечения депрессии в этот период.

КОГНИТИВНОЕ СТАРЕНИЕ И ДЕМЕНЦИЯ

Когнитивная функция включает ряд ментальных процессов, с помощью которых знание приобретает и используется. С возрастом ухудшается способность выполнять некоторые, но не все когнитивные тесты. Деменция представляет собой прогрессивное и более выраженное, чем при нормальном старении, снижение когнитивной функции в результате нарушения функции или заболевания мозга. Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее частая причина деменции. Результаты когортных исследований с хорошим дизайном свидетельствуют о том, что естественная менопауза не оказывает значительного влияния на память и другие когнитивные функции.

Что касается женщин в постменопаузе старше 65 лет, данные нескольких крупных клинических исследований с хорошим дизайном показали, что назначение ГТ не улучшает память или другие когнитивные способности. Результаты исследования, выполненного среди женщин в возрасте от 65 до 79 лет в рамках WHI (Women`s Health Initiative Memory Study (WHIMS)), выявили повышение риска деменции при применении ГТ, составившее 12 случаев на 10 000 женщин/лет на фоне ЭТ и 23 случая на 10 000 женщин /лет при использовании ЭПТ.

В противоположность этим данным, в ряде наблюдательных исследований назначение ГТ снижало риск развития БА. В наблюдательных исследованиях ГТ чаще назначается более молодым женщинам в пери- и ранней постменопаузе по сравнению с участницами WHIMS. Можно полагать, это различие полученных результатов связано с тем, что существует «раннее окно», в рамках которого ГТ может оказать профилактическое воздействие в отношении БА. Пока нет доказательных клинических данных о долговременных эффектах ГТ, назначенной в пери- и ранней постменопаузе, в отношении когнитивной функции. Имеются ограниченные клинические данные, полученные у женщин с уже диагностированной БА и показавшие, что ЭТ не оказывает существенного эффекта на симптомы и прогрессирование этого заболевания.

Учитывая эти данные, ГТ не следует рекомендовать женщинам в любом возрасте с единственной целью первичной профилактики деменции или снижения познавательной функции. По-видимому, назначение этой терапии впервые женщинам старше 65 лет может способствовать повышению частоты деменции. ГТ не следует рекомендовать только с этой целью также женщинам более молодого возраста в постменопаузе с интактными яичниками, хотя результаты немногих клинических исследований служат аргументом в пользу ее назначения у женщин после билатеральной овариэктомии сразу после оперативного вмешательства.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ МЕНОПАУЗА/ ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

Женщины с ранней менопаузой (40 лет) или с преждевременной недостаточностью яичников по многим характеристикам отличаются от женщин со своевременной менопаузой (51.3 года). Преждевременная менопауза и преждевременная недостаточность яичников связаны со снижением риска рака молочных желез и при этом, с более ранним началом развития остеопороза, ИБС, болезни Паркинсона; билатеральная овариэктомия, произведенная в молодом возрасте, возможно, связана со снижением ког-

нитивной функции. Не существует достаточных данных о влиянии ГТ в этой популяции женщин. В большинстве наблюдательных работ отмечено повышение риска ИБС у женщин с ранней естественной и хирургической менопаузой, не получавших ГТ, а также о защитном влиянии ГТ. Полученные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что результаты исследований, выполненных у женщин среднего возраста нельзя экстраполировать на женщин с преждевременной менопаузой, начавших ГТ в более молодом возрасте. Потенциальные риски ГТ у молодых женщин ниже, а преимущества терапии выше по сравнению с женщинами, начавшими прием ГТ в среднем возрасте и, тем более, в поздней постменопаузе, хотя сравнительные работы пока не проводились.

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ

Результаты WHI совпадают с таковыми крупнейших наблюдательных исследований, и свидетельствуют о том, что назначение ГТ снижает общую смертность, если она начата в ранней постменопаузе. По данным WHI, как ЭТ, так и ЭПТ, начатые у женщин в возрасте моложе 60 лет статистически незначимо снижают общую смертность до 30%. Однако у женщин старше 60 лет не выявлено корреляции между назначением ГТ и показателем общей смертности.

ПРЕКРАЩЕНИЕ ТЕРАПИИ

Как показывают имеющиеся к настоящему времени данные, частота возобновления вазомоторных симптомов после прекращения лечения сходна в независимости от того, прерывается ли лечение внезапно или постепенно.

Не существует рекомендаций по вопросу, каким образом лучше прекращать терапию.

Данные о частоте рака молочных желез после прекращения ГТ противоречивы. Первоначальный анализ данных, полученных регистрационными службами National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), показал, что откорректированная по возрасту частота рака молочных желез в США сократилась в 2003 году по сравнению с 2002 годом (до 6.7%). Это снижение было достоверным только среди женщин \geq

50 лет и касалось, в основном, эстроген-рецептор-позитивных опухолей по сравнению с эстроген-рецептор-негативными опухолями. Было высказано предположение, что это снижение частоты рака молочных желез связано с прекращением терапии многими женщинами после приостановки той части WHI, в которой женщины получали ЭПТ. Согласно утверждению SEER необходима осторожность при сравнении данных, полученных до и после 2002 года вследствие изменения методологии наблюдения за населением, применяемой этими службами.

Появляется все больше данных, указывающих на то, что прекращение ГТ приводит к ожидаемым осложнениям, таким как повышение частоты переломов, включая переломы шейки бедра. В тех случаях, когда ГТ прекращена после нескольких лет применения, следует проводить динамическое наблюдение за минеральной плотностью кости и назначать костнопротективные препараты в случае необходимости. Следует проводить также лечение последствий урогенитальной атрофии.

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ — КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР

Индивидуальный профиль рисков — ключевой фактор при рассмотрении любого режима ЭТ или ЭПТ. Женщины должны быть информированы обо всех потенциальных рисках, но это не значит, что одинаковые польза и риски ГТ характерны для любого возраста и любой продолжительности терапии. Способность женщины принять те или иные риски ГТ во многом определяется индивидуальной ситуацией, особенно целями терапии, назначаемой для лечения уже существующих менопаузальных симптомов или снижения риска остеопоротических переломов, которые могут и не случиться. Кроме того, частота неблагоприятных исходов различных заболеваний повышается с возрастом и продолжительностью постменопаузы, соотношение польза/риск терапии ГТ является более приемлемым в случае кратковременной терапии для купирования вазомоторных симптомов у более молодых женщин. И наоборот, длительная ГТ, особен-

но начатая впервые у женщин более старшего возраста характеризуется менее приемлемым соотношением пользы/риска терапии. Женщины с преждевременной менопаузой, естественной или индуцированной, находятся в другой ситуации, включая повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, и часто страдают более тяжелыми симптомами по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила своевременно. Рекомендации должны различаться у женщин, впервые начавших прием ГТ, и у тех, кому за 60 лет и они ранее уже получали ГТ в течение нескольких лет.

Каждая женщина уникальна, имеет свой профиль рисков и свои предпочтения. Если пациентка хочет принимать ГТ, индивидуальный подбор терапии — ключевой фактор для достижения максимальной пользы для здоровья при минимальных рисках, с целью повышения качества жизни в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные к настоящему времени потенциальные абсолютные риски при применении ГТ — низки, особенно это касается рисков ЭТ, продемонстрированных в ходе WHI и свидетельствующих о высокой безопасности пероральных КЭЭ в дозе 0.625 мг в день. Риски ЭПТ в ходе WHI также невелики и, согласно критериям Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), относятся к категории «редкое событие» за исключением инсульта, частота которого несколько превышала этот порог. Для женщин моложе 50 лет с низким риском ИБС, инсульта, остеопороза, рака молочных желез и рака кишечника абсолютные риски ЭТ или ЭПТ ниже тех, что были продемонстрированы в ходе WHI, хотя относительный риск в различных возрастных группах мог быть сходным. Существуют доказательные данные, что каждый тип эстрогена и прогестагена, путь введения и время начала терапии характеризуются различными благоприятными или неблагоприятными эффектами. Проведение дальнейших сравнительных исследований для изучения этих вопросов остается крайне востребованным.

Депрессивное настроение во время периода менопаузального перехода и в ранней постменопаузе: результаты Seattle Midlife Women's Health Study

Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study

N.F. Woods, K. Smith-DiJulio,
D.B. Percival et al.
Menopause 2008;15:223-232

ЦЕЛЬ: В течение предшествующего десятилетия многие исследователи отметили подверженность женщин развитию симптомов депрессии в переходный период, что связали с колебанием уровня половых гормонов. Целью исследования явилось изучение характеристик депрессивного настроения в течение переходного периода с учетом возраста и отдельных факторов, определяющих его течение, а также оценка потенциального вклада различных предшествующих жизненных событий и нарушений, связанных с нестабильностью гормональных уровней.

ДИЗАЙН. Набор мультиэтнической когорты (n= 508) осуществлялся с 1990 по 1999 г.г., ежегодное наблюдение проводилось вплоть до 2005 г.: 302 женщины отвечали тем критериям, которые были заявлены при разработке дизайна данного исследования. В течение всего наблюдения ежегодно оценивались данные менструального календаря, а также депрессивной шкалы Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D). В подгруппе женщин ежегодно с 1997 по 2005 г.г. в порции утренней мочи исследовали содержание эстрогена глюкуронида, ФСГ, тестостерона и кортизола. У женщин с высоким показателем CES-D (≥ 16) проводилось сравнение с его величиной до начала переходного периода. Оценивались также факторы, способствующие повышению показателя CES-D, такие как возраст, курение, высокий индекса массы тела

(ИМТ), наличие приливов, а также другие важные события или нарушения в предшествующий период, которые могли повлиять на развитие депрессии (стрессы, послеродовая депрессия, предменструальный синдром, неблагоприятный семейный анамнез в отношении эндогенной депрессии), слабое здоровье, изменения семейного положения и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Возраст оказывал умеренное негативное воздействие на величину показателя CES-D, но менопаузальный переход сам по себе такого влияния не оказывал за исключением поздней его стадии (*от перевод.* характеризующейся резким снижением концентрации эстрогенов и задержками менструации от 3 до 11 месяцев), наступление которой статистически значимо коррелировало с депрессивным настроением. Выраженность приливов, значительные стрессовые события в предшествующей жизни, послеродовая депрессия, сексуальное насилие, высокий ИМТ и прием антидепрессантов коррелировали с развитием депрессивных симптомов на индивидуальной основе; анализ уровня гормональных показателей, возраста вступления в период менопаузального перехода и продолжительности поздней его стадии такой корреляции не выявили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Хотя женщины в поздней стадии менопаузального перехода подвержены развитию депрессивного настроения, большое значение имеет также кумулятивный эффект ряда неблагоприятных факторов в предшествующий период жизни, которые должны учитываться при разработке последующих исследований по изучению различных аспектов этиологии и лечения депрессии у женщин в переходный период.

Менопауза и тревожные расстройства: краткосрочные и долгосрочные эффекты

Menopause and anxiety: immediate and long-term effects

Редакционная статья
Menopause 2008;15:1033-1035
P.M. Maki

Согласно данным National Hospital Discharge Survey за 2000-2004 г.г., в США ежегодно производится примерно 600 000 гистерэктомий (например, 5.1 на 1000 женщин в 2004 г.). Частота двухсторонней овариэктомии снизилась с 55.1% в 2000 г. до 49,5% в 2004 г. и зависела от возраста проведения оперативного вмешательства (37% у женщин в возрасте от 15 до 44 лет по сравнению с 78% женщин в возрасте от 50 до 54 лет). В связи с этим, в последние годы значительно возрос интерес к изучению долгосрочных последствий для здоровья двухсторонней овариэктомии, особенно у молодых женщин. W.K. Rocca et al., входившие в число исследователей крупного исследования (Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging) выявили увеличение риска общей смертности у женщин, подвергшихся двухсторонней овариэктомии до возраста 45 лет (откорректированное отношение шансов (ОШ) = 1.67; 95% ДИ, 1.16-2.40), в то время, как при удалении одного яичника не было отмечено повышения этого показателя (Rocca WK et al. *Lancet Oncol* 2006;7(10): 821-828). При дальнейшем изучении этой же когорты женщин было обнаружено повышение когнитивных нарушений или болезни Альцгеймера (откорректированное ОШ= 1.46; 95% ДИ, 1.13-1.90), в независимости от того, было произведено одно- или двухстороннее удаление яичников, по сравнению с женщинами с естественной менопаузой, при этом назначение эстрогенной терапии снижало этот риск (Rocca WK et al. *Neurology* 2007;69(11):1974-1083). В третьем исследовании этих же авторов выявлено повышение риска болезни Паркинсона у женщин после

одно- или двухстороннего удаления яичников (откорректированное ОШ = 1.68; 95% ДИ, 1.06-2.67) (Rocca WK et al. *Neurology* 2008;70:200-209). В двух последних исследованиях прослеживался четкий линейный тренд повышения неврологических нарушений у молодых женщин, подвергшихся операциям на яичниках в долгосрочной перспективе. В данном номере журнала представлена интересная информация о росте депрессивных и тревожных расстройств у таких женщин (WK. Rocca et al. *Menopause* 2008;15:1050-1059).

Частота тревожных расстройств среди населения США составляет 26,6% и она выше у женщин среднего возраста (старше 45 лет) по сравнению с мужчинами. Результаты, полученные W.K. Rocca et al., свидетельствуют о том, что двухсторонняя овариэктомия может служить одним из факторов риска развития такого рода расстройств.

Полученные данные повышают интерес к изучению развития тревожных расстройств в случае естественной менопаузы, тем более, что, в отличие от депрессивных проявлений им уделяется меньше внимания, хотя показано, что примерно треть женщин испытывает такие симптомы в перименопаузе (Avis NE et al. *Soc Sci Med* 2001;52(3):345-356). В ходе крупного Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) выявлено превалирование тревожных расстройств (напряжение, раздражительность, нервозность и высокий уровень психологического дистресса) в независимости от наличия депрессии (Bromberger JT et al. *Am J Epidemiol* 2003;158(9):347-356). Результаты популяционного когортного исследования Penn Ovarian Study (n=703) показали четкую корреляцию между выраженными

тревожными расстройствами и стадией переходного периода, а именно, ранней стадией менопаузального перехода по сравнению с пременопаузой, особенно у женщин, имевших предменструальный синдром или депрессию в анамнезе (риск в 2 раза выше при обоих состояниях) и при высоком уровне стресса (повышение на 40%) (Freeman EW et al. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):127-136).

Тревожные проявления часто коррелируют с тяжестью и частотой приливов, поэтому ранее полагали, что именно наличие тяжелых вазомоторных проявлений способствует развитию повышенной тревоги. Однако в ходе динамического наблюдения за участницами вышеупомянутого исследования SWAN было показано, что возрастание показателя тревоги предшествовало появлению приливов, а не наоборот (Gold EB et al. *Am J Public Health* 2006;96(7):1226-1235). Таким образом, нельзя утверждать, что тревожные расстройства развиваются непосредственно в ответ на приливы. Наиболее четким предиктором развития приливов в этом исследовании наряду с переходом женщин в позднюю перименопаузу (откорректированное отношение риска (ОР)=6.64; 95% ДИ, 4.80-9.20), служил высокий показатель тревоги (откорректированное ОР= 3.10;95% ДИ, 2.33-4.12).

Возрастание частоты тревожных расстройств у женщин после двухсторонней овариэктомии, произведенной в молодом возрасте, поднимает вопрос о потенциальной благоприятной роли эстрогенной терапии. В представленном ниже исследовании (W.K. Rocca et al. *Menopause* 2008;15:1050-1059) проведение гормональной терапии не оказало влияния на частоту тревожных расстройств, однако в ряде более ранних работ и в выполненных недавно исследованиях (Baksy A et al. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91(1):58-62) проведение двухсторонней овариэктомии способствовало возрастанию риска этих симптомов, а эстрогенная терапия снижала этот риск. Еще меньше данных о влиянии образа жизни, например, физической активности на

риск развития этих нарушений. Выполненное недавно исследование с участием 401 женщины в возрасте от 35 до 47 лет, наблюдение за которыми продолжалось в течение 8 лет, продемонстрировало статистически значимое снижение субъективного стресса у женщин, характеризующихся высоким уровнем физической активности (Nelson DB et al. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(1):50-58).

В заключение, важно отметить необходимость тщательного обсуждения показаний к проведению «профилактической» двухсторонней овариэктомии в ходе проведения гистерэктомии, в свете полученных данных о высоком риске тревожных расстройств, особенно в случае проведения оперативного вмешательства в относительно молодом возрасте. Хотя известно, что эстрогенная терапия снижает тревожные проявления, развивающиеся сразу после проведенной операции, она, возможно не оказывает влияния на долгосрочные риски этих расстройств. Результаты популяционных исследований свидетельствуют о том, что тревожные расстройства связаны с приливами, сексуальной дисфункцией и низким уровнем физической активности. В большей мере, развитию этих нарушений подвержены женщины с предменструальным синдромом и депрессией в анамнезе, а также с высоким уровнем психосоциального стресса. В том случае, если эти расстройства продолжают в течение длительного времени и нарушают привычную жизнедеятельность необходимо направить пациентку к специалисту.

Национальный институт ментального здоровья (National Institute of Mental Health) предлагает пациенткам и врачам, интересующимся этими вопросами, информацию о тревожных нарушениях у женщин на своем веб-сайте: (<http://www.nimh.nih.gov/health/publications/anxiety-disorders/summary.shtml>).

Долгосрочные риски развития депрессивных и тревожных симптомов после ранней двухсторонней овариэктомии

Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy

W.K. Rocca, B.R. Grossardt,
Y.E. Geda et al.
Menopause 2008;15:1050-1059

ЦЕЛЬ. Ранее авторами было показано, что проведение двухсторонней овариэктомии у женщин в возрасте до 45 лет коррелирует с повышением смертности от различных причин, в том числе неврологических и психиатрических заболеваний, с повышением риска когнитивных расстройств и паркинсонизма. Целью данного исследования явилось изучение долгосрочных рисков развития депрессивных и тревожных расстройств после проведенной до возраста менопаузы двухсторонней овариэктомии.

ДИЗАЙН. Когортное исследование проведено с участием жительниц округа Olmsted County (n=666), подвергшихся двухсторонней овариэктомии до возраста менопаузы по причинам, не связанным с онкологическими заболеваниями с 1950 по 1987 г.г. Референтная группа женщин, проживающих в том же округе, с интактными яичниками (n=673) была подобрана по возрасту. Наблюдение за участницами исследования осуществлялось в течение, в среднем, 24 лет, наличие депрессивных или тревожных симптомов оценивалось с использованием специальных опросников во время визита к врачу или в ходе телефонной беседы с 2001 по 2006 г.г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У женщин, подвергшихся двухсторонней овариэктомии до возраста менопаузы, возростал риск диагностированной врачом депрессии (отношение шансов (ОШ)=1.54, 95% ДИ:1.04-2.26, откорректированное по возрасту, уровню образования и типу проведенного

интервью) и тревожных расстройств (откорректированное ОШ = 2.29, 95% ДИ:1.33-3.95) по сравнению с референтной группой женщин. Полученные результаты оставались статистически значимыми после исключения вышеуказанных расстройств, появившихся в первые 10 лет после произведенной операции. Корреляции были тем значимее, чем моложе был возраст, в котором произведена операция, и не зависела от показаний, по которым она проводилась. Представляется важным вопрос о возможном исходном наличии этих нарушений у участниц исследования. Действительно, 3,5% женщин имели тревожные расстройства в анамнезе по сравнению с 1,3% женщин референтной группы, но они были исключены из анализа. Авторы учитывали только случаи развития этих нарушений de novo. У женщин, получавших эстрогенную терапию до возраста 50 лет после произведенной в более молодом возрасте двухсторонней овариэктомии, повышение риска депрессивных расстройств не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведение двухсторонней овариэктомии до возраста менопаузы связано с повышением долгосрочных рисков развития депрессивных и тревожных расстройств. Пока остается неясным, повышается ли этот риск, в связи с эстрогенным дефицитом, его эндокринологическими последствиями для организма или какими либо генетическими эффектами. Полученные результаты свидетельствуют о важности тщательного обсуждения показаний для такого оперативного вмешательства у женщин в пременопаузе. В изучаемой когорте женщин операция проводилась с профилактической целью, а в 94% случаев — в ходе проведения гистерэктомии.

Временные взаимосвязи между приливами и депрессией в период менопаузального перехода

Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause

*E.W. Freeman, M.D. Sammel,
H. Lin
Menopause 2009;16:728-734*

ЦЕЛЬ. Около 70% женщин испытывают приливы во время переходного периода. Хотя их появление происходит на фоне изменения уровней ФСГ, ингибина В и эстрадиола, патофизиологические механизмы до конца не ясны. Полагают, что возникновение приливов связано с центральной норадренегической активацией, вызываемой резким падением уровня эстрогенов, в свою очередь, оказывающей модулирующее влияние на функционирование терморегуляционных центров. Частота депрессии также повышается в переходный период, однако продолжает обсуждаться вопрос, в какой мере ее появление связано с изменением уровней половых гормонов. Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между приливами и депрессивным настроением и корреляции этих симптомов с изменением уровней половых гормонов.

МЕТОДЫ. Популяционное когортное исследование, проводившееся в рамках Penn Ovarian Aging в течение 10 лет; исходно участницы ($n=170$), возраст которых составлял от 35 до 47 лет (средний возраст 41.9 ± 3.4 года), характеризовались регулярным менструальным циклом и не имели приливов, депрессии в анамнезе и на момент включения в исследование по данным депрессивной шкалы CES-D, а также каких либо других ментальных нарушений, оценивавшихся с помощью Prime-MD.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота приливов статистически значимо повышалась по сравнению с депрессией за 10-летний период наблюдения

($P < 0.001$). Жалобы на приливы предъявляли 67% женщин, 50% отметили депрессивные проявления, а 40% женщин констатировали сочетание этих симптомов за период наблюдения. Среди женщин, испытывавших комбинацию изучаемых симптомов, появление депрессивной симптоматики предшествовало развитию приливов (относительный риск (ОР) = $2.1; 95\%$ ДИ, $1.5-2.9$), в среднем, на 1.5 года. При проведении неоткорректированного анализа повышение уровня ФСГ коррелировало с появлением депрессивных симптомов ($P=0.05$). Повышение уровня ФСГ, снижение концентрации ингибина В и вариабельность содержания эстрадиола статистически значимо коррелировали с появлением приливов. Взаимосвязи приливов с изменением уровней ФСГ и ингибина В оставались статистически значимыми при проведении окончательного многовариантного анализа ($P < 0.001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Приливы и депрессивные симптомы появляются в ранней фазе менопаузального перехода у женщин, ранее не испытывавших таких симптомов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что колебание гормональных уровней являются важным фактором, обуславливающим развитие физических и психологических симптомов во время менопаузального перехода. У женщин, предъявлявших жалобы на оба симптома, депрессивные проявления, как правило, предшествовали развитию приливов. Это свидетельствует о том, что эндокринные изменения являются общим компонентом, но не единственным фактором, ответственным за развитие этих часто сочетающихся симптомов.

Депрессия связана с ухудшением объективных и субъективных показателей сна, но не с более частыми эпизодами пробуждения у женщин с вазомоторными симптомами

Depression is associated with worse objectively and subjectively measured sleep, but not more frequent awakenings, in women with vasomotor symptoms

H. Joffe, C.N. Soares,
R.C. Thurston et al.
Menopause 2009;16:671-679

ЦЕЛЬ. В течение менопаузального периода депрессия чаще развивается у женщин с приливами, по сравнению с теми, у кого вазомоторные проявления отсутствуют. Было высказано предположение о том, что ночные приливы приводят к частым пробуждениям, что, в свою очередь, нарушает ежедневное дневное функционирование и способствует развитию депрессии. Целью данного исследования явилось изучение объективных и субъективных характеристик качества сна, чтобы выяснить, являются ли они в большей мере нарушенными у женщин с депрессией по сравнению с теми, у которых этих проявления отсутствовали.

МЕТОДЫ. Объективные и субъективные показатели качества сна изучались у 52 женщин с сочетанием депрессии и приливов по сравнению с 51 участницей, которые предъявляли жалобы на приливы, но не имели депрессивных симптомов. С помощью линейных регрессионных моделей сравнивались результаты объективного измерения качества сна с помощью актиграфического метода исследования качества сна (*от перевод.* на запястье пациентки одевается небольшой прибор в виде ручных часов, позволяющий измерять в домашних условиях движения тела несколько раз в секунду и выдавать информацию о пробуждении в пределах 1-минутного интервала), а также субъективные ощущения

качества сна с использованием Pittsburgh Sleep Questionnaire Index.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Женщины с депрессией и приливами по сравнению с теми, у кого депрессии не было, проводили меньше времени в постели (на 64,8 мин; $P < 0.001$), общее время сна было ниже (на 47.7 мин; $P = 0.008$;) отмечался более длительный латентный период сна (на 13.8 мин; $P = 0.03$); ниже показатель эффективности сна (на 3.2%; $P = 0.09$). Однако, такие показатели, как количество пробуждений и продолжительность времени, проводимого после этого без сна, не различались. У женщин с депрессией субъективное качество сна было статистически значительно ниже (средний Pittsburgh Sleep Questionnaire Index составил 12.0 против 8.3; $P < 0.001$). Проведение корреляции с наличием приливов и важными демографическими показателями не повлияло на полученные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Субъективное качество сна и ряд объективных параметров, но не выраженность объективно подтвержденной с помощью актиграфии фрагментации сна (частые пробуждения и длительность перерывов сна), отличались в худшую сторону у женщин с депрессией по сравнению с женщинами с приливами, не испытывавшими депрессивных симптомов. Тип выявленных нарушений сна у пациенток с депрессией не подтверждает вторичный характер, вызванный частыми пробуждениями вследствие ночных приливов. Механизмы взаимосвязи депрессии и приливов более сложны, чем предполагали ранее согласно гипотезе «домино-эффекта».

Дополнительное влияние депрессивного настроения и вазомоторных симптомов на нарушение сна у женщин в постменопаузе

Additive effect of depressed mood and vasomotor symptoms on postmenopausal insomnia

*I. M. Zervas, I. Lambrinoudaki, A. C. Spyropoulou et al.
Menopause 2009;16:837-842*

ЦЕЛЬ. Проблемы со сном чаще отмечаются у женщин, чем у мужчин и, как правило, усиливаются с возрастом. Нарушение качества сна значительно влияет на дневную активность, концентрацию, работоспособность и резко снижает ощущение общего благополучия в целом. Частота инсомнии у женщин в постменопаузе в различных исследованиях варьирует в широких пределах: от 16% до 60%, по-видимому, одной из причин являются трудности с объективизацией этих нарушений. До сих пор при обсуждении этих вопросов доминировала гипотеза, так называемого «домино-эффекта» согласно которой ночные приливы снижают качество сна, в результате чего развиваются нарушения настроения. В качестве аргумента в пользу этой гипотезы приводится купирование всех трех симптомов при их сочетании на фоне гормональной терапии. Целью исследования явилось изучение роли вазомоторных симптомов и депрессии в отдельности в развитии бессонницы у женщин в постменопаузе.

МЕТОДЫ. Одномоментное исследование с участием 163 женщин (средний возраст 54.1±5.6 лет), не получавших гормональную терапию, обратившихся в менопаузальную клинику Университета в г. Афины, Греция. Климактерические симптомы оценивались с помощью Green's scale, а для выявления депрессии и нарушений сна применялись несколько общепринятых психометрических тестов: Zung Self-assessment Depression Scale (ZDS), Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) и Athens Insomnia Scale (AIS).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Среди участниц исследования нарушение сна выявлено в 31.4% случаев по данным шкалы AIS. У 42.1% женщин показатель ZDS превышал 50, что достоверно свидетельствовало о наличии клинически значимой депрессии. После проведения корректировки с возрастом, уровнем образования, наличием работы, семейным положением, числом детей, длительностью менопаузы и наличием соматических заболеваний шанс развития нарушений сна на фоне вазомоторных симптомов возрастал до 36% ($P = 0.001$). Однако и депрессивные проявления являлись четким дополнительным фактором, способствующим развитию инсомнии в независимости от наличия вазомоторных проявлений, что свидетельствует о том, что приливы не могут являться единственным объяснением развития психологического дистресса, приводящего к нарушению сна в постменопаузе. У женщин с инсомнией выявлены статистически значимо более высокие показатели ZDS (44.1±6.3 против 37.3±6.1; $P < 0.001$); в среднем, показатель SCL-90-R составил 1.3±0.6 у женщин с инсомнией против 0.8±0.6 у женщин, не имевших этих нарушений ($P < 0.001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Нарушение сна у женщин в постменопаузе, обратившихся за врачебной помощью в менопаузальную клинику, коррелировало как с вазомоторными симптомами, так и с депрессивными проявлениями. Наличие депрессивных симптомов служило четким фактором риска нарушения сна в независимости от наличия приливов, что свидетельствует о необходимости выявления этих нарушений для подбора адекватной терапии инсомнии у женщин в постменопаузе. Механизмы взаимосвязи между бессонницей, депрессией и вазомоторными симптомами до конца не изучены и, по-видимому, являются более сложными, чем предполагалось ранее.

Бремя инсомнии: дефиниция и связь с менопаузальным переходом

Insomnia burden: definition and link to the menopausal transition

J.L.F. Shaver

Menopause 2010;17:12-15

Нарушения сна среди взрослого населения в США и в других развитых странах выявляются примерно в 30% случаев (NIH state-of-the-science conference statement of manifestation and management of chronic insomnia in adults. NIH Consensus State Sci Statements 2005;22:1-30). Женщины чаще, чем мужчины, предъявляют жалобы на проблемы со сном и эти нарушения, как правило, усугубляются в среднем возрасте. Инсомния представляет собой одновременно симптом и субъективное клиническое состояние. Изучение нарушений сна затруднено вследствие отсутствия надежных объективных критериев качества сна и частого несоответствия субъективных жалоб и объективных показателей. Существует несколько типов инсомнии: острая (эпизодическая или ситуационная), хроническая (постоянная), связанная с наличием физиологических индикаторов нарушения характеристик сна (психофизиологическая или объективная инсомния) или не связанная с таковыми (парадоксальная, субъективная инсомния). Клинические проявления инсомнии включают: ощущение недостаточной продолжительности сна; трудности в момент засыпания; более короткую по сравнению с желаемой длительность сна; отсутствие чувства «свежести» после сна.

Инсомния оказывает значительное влияние на многие жизненные проявления, включая ментальное и физическое функционирование (снижение рабочей продуктивности, дорожные инциденты и др.), изменение настроения и появление различных клинических симптомов, а также существенно снижает качество жизни, связанное со здоровьем, данного лица и вносит существенный вклад в повышение «бремени болезни» (от перевод. показатель, характеризующий расхождение между статусом здоровья конкретного лица и «идеальной» ситуацией, когда индивидум доживает до глубокой старости без тяжелых заболеваний и инвалидности), что имеет важные социально-экономические последствия.

Хотя в период менопаузального перехода женщины часто жалуются на плохой сон или его ухудшение, достоверная корреляция между нарушением сна и приливами, как полагают, связанными с пробуждением, сомнительна, если не проводилась объективное сочетанное измерение приливов и характеристик сна. В ряде работ выявлена взаимосвязь между менопаузальным статусом и субъективной оценкой качества сна, но не с показателями объективного полисомнографического (ПСГ) исследования. Так R.R. Freedman ранее не обнаружил у женщин с приливами и без таковых, не предъявляющих жалоб на нарушения сна, различий в характеристиках сна по данным ПСГ исследования, а позднее установил, что приливы могут явиться предиктором нарушений субъективного качества сна но не его объективных ПСГ характеристик (Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 2007;14:826-829). Предикторами нарушения сна по данным ПСГ исследования, в большей мере, являлись, сонные апноэ, «синдром беспокойных ног» (restless leg syndrome) и изменения ЭЭГ-характеристик. Сложность при исследовании взаимовлияния приливов и нарушений сна представляет также то, что субъективно женщина ощущает меньше половины объективно регистрируемых приливов, а ночью это число еще ниже. И, наоборот, около половины субъективных приливов по своим физиологическим характеристикам не соответствуют объективным критериям прилива. У женщин среднего возраста, не имеющих приливов, эстрогенная терапия снижает число ночных пробуждений, что свидетельствует о том, что она оказывает прямое влияние на механизмы сна, а не опосредованное через снижение приливов.

Таким образом, можно сделать заключение, что в течение менопаузального перехода такие ключевые признаки, как вазомоторные симптомы, не связаны непосредственно с развитием инсомнии, а возможно только усиливают уже имеющиеся нарушения механизмов сна. Инсомния может явиться симптомом, связанным со стрессовыми влияниями, характерными для этого периода. Вазомоторные симптомы могут нарушать сон, просто увеличивая частоту пробуждений. В контексте менопаузы инсомния требует дальнейшего изучения для разработки эффективных методов диагностики и терапии.

Эндогенные и экзогенные эстрогены, когнитивная функция и деменция у женщин в постменопаузе: данные эпидемиологических и клинических исследований

Endogenous and Exogenous Estrogen, Cognitive Function, and Dementia in Postmenopausal Women: Evidence from Epidemiologic Studies and Clinical Trials

*E. Barrett-Connor, G.A. Laughlin
Semin Reprod
Med. 2009;27(3):275-282*

РЕФЕРАТ

Опубликовано более 200 научных статей о благоприятных эффектах эстрогенов на структуру и функцию головного мозга, как в культуре клеток, так и на моделях животных, включая приматов. Получены многочисленные данные о молекулярно-биологической основе нейропротективного влияния эстрогенов. Однако большинство исследований, в которых осуществлялись попытки провести взаимосвязь между уровнем эндогенных гормонов у женщин и снижением когнитивной функции/развитием деменции не увенчались успехом. Эти отрицательные результаты могут отражать недостаточность однократного определения уровня эстрогенов или низкую чувствительность такого метода при изучении когнитивной функции. Более половины всех эпидемиологических исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии гормональной терапии в качестве профилактики снижения когнитивной функции. В наиболее крупном Cache County Study (Zandi PP et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's Disease in older women. JAMA 2002; 288: 2123-2129) изучали влияние заместительной гормональной терапии на частоту болезни Альцгеймера (БА) в течение трех лет среди 1 889 женщин старшего возраста. В ходе наблюдения было выявлено 88 новых случаев деменции по типу

болезни Альцгеймера (диагноз подтвержден в 84% случаев). Снижение риска развития БА в целом составило (отношение шансов (ОШ) = 0.59; 95% ДИ 0.36-0.96), было более выраженным у женщин, принимавших ЗГТ ранее не менее 10 лет (ОШ= 0.17; 95% ДИ 0.01-0.80). В том случае, если терапия была начата у женщин более старшего возраста (средний возраст 70.9 лет) и длительность приема терапии составляла от 3 до 10 лет риск БА повышался (ОШ = 2.12; 95% ДИ 0.83-4.71).

Однако в ходе большинства клинических исследований не было обнаружено положительного лечебного влияния, а в некоторых работах выявлен даже отрицательный эффект. В 2008 г. Cochrane Collaboration опубликовала мета-анализ рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалось потенциальное влияние ЗГТ у женщин в постменопаузе на когнитивную функцию (Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD003122). Средняя продолжительность исследований составила от 4 до 5 лет (n=10 114). Авторы заключили, что в ходе проведения анализа не получено достаточных достоверных данных о влиянии гормональной терапии, как монотерапии эстрогенами, так и комбинированной терапии, в отношении когнитивной функции. Отсутствовали статистически значимые отличия при изучении специфических

типов терапии (например, трансдермальных форм против пероральных, стандартных доз против более низких доз) или характеристик пациенток (например, возраст 60 лет против более старшего возраста, продолжительность постменопаузы ≥ 10 лет, хирургическая менопауза против естественной, наличие или отсутствие менопаузальных симптомов и др.).

ВРЕМЕННАЯ ГИПОТЕЗА

Многие противоречия между результатами большинства клинических исследований могут быть связаны с тем, что в них приняло участие женщины старшего возраста, в связи с чем, не было оснований рассчитывать на положительный результат. Если женщина уже имеет предеменцию (предстадию болезни Альцгеймера), субклинические инсульты или их сочетание, что является обычной ситуацией, назначение эстрогенов будет запоздалым и даже вредным, в связи с потенциальным усилением тромбогенного потенциала или атеротромбоза (нестабильность уже существующей атеросклеротической бляшки). С другой стороны, назначение терапии в ранней постменопаузе также может не привести к скорому положительному эффекту, поскольку когнитивная функция в этот момент у большинства женщин еще не нарушена в достаточной мере. Ясно, что не следует ожидать, чтобы эстрогенная терапия улучшила «ненарушенную» когнитивную функцию. Последняя ситуация может послужить объяснением практически нулевого результата, полученного в ходе наблюдательного одномоментного Melbourne Women's Midlife Health Project, включавшего 326 женщин в возрасте от 52 до 63 лет, у которых проводили когнитивный тест, заключающийся в отложенном по времени воспроизведении 10 слов трижды за визит. Память участниц практически не зависела от менопаузального статуса, длительности постменопаузы, получения эстрогенной терапии в настоящий момент или ранее или длительности гормональной терапии и не коррелировала с уровнем эндогенных эстрогенов (Henderson VW,

Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003; 60: 1369-1371). В исследовании, выполненном в Швеции (Herlitz A, Thilers P, Habib R. Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause* 2007; 14: 425-431) с участием 129 женщин в пременопаузе, 58 женщин в перименопаузе и 55 женщин в постменопаузе, которым были предложены 15 когнитивных функциональных тестов, также не было выявлено корреляции между когнитивной функцией и менопаузальным статусом или уровнем эндогенных эстрогенов. С другой стороны, у женщин, рандомизированно получавших в ранней постменопаузе эстрогены или плацебо в одном из четырех 2-3 летних исследований, а затем через 5, 10 или 15 лет повторно прошедших исследование когнитивной функции, выявлено снижение риска когнитивных нарушений (относительный риск (ОР), 0.36; 95% ДИ, 0.15-0.90) по сравнению с участницами, получавшими плацебо (Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005; 12: 12-17). Эти результаты свидетельствуют в пользу утверждения, что применение даже краткосрочной эстрогенной терапии в ранней постменопаузе может оказать протективное влияние в отношении когнитивной функции в дальнейшем.

1. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные, полученные в наблюдательных и клинических исследованиях являются противоречивыми и недостаточно убедительными для назначения этой терапии в ранней или поздней постменопаузе только с целью сохранения когнитивной функции или профилактики деменции. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Жалобы на снижение памяти и выполнение когнитивных тестов в течение переходного периода

Memory complaints and memory performance in the menopausal transition

*M. Weber, M. Mapstone
Menopause 2009;16(4):694-700*

ЦЕЛЬ. Многие женщины предъявляют жалобы на снижение памяти и трудности с концентрацией в перименопаузе, однако взаимосвязи между субъективным ощущением нарушения памяти и объективными показателями при выполнении специального тестирования не уделялось должного внимания. Целью исследования явилось изучение возможной корреляции между наличием жалоб на снижение памяти у женщин в перименопаузе и результатами выполнения объективных нейропсихологических тестов. Второй целью явилось выяснение существования потенциальной взаимосвязи между предполагаемым дефицитом памяти и другими факторами, такими как уровень гормонов, настроение и качество сна.

МЕТОДЫ. В исследовании приняли участие 24 женщины в перименопаузе, которые заполнили специальные опросники, позволяющие выяснить настроение, наличие тревожных симптомов, менопаузальных проявлений, отдельные характеристики памяти согласно субъективной оценке и состояния здоровья в целом. Участницы прошли также всеобъемлющее тестирование когнитивной функции, включающее оценку функции внимания, рабочую и вербальную память, беглость речи, пространственно-зрительную память и состояние моторной функции. В день проведения тестирования исследовался также уровень ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Не было выявлено корреляции между жалобами на снижение памяти и выполнением тестов на сохранение в памяти ранее полученной информации. Однако была выявлена четкая корреляция между мнестическими жалобами и успешностью выполнения

тестов на кодирование информации (*от перевод.* запоминание новой информации связано с нейрофизиологическим процессом консолидации, заключающимся в закреплении кода информации о каком либо событии или факте), а также с повышением депрессивных симптомов. С помощью регрессионного анализа полученных данных было установлено, что наиболее частым предиктором появления жалоб на снижение памяти были депрессивные проявления, в то время как характер выполнения тестов на кодирование информации зависел, помимо наличия депрессивных симптомов, также от уровня эстрогенов. После проведения корректировки с депрессивными симптомами и нарушением сна, женщины с наиболее выраженными жалобами на снижение памяти хуже других выполняли тесты на кодирование информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты этого небольшого исследования показали, что субъективное снижение памяти, которое часто отмечают женщины в перименопаузе, может отражать нарушение мнестических процессов, связанных с расстройствами внимания, в частности кодирования информации, а не истинное нарушение памяти — способность к сохранению информации. Результаты исследования убедительно продемонстрировали сложную взаимосвязь между настроением, памятью и уровнем гормонов, которые могут лежать в основе появления таких жалоб. Возможно, для некоторых женщин снижение уровня эстрогенов в перименопаузе служит триггерным фактором для развития каскада нейрофизиологических изменений, приводящих к нарушениям настроения и некоторых аспектов когнитивной функции. Необходимы более крупные динамические исследования мнестической функции в течение всего менопаузального перехода, которые позволили бы точнее ответить на поставленные вопросы.

Объективно регистрируемые приливы отрицательно коррелируют с результатами тестов на состояние вербальной памяти у женщин среднего возраста

Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women

*P.M. Maki, L.L. Drogos,
L.H. Rubin et al.
Menopause 2008;15(5)848-856*

ЦЕЛЬ. Примерно 75% женщин жалуются на приливы в течение перименопаузы, при этом в 15% случаев они оказывают значительное негативное влияние на привычную жизнь и ее качество, способствуя нарушению сна, эмоций и настроения, а также появлению жалоб на снижение памяти. Целью исследования явилось подтверждение гипотезы, согласно которой наличие приливов оказывает специфическое влияние на вербальную память с помощью изучения возможной взаимосвязи между объективно регистрируемыми приливами и выполнением когнитивных тестов у женщин со средними и тяжелыми приливами.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. Наблюдательное исследование с участием 29 женщин среднего возраста (средний возраст — 53 года) с умеренными и тяжелыми приливами, в ходе которого с помощью специального прибора объективно регистрировали приливы в течение суток, оценивали характер субъективных приливов с использованием специального опросника и ведения ежедневного дневника, а также проводили тестирование состояния вербальной памяти, заключающееся в воспроизведении через определенный промежуток времени слов, имен, парных словосочетаний, параграфов и текстов, и других когнитивных функций с применением стандартизированных нейropsychологических тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Среднее число объективно регистрируемых приливов составило 19.5 в день (разброс от 6 до 35), включая 15.3 дневных (разброс от 6 до 35) и 4.2 ночных (разброс от 0 до 9) приливов. Средняя чувствительность (субъективное ощущение объективно регистрируемого прилива) составила 60%. Регрессионный анализ полученных данных позволил определить, что наиболее значимыми предикторами нарушения выполнения тестов на вербальную память явились число объективно регистрируемых приливов, продолжительность ночного сна и исходный словарный запас. Вербальная беглость зависела от числа объективно зарегистрированных дневных приливов. Наличие приливов не коррелировало с успешностью выполнения других когнитивных тестов (на внимание, рабочую память, визуальную память), хотя нарушение сна способствовало ухудшению некоторых изучаемых параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Женщины с выраженными приливами субъективно не ощущают примерно 43% объективно регистрируемых приливов. Выполнение тестов на вербальную память статистически значимо коррелирует с числом объективно регистрируемых приливов, а не с числом субъективно ощущаемых женщинами приливов. Эти данные свидетельствуют о том, что определенные физиологические факторы, участвующие в механизмах реализации приливов, а не состояние психологического дискомфорта, сопровождающее субъективно ощущаемые женщинами приливы, служат предикторами снижения функции вербальной памяти. Таким образом, лечение, направленное на купирование приливов окажет положительное влияние и на механизмы вербальной памяти.

ПОЗИЦИЯ EMAS

Ведение женщин с эпилепсией в менопаузе

Managing the menopause in women with epilepsy

*C.T. Erel, M. Brincat,
M. Gambacciani, I. Lambrinoudaki,
M.H. Moen et al.
Maturitas, 66 (3), p.327-328, 2010*

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Эпилепсия является одной из важных проблем, связанных со здоровьем населения, клинически заболевание характеризуется повторяющимися приступами от кратковременного отключения внимания до судорог.

ЦЕЛЬ. Целью создания данного документа явилась разработка рекомендаций по ведению женщин с эпилепсией в постменопаузе на основе имеющихся ограниченных доказательных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обзор литературных данных и консенсус, основанный на мнении ведущих экспертов по этому вопросу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У женщин с эпилепсией, в зависимости от частоты приступов, менопауза может наступать на 3-5 лет раньше, однако данные по этому вопросу ограничены. Данные о влиянии пери- и постменопаузы на течение заболевания противоречивы: в некоторых исследованиях выявлено учащение приступов, а в других — нет. Что касается гормональной терапии (ГТ), выявлено повышение частоты приступов при использовании комбинации конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата, однако отсутствуют доказательные данные в отношении других режимов терапии. Следует проводить тщательное наблюдение за женщинами с эпилепсией, начавшими получать ГТ, поскольку им может потребоваться изменение дозы получаемых противоэпилептических препаратов. Поскольку эти препараты влияют на обмен кальция и витамина D в организме, следует рассматривать необходимость использования этих веществ в виде добавок. Препараты на основе трав не следует назначать таким пациенткам, поскольку их эф-

фективность не доказана и может развиваться лекарственное взаимодействие с противоэпилептическими препаратами.

1. ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия — хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся повторяющимися приступами различной тяжести: от кратковременных эпизодов отключения внимания и судорожного подергивания мышц до продолжительных судорог. Эпилепсия — важная социально-медицинская проблема, поскольку выявляется примерно у 50 млн. лиц во всем мире [1]. Распространенность эпилепсии повышается с возрастом [2,3]: от 90 случаев на 100 000 лиц в возрасте 65-70 лет до 150 на 100 000 лиц в возрасте старше 80 лет. Причинами впервые выявленных приступов эпилепсии в старших возрастных группах являются сердечно-сосудистые заболевания, деменция, обусловленная не сосудистыми причинами, и опухоли. Для лечения эпилепсии с целью купирования и профилактики приступов используются различные группы противоэпилептических препаратов (антиконвульсантов). Большинство антиконвульсантов взаимодействуют с изоферментом 3A4 цитохрома P450 (карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, фентоин и топирамат), в то время как, другие средства не обладают такими свойствами (ламотриджин) [4]. В связи с этим, некоторые противоэпилептические средства могут ускорять метаболизм гормональных препаратов в печени и снижать концентрацию в сыворотке биоактивных форм половых стероидов.

Эндогенные и экзогенные половые стероиды оказывают влияние на частоту приступов и течение эпилепсии у женщин [4-6], при этом эстрогены можно отнести к активным проконвульсантам, а прогестагены, наоборот, к антиконвульсантам. По-видимому, благоприятные эффекты последних вызваны влиянием метаболита прогестерона -аллопрегненолона. Частота приступов эпилепсии у женщин может меняться в течение менструального цикла и с наступле-

нием менопаузы [5,6]. Тем не менее, данные о влиянии пери- и постменопаузы на течение эпилепсии ограничены и противоречивы [7—11]. В одних работах выявлено повышение частоты приступов, а в других — нет. Есть данные, что у женщин с эпилепсией менопауза наступает на 3—5 лет раньше, но они не достаточны [12,13].

2. ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Наиболее частой причиной смерти женщин являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их распространенность повышается с возрастом. У женщин с эпилепсией риск ССЗ может быть выше, поскольку некоторые антиконвульсанты, например, производные вальпроевой кислоты оказывают негативное воздействие на липидный профиль [14]. Другой причиной для беспокойства у пациенток с эпилепсией является повышение риска падений и переломов, поскольку у них снижается минеральная плотность кости на фоне приема антиконвульсантов [15,16]. Подсчитано, что прием противоэпилептических препаратов повышает риск переломов шейки бедра в 2 раза [17].

Результаты исследования случай-контроль, которое проводилось с использованием General Practice Research Database (Великобритания), показали, что риск переломов возрастал параллельно кумулятивной длительности приема антиконвульсантов ($p <$ для тенденции 0.001), наиболее мощная корреляция отмечалась при длительности приема в течение 12 лет: откорректированный относительный риск (ОР) составил 4.15 (95% ДИ 2.71—6.34), при этом величина риска была выше у женщин по сравнению с мужчинами. Не выявлено различий в отношении состояния костной ткани и переломов при приеме средств, не оказывающих влияния на систему цитохрома P450 в печени [18]. Противоэпилептические препараты могут воздействовать на здоровье кости посредством множества механизмов [19—21]. Например, средства, оказывающие модулирующее влияние на ферменты цитохрома P450 в печени повышают метаболизм витамина D, что способствует снижению абсорбции кальция в кишечнике и поступления его в костную ткань.

Сексуальная дисфункция, часто развивающаяся в постменопаузе, усиливается на фоне приема антиконвульсантов, возможно, только тех, что оказывают модулирующее влияние на систему цитохрома P450 в печени [22].

3. ГОРМОНОТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Показаниями для назначения гормональной терапии (ГТ) служит лечение менопаузальных симптомов, защита минеральной плотности кости и профилактика переломов. Поскольку течение эпилепсии зависит от уровня половых стероидов, максимальное внимание следует уделять режиму ГТ, хотя данные, имеющиеся по этому вопросу к настоящему времени не достаточны [23—24]. Заслуживают внимание результаты рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования, которое проводилось у женщин в постменопаузе длительностью до 10 лет, получавших стабильную дозу антиконвульсантов. После трех месяцев наблюдения была отобрана 21 пациентка, соответствовавшая критериям включения в исследование. Возраст участниц колебался от 45 до 62 лет (в среднем, 53 года), количество используемых антиконвульсантов составило от 1 до 3 препаратов (в среднем, один препарат). Пациентки начали рандомизированно получать плацебо или Премпро (0.625 мг конъюгированных эквинных эстрогенов (КЭЭ) + 2.5 мг медроксипрогестерона ацетата (МПА) ежедневно или двойную дозу КЭЭ/МПА в течение 3 месяцев. У пяти из семи пациенток (71%), получавших увеличенную дозу КЭЭ/МПА отмечено ухудшение состояния (учащение приступов) по сравнению с четырьмя из восьми женщин (50%) на фоне более низкой дозы (1 таблетки Премпро) и по сравнению с одной из шести участниц (17%), принимавших плацебо ($p=0.05$). Повышение частоты тяжелых приступов отмечено на фоне двойной дозы КЭЭ/МПА ($p=0.008$), как и более легких приступов ($p=0.05$). Авторы заключили, что прием КЭЭ/МПА коррелирует с дозо-зависимым повышением частоты приступов у женщин в постменопаузе с эпилепсией. Однако на фоне КЭЭ/МПА две пациентки снизили дозу ламотриджина на 20—30%. Отсутствуют данные, полученные у женщин с эпилепсией на фоне приема других эстрогенов и прогестагенов, при использовании трансдермальных или вагинальных форм препаратов. До конца не ясно, нуждаются ли женщины с эпилепсией в зависимости от применяемого типа антиконвульсанта (вступающего или не вступающего во взаимодействие с ферментами системы цитохрома P450 в печени) в более высоких дозах эстрогенов или в использовании трансдермального пути введения. Необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований с целью

более тщательного наблюдения за состоянием начавших ГТ пациенток для выяснения необходимости изменения дозы антиконвульсантов на фоне гормональной терапии.

4. ПРИМЕНЕНИЕ НЕ СОДЕРЖАЩИХ ЭСТРОГЕНОВ ПРЕПАРАТОВ

Негормональные препараты применяются для лечения вазомоторных симптомов и проявлений урогенитальной атрофии. Перед назначением таких веществ следует тщательно рассмотреть вопрос о возможных лекарственных взаимодействиях с антиконвульсантами. К негормональным препаратам для лечения менопаузальных симптомов относят клонидин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, габапентин, влагалищные увлажнители [24]. Хотя бисфосфонаты сохраняют минеральную плотность кости не существует достаточных данных об их долговременной безопасности у женщин с эпилепсией [25-26]. Поскольку антиконвульсанты оказывают негативное влияние на метаболизм кальция и витамина D, следует рассматривать возможность их применения у пациенток с эпилепсией. Необходимо избегать применения препаратов, произведенных на основе трав, поскольку эффективность их не ясна и может наблюдаться лекарственное взаимодействие с принимаемыми антиконвульсантами [27].

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Женщины с эпилепсией требуют специального отношения.
- Менопауза может оказывать влияние на течение эпилепсии, но данные по этому вопросу противоречивы.
- Эпилепсия может способствовать более раннему наступлению менопаузы.
- ГТ может оказывать влияние на приступы эпилепсии, но данные крайне ограничены.
- Следует осуществлять динамическое наблюдение за женщинами, начавшими прием ГТ, поскольку может потребоваться коррекция дозы антиконвульсантов.
- При ведении пациенток следует рассматривать необходимость назначения препаратов кальция и витамина D.
- Следует избегать назначения препаратов на основе трав, поскольку их эффективность неопределенна и существует вероятность межлекарственного взаимодействия с антиконвульсантами.

ССЫЛКИ

- [1] World Health Organisation <http://www.who.int/topics/epilepsy/en/> accessed 25 February; 2010.
- [2] Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol.* 2009;8(November (11)):1019-1030.
- [3] Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet.* 1998;352:1970-1973.
- [4] Luef G. Female issues in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15:78-82.
- [5] Cramer JA, Gordon J, Schachter S, Devinsky O. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause. *Epilepsy Behav.* 2007;11:160-178.
- [6] Frye CA. Hormonal influences on seizures: basic neurobiology. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:27-77.
- [7] Rosciszewska D. Menopause in women and its effects on epilepsy. *Neurol Neurochir Pol.* 1978;12:315-319.
- [8] Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia.* 1999;40:205-210.
- [9] Roste LS, Tauboll E, Svalheim S, Gjerstad L. Does menopause affect the epilepsy?. *Seizure.* 2008;17(March (2)):172-175.
- [10] Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia.* 1999; 40:1402-1407.
- [11] McAuley JW, Koshy SJ, Moore JL, Peebles CT, Reeves AL. Characterization and health risk assessment of postmenopausal women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2000;1:353-355.
- [12] Roste LS, Tauboll E, Svalheim S, Gjerstad L. Does menopause affect the epilepsy?. *Seizure.* 2008;17:172-175.
- [13] Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser WA. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology.* 2003;61:451-455.
- [14] Klein P, Serje A, Pezzulo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42:1584-1589.
- [15] Luef G, Rauchenzauner M. Epilepsy and hormones: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15:73-77.
- [16] Harden CL. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology.* 2003;61(6 Suppl. 2):S16-S22.
- [17] Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk—a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2005;112:277-286.
- [18] Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995;332:767-773.
- [19] Sovereign PC, Webb DJ, Petri H, Weil J, Van Staa TP, Egberts T. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based prospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia.* 2005;46:304-310.
- [20] Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med.* 2004;71(Suppl. 2):S42-S48.
- [21] Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology.* 2005;65:1358-1363.
- [22] Farhat G, Yamout B, Mikati A, Demirjian S, Sawaya R, Fuleihan GE. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology.* 2002;58:1348-1353.
- [23] Pennel PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurol Clin.* 2009;27:941-965.
- [24] Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia.* 2006;47:1447-1451.
- [25] Shen W, Stearns V. Treatment strategies for hot flashes. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:1133-1144.
- [26] Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav.* 2004;5(February (Suppl. 2)):S41-S47.
- [27] Compston JE. Bisphosphonates and atypical femoral fractures: a time for reflection. *Maturitas.* 2010;65:3-4.
- [28] Herbal medicines for menopausal symptoms. *DTB.* 2009;47:2-6.

Эстрогены — новый подход к терапии шизофрении?

Oestrogen — a new treatment approach for schizophrenia?

*J. Kulkarni
Med J Austr 2009;190(4):37-8*

Одной из наиболее интересных гипотез при обсуждении вопросов о возможных причинах развития шизофрении и потенциальных, новых методах терапии является гипотеза о защитном влиянии эстрогенов. Обычно рассматриваются два аспекта этой гипотезы: 1. у женщин эстрогены оказывают «защитное» влияние в отношении развития тяжелой формы шизофрении в молодом возрасте; 2. снижение уровня эстрогенов в постменопаузе у чувствительных женщин способствует рецидиву заболевания или первичному проявлению поздней формы шизофрении. Аргументом в поддержку гипотезы о защитном влиянии эстрогенов служат результаты эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований, выполненных на животных, в которых изучалось влияние эстрогенов на ключевые нейротрансмиттеры, участвующие в механизмах развития психотических симптомов. Результаты рандомизированных клинических исследований убедительно свидетельствуют о том, что использование эстрадиола снижает частоту и выраженность симптомов шизофрении.

Данные о половых различиях шизофрении появились еще в начале прошлого века, когда в 1910 г. Краерелін впервые описал более позднее проявление шизофрении у женщин по сравнению с мужчинами. С тех пор это наблюдение было подтверждено во многих эпидемиологических исследованиях. Обзор более 50 исследований также свидетельствует о различии времени проявления первого эпизода заболевания у мужчин и женщин. Результаты популяционного исследования 232 эпизодов первичных случаев шизофрении свидетельствуют о том, что у мужчин отмечается резкий всплеск частоты заболевания между 15 и 25 годами (Hafner H. Gender differences in schizophrenia. In: Bergemann N, Riecher-Rüssler A, editors. Estrogen effects in psychiatric disorders. Vienna:Springer-Verlag,

2005: 53-94). Для женщин не характерно резкое повышение частоты заболевания, чаще оно возникает между 15 и 30 годами, у них нередко отмечается второй небольшой пик между 45 и 50 годами. Эти данные подтверждены в крупных популяционных национальных исследованиях, в которых проводилась регистрация отдельных заболеваний, например, в Danish Case Register (Loffler W, Hafner H, Fatkenheuer B, et al. Validation of Danish case register for schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1994; 90: 196-203).

Впервые M.V. Seeman и M. Lang (Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. Schizophr Bull 1990; 16: 185-195) обратили внимание, что женщинам в перименопаузе требуются более высокие дозы антипсихотических средств для лечения шизофрении, чем в предшествующий период, что связали со снижением «защитного» или «антипсихотического» влияния эстрогенов. Ранее было показано, что у женщин с шизофренией в течение менструального цикла психические симптомы ухудшаются в период более низкого содержания эстрадиола в крови.

В многочисленных исследованиях, выполненных на животных, был продемонстрирован нейропротективный эффект эстрогенов. Допамин и серотонин — ключевые нейротрансмиттеры, вовлеченные в патогенез основных симптомов шизофрении и психопротективное влияние эстрогенов связано именно с центральным их воздействием на допаминэргические и серотонинэргические системы. Полагают, что протективные антипсихотические свойства эстрогенов определяются как более медленными, классическими внутриклеточными «геномными» эффектами, так и быстрым прямым негеномным воздействием.

Принимая во внимание благоприятные результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований, авторами данной статьи была проведена серия клинических работ у женщин с шизофренией. В открытом пилотном

исследовании было выявлено достоверно более быстрое купирование острых психических симптомов и субъективное ощущение улучшения общего состояния здоровья у женщин, получавших 2 мг эстрадиола валерата перорально, по сравнению с пациентками с тем же заболеванием, сравнимых по возрасту, не получавших эстрадиол ($P < 0.05$). Далее авторы провели двойное-слепое плацебо-контролируемое 28-дневное исследование, целью которого был поиск оптимальной дозы эстрадиола у женщин с шизофренией, в ходе которого, все участницы получали традиционный нейролептик, но при этом дополнительно 12 из них — 50 мкг трансдермального эстрадиола, 12 женщин — 100 мкг трансдермального эстрадиола и 12 женщин — плацебо (Kulkarni J, de Castella A, Riedel A, et al. Estrogen — a potential new treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 48: 137-144). У всех участниц диагноз «шизофрения» был поставлен в соответствии с критериями Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4-го пересмотра (DSM-IV). Наилучшие результаты согласно специальной рейтинговой шкалы Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS), был получен в группе женщин, получавших наряду со специфической терапией 100 мкг трансдермального эстрадиола ($P < 0.01$). В продолжение этой работы было проведено еще одно двойное-слепое плацебо-контролируемое 28-дневное исследование с участием 102 пациенток с шизофренией, диагностированной согласно критериям DSM-IV, при этом 56 участниц получали 100 мкг трансдермального эстрадиола в виде пластыря, а 46 женщин — идентичный пластырь-плацебо (Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald P, et al. Estrogen in severe mental illness. A potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 955-960). Всем пациенткам было назначено также антипсихотическое средство в соответствии со стандартным протоколом исследования. Психопатологические проявления исследовались с помощью вышеуказанной рейтинговой системы PANSS. Измерялись уровни эстрадиола, прогестерона, ЛГ, ФСГ. Проводились также несколько когнитивных тестов. Женщины, получавшие 100 мкг трансдермального эстрадиола, демонстрировали достоверно лучшие показатели купирования симптомов шизофрении, когнитивных

тестов и выздоровления в целом по сравнению с пациентками, получавшими только стандартную антипсихотическую терапию ($P < 0.01$). В настоящий момент авторы провели еще одно исследование ADEPT (Definitive Estrogen Patch Trial), по изучению оптимальной дозы эстрадиола с участием 180 женщин с шизофренией репродуктивного возраста в трех группах: 100 мкг трансдермального эстрадиола, 200 мкг трансдермального эстрадиола и пластырь-плацебо. Исследование проводилось в течение 8 недель с более жестким контролем проводимого антипсихотического лечения и когнитивного тестирования. Полученные в ходе вышеприведенных исследований результаты четко свидетельствуют в пользу гипотезы о протективном влиянии эстрогенов у пациенток с шизофренией. Авторы обнаружили, что назначение эстрадиола в виде трансдермальных форм коррелирует со статистически значимым снижением психотической симптоматики у женщин с шизофренией, подтвержденной на основании критериев DSM-IV, по сравнению с женщинами, получавшими только стандартную терапию нейролептиками ($P < 0.01$). Влияние 100 мкг трансдермального эстрадиола непосредственно на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему (согласно изменению уровня ЛГ) свидетельствует о том, что эта доза и путь введения оказывает антипсихотическое влияние через центральные допаминергические и серотонинергические системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование эстрогенов в качестве потенциального медикаментозного средства для лечения шизофрении у женщин открывает новые возможности для предупреждения и лечения острых случаев заболевания. Необходимо проведение крупных исследований для определения оптимальной дозы и продолжительности терапии у женщин с шизофренией и ее безопасности в отношении известных побочных эффектов, а также для решения вопроса о возможности ее использования в качестве монотерапии, а не в комбинации с антипсихотическими препаратами. Существует необходимость в разработке новых подходов к терапии шизофрении для достижения длительной ремиссии и значительного улучшения качества жизни этих пациенток.

Прерывание латентного ингибирования, вызванного овариэктомией, может подвергнуться обратному развитию под влиянием 17β-эстрадиола и клозапина, а также на фоне комбинации галоперидола с 17β-эстрадиолом, но не на фоне монотерапии галоперидолом

Disruption of latent inhibition induced by ovariectomy can be reversed by estradiol and clozapine as well as by co-administration of haloperidol with estradiol but not by haloperidol alone

*Michal Arad & Ina Weiner
Psychopharmacology (2009)
206:731–740*

ВВЕДЕНИЕ. Результаты эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют о том, что благоприятное течение заболевания и успех терапии антипсихотическими средствами у женщин с шизофренией коррелирует с достаточным уровнем эстрогенов, в то время как подверженность обострению и рецидивам и снижение чувствительности к терапии взаимосвязаны с низким их содержанием. Согласно эстрогенной гипотезе, эти гормоны обладают нейропротективным эффектом у женщин, склонных к развитию симптомов этого заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящего исследования явилось изучение следующего вопроса, способствует ли низкий уровень эстрогенов после овариэктомии, произведенной у самок крыс, прерыванию латентного ингибирования и может ли произойти нормализация этого состояния на фоне эстрогенной заместительной терапии и/или антипсихотиков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Латентное ингибирование (ЛИ) — это феномен, определяемый у многих видов животных и характеризующий избирательное внимание, проявляющееся замедлением реагирования на воздействие стимулов, которые предлагались неоднократно в предшествующий данному испытанию период времени без всяких последствий и обычно измеряемое как индекс способности игнорировать стимулы, оказавшиеся незначи-

мыми в прошлом. Потеря ЛИ у крыс происходит при введении психомиметического средства амфетамина, усиливающего выделение дофамина, признана подходящей моделью шизофрении. Эффективность амфетамина в отношении прерывания ЛИ доказана и на людях, сходные процессы развиваются в острой фазе шизофрении. ЛИ, т.е. способность противостоять воздействию незначимых в прошлом стимулов прерывается у пациентов с острой шизофренией и в эксперименте на крысах; и у лиц, принимающих амфетамин - препарат, вызывающий состояние психоза. Прерывание ЛИ является обратимым состоянием и происходит, например, при приеме типичных и атипичных антипсихотических препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Было показано, что овариэктомия способствует прерыванию ЛИ, но этот процесс подвергается обратному развитию при использовании 17β-эстрадиола (150 мкг/кг) и атипичного антипсихотика клозапина (5 мг/кг), но не типичного антипсихотического средства галоперидола (0.1, 0.2, 0.3 мг/кг). Галоперидол был эффективным только при использовании в комбинации с 17β-эстрадиолом (150 мкг/кг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты данного исследования впервые продемонстрировали, что низкие уровни гормонов после овариэктомии способствуют пропсихотическому поведению самок крыс, резистентное, по меньшей мере, к типичным антипсихотическим средствам. Это состояние напоминает состояние, наблюдаемое у женщин с шизофренией в периоды дефицита половых гормонов, например, в постменопаузе.

Характеристики клеток назального эпителия у женщин с естественной менопаузой, получающих гормональную терапию, включающую 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона: проспективное исследование

Characteristics of nasal epithelial cells in naturally postmenopausal women receiving hormone therapy with 1 mg 17 β -estradiol and 2 mg drospirenone: a prospective study

*S. Caruso, A. Serra, C. Grillo et al.
Menopause 2008;15:963-966*

ЦЕЛЬ. Эстрогенный дефицит оказывает влияние на различные органы и системы и может проявляться самыми разнообразными симптомами. В предыдущих исследованиях было показано, что наряду со слизистой оболочкой влагаллица назальный респираторный эпителий является мишенью для эстрогенов. Цитологические характеристики эпителиальных клеток этих органов свидетельствовали о сходных трофических изменениях при проведении ГТ. При этом на фоне монотерапии эстрогенами и циклического режима ГТ у женщин с естественной и хирургической менопаузой было выявлено лучшие трофические характеристики назального эпителия по сравнению с непрерывным комбинированным режимом терапии. Целью данного исследования явилось изучение влияния дроспиренона (ДРСП), обладающего антиминералокортикоидной активностью, на назальный респираторный эпителий у женщин в постменопаузе, получающих гормональную терапию (ГТ).

ДИЗАЙН. Тридцать пять женщин с естественной менопаузой участвовали в проспективном исследовании. Участницы получали комбинированную ГТ в непрерывном режиме, включающую 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона. Оценивались цитологические изменения респираторного эпителия в среднем и внутреннем отделах носовой раковины с использованием таких показателей как индекс созревания (ИЗ) и кариопикнотический индекс (КПИ), измеренных перед началом и в течение шестого цикла ГТ. Показатель ИЗ зависит от величины КПИ и процен-

та парабазальных клеток, при этом определение обоих параметров позволяет количественно и качественно оценить стимулирующее влияние эстрогенов на назальный эпителий. Атрофический эпителий характеризуется снижением КПИ менее 10%, наличием в мазке более 20% парабазальных клеток, величиной ИЗ менее 40% и соотношением количества поверхностных клеток к промежуточным < 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Индекс созревания клеток назального эпителия, окрашенных гематоксилин-эозином, свидетельствовал об улучшении его трофического состояния у женщин, получавших терапию 17 β -эстрадиолом/дроспиреноном, по сравнению с исходным уровнем ($P < 0,001$). В мазках, полученных на фоне ГТ, преобладали поверхностные и промежуточные клетки, а индекс соотношения числа поверхностных клеток к промежуточным клеткам превысил 2. Содержание парабазальных клеток составило менее 20%. Величина КПИ свидетельствовала о дегенеративных изменениях поверхностных и промежуточных клеток, отражающих достаточную эстрогенную насыщенность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование подтвердило тот факт, что назальный респираторный эпителий является мишенью для половых стероидов. Дроспиренон воздействует на назальный эпителий подобно другим прогестагенам, однако он оказался более эффективным по сравнению с другими прогестагенами, изучавшимися ранее, поскольку способствовал повышению ИЗ назального эпителия даже в составе непрерывного комбинированного режима ГТ. Возможно, это связано с его специфической антиминералокортикоидной активностью, противодействующей задержке воды и развитию отека.

Проспективное изучение результатов ольфактометрического и риноманометрического исследований у женщин в постменопаузе на фоне ГТ, включающей 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона

Prospective study evaluating olfactometric and rhinomanometric outcomes in postmenopausal women on 1 mg 17 β -estradiol and 2 mg drospirenone HT

*S. Caruso, A. Serra, C. Grillo et al.
Menopause 2008;15:967-972*

ЦЕЛЬ. В назальном респираторном эпителии обнаружены рецепторы к эстрогенам, обладающие трофическим влиянием на эту структуру. Целью данного исследования явилось изучение влияния дроспиренона на обонятельную чувствительность у женщин в постменопаузе, получающих гормональную терапию (ГТ).

ДИЗАЙН. В проспективном исследовании приняли участие 47 женщин с естественной менопаузой. Пациентки получали комбинированную ГТ, включающую 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона (ДРСП) в непрерывном режиме. Оценивалась величина резистентности к воздушному потоку и порог обоняния запахов различной интенсивности с использованием риноманометрического (от перевод. риноманометрия позволяет определить наличие и степень обструкции носовых ходов, а также соотношение давления и скорости в них воздушного потока) и ольфактометрического методов, соответственно, перед началом исследования, а также в течение 3-го и 6-го циклов ГТ. Чтобы минимизировать вероятность запоминания запахов, каждое последующее ольфактометрическое тестирование участниц проводилось с 3-месячным интервалом. При предъявлении различных дозировок отдельных субстанций, обладающих запахом, использовался слепой метод и каждая субстанция применялась только один раз в течение каждого тестирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Риноманометрические показатели были лучшими на фоне терапии 17 β -эстрадиолом/ДРСП по сравнению с исходными данными ($P < 0,001$). Определение порога восприятия запахов с помощью ольфактометрического метода выявило повышение обонятельной чувствительности как в течение 3-го ($P < 0,05$), так и 6-го циклов терапии 17 β -эстрадиолом/дроспиреноном ($P < 0,001$) по сравнению с исходными показателями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования свидетельствуют о том, что назальная резистентность к воздушному потоку и порог восприятия запахов зависят от уровня половых гормонов. Под влиянием эстрогенов порог обоняния может снизиться непрямым путем благодаря увеличению интраназального воздушного потока или вследствие непосредственного улучшения нейрональной пластичности и укорочения времени проведения нейрональных импульсов в процессе восприятия запахов. Было выявлено снижение отека клеток назального эпителия за счет уменьшения количества межклеточной жидкости, что могло улучшить взаимодействие между субстанциями, обладающими запахами, и специфическими рецепторами. Тем не менее, механизмы влияния ДРСП на слизистую носа до конца не ясны. Они могут явиться следствием диуретического эффекта, благодаря антиминералокортикоидной активности ДРСП, прямого вазоактивного влияния на кровеносную сеть слизистой и/или непрямого воздействия стероидов на вазоактивные вещества в эпителии слизистой носа.

Применение золедроновой кислоты с целью профилактики потери костной ткани у постменопаузальных женщин с остеопенией

Рандомизированное контролируемое исследование

Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass

Michael McClung, Paul Miller, Chris Recknor, Peter Mesenbrink, Christina Bucci-Rechtweg, and Claude-Laurent Benhamou, Obstetrics & gynecology vol. 114, no. 5, november 2009

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить эффективность золедроновой кислоты в профилактике потери костной ткани у постменопаузальных женщин с остеопенией

МЕТОДЫ: в этом 2-х летнем рандомизированном, многоцентровом, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании постменопаузальные женщины с остеопенией были разделены на 3 группы: группа ежегодного внутривенного введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг, группа внутривенного введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг один раз в 2 года и группа плацебо. Первичной конечной точкой исследования было процентное изменение минеральной плотности костной ткани (МПК) позвонков к 24 месяцу терапии по сравнению с исходным уровнем.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Оба режима введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг: ежегодно и один раз в два года показали значи-

тельное увеличение МПК позвонков к 24 месяцу терапии по сравнению с плацебо (5.18% и 4.42% в сравнении с -1.32% соответственно, $p < 0.001$ для обоих режимов введения). Также оба режима введения продемонстрировали значительное увеличение МПК позвонков к 12 месяцу терапии по сравнению с плацебо и МПК бедренной кости, шейки бедра и трохантера к 12 и 24 месяцу терапии ($p < 0.001$ для обоих режимов введения)

Оба режима введения показали значительное снижение маркеров костного метаболизма по сравнению с плацебо ($p < 0.001$ для обоих режимов введения), хотя ежегодное введение золедроновой кислоты в дозе 5 мг в течение 2-го года терапии продемонстрировало большее снижение маркеров костного метаболизма по сравнению с введением один раз в 2 года. Общая частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была одинакова во всех группах.

ВЫВОДЫ: Оба режима введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг в течение 2 лет терапии предотвращают потерю костной ткани и хорошо переносятся у постменопаузальных женщин с остеопенией