

*Попов А.А., Изможерова Н.В., Обоскалова Т.А., Фоминых М.И., Тагильцева Н.В., Санникова О.Ю., Гаврилова Е.И., Сафьяник Е.А., Козулина Е.В.*

## **Оценка влияния коморбидной патологии на эффективность и продолжительность гормональной терапии женщин с климактерическим синдромом**

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Екатеринбург

*Popov A.A., Izmozherova N.V., Oboskalova T.A., Fominykh M.I., Tagiltseva N.V., Sannikova O.Y., Gavrilova E.I., Safianik E.A., Kozulina E.V.*

### **Assessment of comorbidity influence on efficacy and longevity of hormonal therapy in symptomatic climacteric women**

#### **Резюме**

В ретроспективном когортном исследовании 578 женщин, когда-либо принимавших гормональную терапию (ГТ) низкими дозами эстрогенов и прогестинов по поводу климактерического синдрома (КС), оценивалось влияние коморбидной патологии на продолжительность, переносимость и эффективность ГТ. Из участниц исследования 303 продолжали ГТ (медиана продолжительности ГТ – 12 циклов), прекратили приём 275 женщин: ГТ была эффективной у 130 человек, неэффективной – у 115 женщин, нежелательные явления развились в 23 случаях. Вероятность неудачи ГТ в купировании проявлений КС значимо возрастала при наличии артериальной гипертензии, ИБС, хронической сердечной недостаточности, ожирения, остеопороза, некомпенсированного гипотиреоза, желчно-каменной болезни, расстройств депрессивного спектра, а также при хирургической менопаузе.

**Ключевые слова:** климактерий, заместительная гормональная терапия, коморбидность, исход лечения

#### **Summary**

Comorbidity influence on efficacy and longevity of hormonal therapy (HT) in 578 symptomatic climacteric women was studied in a retrospective cohort study. By the assessment date 303 women were receiving HT, while 275 persons had interrupted their treatment. In 130 cases HT was finished due to stable symptoms control, in 115 women HT appeared to be ineffective, and there were 23 cases of unfavorable events. HT was significantly more likely ineffective in patients with comorbid arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, obesity, osteoporosis, hypothyroidism, gall stones, depressive disorders and surgical menopause.

**Key words:** climacteric, hormone replacement therapy, comorbidity, treatment outcome

#### **Введение**

Первой линией терапии тяжелого климактерического синдрома (КС) является гормональная терапия низкими дозами женских половых гормонов (ГТ) [1, 2]. Однако продолжительность ГТ может существенно различаться. Прекращение ГТ может определяться исчезновением клинических проявлений КС, что расценивается как успех терапии [3]. С другой стороны, прерывание ГТ может происходить в связи с объективными причинами, например, развитием нежелательных явлений (НЯ) или осложнений [4]. Кроме того, достаточно часто женщины самостоятельно прекращают ГТ, не соблюдая рекомендации врача [3, 4, 5, 6].

*Целью* настоящей работы явилась оценка продолжительности и непосредственных результатов ГТ у женщин с тяжёлыми и средней тяжести проявлениями КС в реальной клинической практике крупного города России.

#### **Материалы и методы**

В ретроспективное когортное исследование включены 578 человек, когда-либо принимавших ГТ по поводу умеренных и тяжелых проявлений КС, из числа наблюдавшихся гинекологом-эндокринологом и терапевтом на специализированном приёме по проблемам менопаузы. Сбор анамнеза проводили с помощью специально разработанных для целей исследования структурированных вопросников. Учитывали наличие сопутствующей соматической патологии: артериальной гипертензии (АГ), ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), остеоартроза (ОА), остеопороза (ОП), желчно-каменной болезни, гипотиреоза, а также депрессивных расстройств. Проводили кольпоцитологическое обследование, ультразвуковое сканирование органов малого таза и брюшной полости, маммографию, оценку липидного спектра, обмена глюкозы, коагулограммы [1, 2].

Таблица 1. Сравнительная характеристика женщин, получающих и прекративших ГТ (медианы, 25%,75%)

Группа	Число женщин	Возраст начала ГТ	Длительность постменопаузы, лет	Длительность ГТ (циклов)
Получают ГТ	303	51 (49 – 53)	3 (0 – 4)	12 (6 – 27)
Прекратили ГТ	275	54 (51 – 58)	5 (2 – 6)	18 (6 – 24)
Значимость различий (P)	-	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 2. Сравнительная характеристика женщин с различной эффективностью ГТ (медианы, 25%,75%)

Результат ГТ	Число женщин	Возраст начала ГТ, лет	Длительность постменопаузы, лет	Длительность ГТ (циклов)
Эффект достигнут	130	53 (49 – 56)	3 (0-4)	13 (3 – 31)
Эффект не достигнут	115	55 (51 – 57)	5 (2 – 6)	18 (6 – 37)
Значимость различий (P)	-	0,28	0,49	0,24

Оценивали динамику Модифицированного Менопаузального индекса (ММИ), развитие нежелательных явлений и противопоказаний к продолжению ГТ [1]. Регистрировали проводимую ГТ и причины её прекращения. Назначение и отмену ГТ осуществляли врачи гинекологи-эндокринологи. Письменное согласие на проведение ГТ женщины давали после индивидуальной консультации и цикла интерактивных образовательных семинаров для пациенток «Здоровье женщины после 40». Согласно рекомендациям, ежегодно повторяли приведённые выше обследования и повторно оценивали индивидуальный баланс рисков и преимуществ ГТ [1, 2].

Математическая обработка проводилась с помощью статистических пакетов «Статистика 5,0» и «EpiCalc 2000, v.1.02». Результаты приведены в виде медианы, 25% и 75%, для сравнения групп использованы непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса. Для оценки вероятности событий рассчитывали отношения шансов (ОШ).

Исследование одобрено этическим комитетом МУЗ Центральной городской клинической больницы №6 г. Екатеринбурга.

## Результаты и обсуждение

Возраст пациенток к началу приёма ГТ был от 29 до 66 лет (медиана 51,0 год, 25% и 75%: 49 -54 года), 287 из них в это время находились в менопаузе, 291 – в постменопаузе (в том числе 204 случая хирургической менопаузы). Возраст операции – от 19 до 56 лет (медиана 46 лет). В постменопаузе женщины прожили от 0 до 25 лет (медиана – 3 года). Помимо выраженных проявлений типичного КС, они имели широкий спектр сопутствующей патологии.

Все участницы исследования продолжали принимать ГТ к концу третьего цикла, медиана суммарной продолжительности ГТ составила 12 (25%-75% 6-27) циклов, однако через 6 циклов от начала исследования, наблюдалось уменьшение доли приверженных ГТ.

К моменту анализа когорты 303 пациентки продолжали ГТ, продолжительность приёма половых гормонов у них составила от 0,5 до 89 циклов (см. табл. 1). Прекратили приём гормональных препаратов 275 женщин, длительность ГТ в этой группе составила от 3 до 60 циклов. Прервали ГТ вследствие неэффективности 115 женщин

(19,9% от общего числа обследованных и 41,9% от числа прекративших). Женщины, у которых ГТ оказалась не эффективной, по возрасту, продолжительности постменопаузы и длительности ГТ не отличались от тех, кто получил положительный эффект (см. табл.2). НЯ на фоне ГТ отмечены у 23 человек (4% от общего числа обследованных и 8,4% от числа прекративших ГТ): 3 случая тромбоза поверхностных вен, 3 случая маточных кровотечений, у 17 женщин ГТ была прекращена из-за развития гиперплазии эндометрия (см. диаграмму 1). В обследованной группе зарегистрирован один случай развития рака молочной железы у пациентки, которая получала ГТ более 10 лет по поводу тяжёлого синдрома постовариэктомии.

В 2 случаях ГТ была отменена участковыми терапевтами, в 3 – маммологами, хотя при дальнейшем обследовании, противопоказаний к продолжению ГТ выявлено не было. Учитывая деонтологические аспекты, в этих ситуациях подбирались альтернативная терапия: антидепрессанты, растительные и гомеопатические препараты, а также более тщательная коррекция сопутствующей патологии внутренних органов.

При оценке влияния коморбидности на непосредственные результаты ГТ оказалось, что вероятность неудачи ГТ в лечении КС статистически значимо возрастала при наличии патологии, коморбидной собственно КС, а именно: АГ, ИБС, ХСН, ожирения, ОП, некомпенсированного гипотиреоза, желчно-каменной болезни, расстройств депрессивного спектра, а также при хирургической менопаузе (см. табл. 3).

Пациентки, у которых ГТ была прекращена в связи с развитием гиперплазии эндометрия, как правило, имели множественную и сочетанную патологию внутренних органов. Все 17 человек этой группы имели избыточную массу тела, в том числе у 4 диагностировано ожирение



Диаграмма. Структура причин прекращения ГТ

Таблица 3. Вероятность недостаточной эффективности ГТ климактерического синдрома при коморбидной патологии

Фактор риска	Частота в группах (число случаев, %)		Отношение шансов (95% ДИ)
	ГТ эффективна (130 чел.)	ГТ неэффективна (115 чел.)	
АГ	80 (61,5%)	93 (80,9%)	2,64 (1,47 – 4,73)
ИБС	13 (10%)	32 (27,8%)	3,46 (1,71 – 7,01)
ХСН	30 (23,1%)	66 (57,4%)	12,12 (6,13 – 23,97)
Нарушения обмена углеводов	14 (10,8%)	18 (15,7%)	1,57 (0,73 – 3,25)
Ожирение	3 (2,3%)	37 (32,2%)	18,0 (5,38 – 60,25)
Остеоартроз	22 (16,9%)	23 (16,5%)	1,23 (0,64 – 2,35)
ОП и остеопения	84 (64,6%)	90 (78,3%)	1,97 (1,11 – 4,89)
ОП с переломами	55 (42,3%)	39 (33,9%)	0,66 (0,39 – 1,10)
Желчно-каменная болезнь	22 (16,9%)	35 (30,4%)	2,15 (1,17 – 3,94)
Депрессия	28 (21,5%)	85 (73,9%)	10,32 (5,72 – 18,62)
Хирургическая менопауза	18 (13,8%)	32 (27,8%)	2,24 (1,28 – 4,62)
Гипотиреоз	14 (10,8%)	41 (35,7%)	4,59 (2,34 – 9,00)

(индекс массы тела превышал 30 кг/см<sup>2</sup>), у 8 выявлена АГ, в том числе у четверых последняя развилась во время проведения ГТ. Также в этой группе выявлено 4 случая нарушения углеводного обмена, 4 случая депрессии, у 3 женщин не было коррекции дефицита тиреоидных гормонов (см. табл. 3).

Необходимо отметить, что женщины, прекратившие ГТ были на 3 года старше, по сравнению с продолжавшими её. Кроме того, к моменту прекращения продолжительность ГТ у них была значимо больше, т.е., в реальной практике наблюдается широкий разброс индивидуальной длительности ГТ, но в большинстве случаев, ГТ не продолжается более 5 лет и полностью соответствует клиническим рекомендациям [1, 2].

Обращает на себя внимания полиморбидность обследованных, а среди, тех, у кого во время ГТ развились нежелательные явления, не было женщин без сопутствующей экстрагенитальной патологии, т.е. более тщательный отбор кандидаток на проведение ГТ позволил бы сократить число осложнений и побочных эффектов [1, 2]. Между тем, диагноз и, особенно, дифференциальный диагноз заболеваний сердечно-сосудистой системы сложен и требует опыта в интерпретации результатов инструментальных и лабораторных данных [7]. В частности, у страдавших ожирением, высокая вероятность неуспеха ГТ, могла быть обусловлена тем, что жировая ткань является альтернативным источником эндогенных эстрогенов, а имеющиеся клинические проявления обусловлены не дефицитом эстрогенов, но являлись проявлениями коморбидной патологии, прежде всего – АГ. Кроме того, тучные пациентки были менее склонны к выполнению рекомендаций врача, чем их ровесницы с нормальной массой тела [8]. В целом, наличие симптомов депрессии, низкая физическая активность, ожирение и наступление менопаузы являются независимыми факторами риска полиморбидности, при этом у каждой третьей женщины выявляется не менее двух соматических заболеваний, требующих медикаментозного лечения [9].

Известно, что депрессивные расстройства наблюдаются примерно у трети обратившихся за помощью к врачам соматического профиля [3, 10]. Психопатологиче-

ские проявления, в том числе и депрессивные, являются неотъемлемой частью клинических проявлений КС [2, 3]. Симптомы депрессивного спектра могут служить причиной назначения ГТ практически у каждой второй из получавших её, в том числе и в случаях хирургической менопаузы, но, в то же время, могут являться причиной неэффективности ГТ [3]. Сочетание депрессии и соматической патологии усложняет процесс взаимодействия врача и пациента [5, 7, 10].

Настойчивость наших пациенток в приёме ГТ оказалась, в целом, ниже, чем жительниц Гонконга и Западной Европы, но была сходной с таковой в Эстонии и Словении [3, 11, 12, 13, 14]. Для повышения приверженности кратковременной терапии эффективными оказались консультирование, обеспечение пациентов письменной инструкцией по применению препарата и личные консультации по телефону [15, 17]. В то же время, при многолетнем лечении только комбинация нескольких, достаточно затратных технологий, позволяла значимо повысить приверженность терапии: информирование пациентов, более удобный режим приёма препарата, консультирование, печатные и автоматические напоминающие устройства, семейная и другие виды психотерапии, регулярный контроль по телефону и другие формы дополнительного наблюдения и внимания [16, 17]. Сложность и недостаточная эффективность такого воздействия при хронических состояниях в реальной лечебной практике не позволяет в полной мере реализовать эффект обоснованных с позиций доказательной медицины медикаментозных вмешательств [17]. В то же время приверженность пациенток к длительной ГТ, в значительной мере зависит от поддержки не только гинеколога-эндокринолога, но и врачей других специальностей, консультирующих пациенток в постменопаузе [7, 16]. Однако, информированность врачей, амбулаторного звена о риске и пользе ГТ является достаточно низкой. Не случайно, именно женщины с сочетанной соматической патологией чаще отказывались от ГТ. Это может быть, в определенной мере, обусловлено с их более частым обращением за медицинской помощью к специалистам различного профиля. С другой стороны, сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего, некон-

тролируемая АГ, дисфункция щитовидной железы могут существенно повлиять на усугубление КС [6, 7].

Следовательно, крайне важно обеспечить и пациенток, и врачей различных специальностей современной, научно обоснованной информацией о потенциальных пользе и риске длительной ГТ, а также принципах коррекции коморбидной патологии у женщин, получающих ГТ [1, 2, 7,16].

Своевременная диагностика коморбидной депрессии и патологии внутренних органов необходима для улучшения приверженности ГТ [9]. При сочетании тяжёлого КС и депрессии возможно одновременное назначение ГТ и антидепрессанта, либо терапия антидепрессантом должна предшествовать ГТ. Вероятно, на редукцию депрессивной симптоматики при проведении ГТ следует рассчитывать в случаях, когда дебют клинических проявлений депрессии имеет, по крайней мере, хронологическую связь с наступлением менопаузы. Если развитие дефицита эстрогенов лишь способствовало обострению ранее имевшейся патологии, более целесообразно назначение антидепрессантов в сочетании с рациональной психотерапией [1, 9].

## Заключение

Таким образом, неконтролируемая коморбидная патология внутренних органов и депрессия существенно снижают приверженность ГТ низкими дозами эстроген-гестагенных препаратов женщин, страдающих КС средней и большей тяжести. Одной из причин прекращения приёма ГТ является недостаточная эффективность в купировании проявлений КС при наличии коморбидной патологии внутренних органов и депрессивных нарушений. ■

*А.А. Попов, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Н.В. Изможерова, доктор медицинских наук, зав. кафедрой фармакологии клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Т.А. Обоскалова, доктор медицинских наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, г. Екатеринбург; М.И. Фоминых, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №2, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Н.В. Тагильцева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, г. Екатеринбург; О.Ю. Савникова, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НИИ Иммунологии и Физиологии УрОРАН, г. Екатеринбург; Е.И. Гаврилова, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №2, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Е.А. Сафьяник, врач, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Е.В. Козулина, врач, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Попов Артём Анатольевич. 620026 Екатеринбург, ул. К. Маркса, 60, кв. 211, тел. +7-9122497149 (моб.), +7-343-2406305 (сл.) факс: +7-(343) 371-6400, электронная почта: art\_porov@mail.ru*

## Литература:

1. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. Климактерий 2004; 4: 3-14.
2. National Institute's of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. Ann Intern Med 2005; 142: 1003-1013.
3. Maartens L.W., Leusink G.L., Knottnerves J.A., Pop V.J. HRT in perimenopause: what do we treat? Maturitas 2000; 34 (2): 113-118
4. den Tonkelaar I., Oddens B.J. Determinants of Long-term Hormone Replacement Therapy and Reasons for Early Discontinuation. Obstet. Gynecol 2000; 95: 507 - 512.
5. Сметник В.П., Новикова О.В. Приверженность женщин заместительной гормонотерапии. Проблемы репродукции 2002; 1: 58 - 61
6. Калашникова М.Ф. Катхурия Ю.Б., Мельниченко Г.А. Особенности пери- и постменопаузального периода у женщин с эндокринными заболеваниями (клиническая лекция). Проблемы репродукции, 2003; 1: 44-52.
7. Андреев А.Н., Попов А.А., Изможерова Н.В., Акимова А.В., Тагильцева Н.В., Фоминых М.И. Приверженность к сотрудничеству с врачом пациенток с синдромом постовариэктоми. Российский вестник акушера-гинеколога, 2006; 5: 53 - 56.
8. Симоненко В.Б., Чаплюк А.Л., Тесля А.Н., Фролов В.М. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца в сочетании с климактерической кардиопатией. Клин. Мед. 2012; 90(6): 51-54
9. Каменецкая Г.Я. Терапия депрессивных нарушений при хирургической менопаузе. Акушерство и гинекология, 2005; 3: 37-40
10. de Souza Santos Machado V, Valadares AL, da Costa-Paiva LS, et al. Multimorbidity and associated factors in Brazilian women aged 40 to 65 years: a population-based study. Menopause. 2012;19(5):569-75.
11. Franic D, Verdenik I, Meden-Vrtovec H, Svab I. Continuation of hormone replacement therapy in Slovenia: a prospective, randomized, controlled trial - 1-year follow-up. Maturitas 2006; 54(2): 110-8.
12. Leung TN; Haines CJ; Chung TK. Five-year compliance with hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women in Hong Kong. Maturitas 2001; 39(3): 195-201
13. Li C; Samsioe G; Lidfelt J; Nerbrand C; Agardh C.D. Important factors for use of hormone replacement therapy: a population-based study of Swedish women. The Women's Health in Lund Area (WHILA) Study. Menopause 2000; 7(4): 273 - 81
14. Vorobjov S, Hovi S.L., Veerus P., et al. Treatment adherence in the Estonian postmenopausal hormone

- therapy (EPHT) trial [ISRCTN35338757]. *Maturitas* 2005; 52(3-4):286-95.
15. Ringa V, Varnoux N, Piaux S, Breart G. Hormone therapy use among postmenopausal French women before the publication of the Women's Health Initiative study: duration of use and factors associated with discontinuation. *Fertil Steril* 2005; 83(6):1771-9
16. Ma J, Drieling R, Stafford RS. US women desire greater professional guidance on hormone and alternative therapies for menopause symptom management. *Menopause* 2006;13(3):506-16.
17. Haynes R.B., Yao X., Degani A., et al. Interventions for enhancing medication adherence. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006; Issue 2. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.