

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МГТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА, ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЭСТРОГЕНОВ И ВИДА ПРОГЕСТАГЕНА

АНАЛИЗ ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ



С.А. ШУРПЯК

к. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого
ORCID: 0000-0002-5445-6375

Контакты:

Шурпяк Сергей Александрович
Львовский НМУ им. Данила Галицкого, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО
76010, Львов, Пекарская, 69
тел. +38 (097) 051 42 21
e-mail: shurpyak_serhiy@yahoo.com

Выбор схемы лечения менопаузальных симптомов имеет важное практическое значение, принимая во внимание широкий спектр препаратов для менопаузальной гормональной терапии (МГТ), имеющийся в распоряжении практического врача. Несмотря на достигнутый за последние десятилетия прогресс (доступные широкому кругу специалистов результаты проведенных исследований и мета-анализов, позволившие обосновать рациональные показания и алгоритмы назначения МГТ), многие врачи предостерегают своих пациенток от использования гормональной терапии, которая, по их мнению, сопряжена с многочисленными рисками. Все типы МГТ продолжают рассматриваться как сходные по профилю польза/риск, несмотря на имеющиеся подтверждения **значимости состава, дозы и пути введения гормонов** [3].

В своих новейших рекомендациях ведущие профессиональные медицинские ассоциации, в частности Международное общество по менопаузе (International Menopause Society, IMS), подчеркивают, что МГТ включает широкий спектр гормональных препаратов и путей введения, использование которых потенциально имеет различные риски и преимущества, поэтому термин «эффект класса» вводит в заблуждение и является неуместным [2].

Данные наблюдательных исследований убедительно демонстрируют отсутствие связи между использованием трансдермального эстрадиола в виде монотерапии или в комбинации с микронизированным прогестероном и повышением риска венозной тромбоэмболии [5] или рака молочной железы (РМЖ) [6]. Однако уровень назначений МГТ в Украине и ряде других европейских стран продолжает оставаться крайне низким, а сопротивление врачей ее распространению – устойчиво высоким. Одной из причин сложившейся ситуации послужили ранние результаты исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women Health Initiative, WHI) [3], которые показали увеличение риска развития тромбозов и РМЖ на фоне заместительной гормональной терапии. Публикация имела большой общественный резонанс и отодвинула развитие МГТ на десятки лет.

В этой связи представляется важным в очередной раз обратить внимание врачей на наиболее значимые аспекты вышеупомянутого исследования:

1. Оценка пользы/риска МГТ, назначенной для лечения вазомоторных симптомов и повышения качества жизни женщин в постменопаузе, в цели исследования не входила. Исследователи оценивали возможность профилактического влияния МГТ в отношении возрастных хронических заболеваний.

2. Исследование показало повышение риска возникновения венозного тромбоза и инсульта на фоне МГТ, состоящей только из эстрогенов (конъюгированных эквинэстрогенов, КЭЭ), а также из комбинации эстроген/прогестаген, содержащей КЭЭ и медроксипрогестерона ацетат (МПА).

3. В исследование были включены женщины в постменопаузе широкого возрастного диапазона. Средний возраст участниц составлял 63 года, в то время как средний возраст наступления менопаузы в США и в Европе близок к 51 году.

Последующий углубленный анализ результатов WHI показал, что **МГТ характеризуется благоприятным профилем польза/риск у более молодых женщин, которые начинают терапию в сроки, близкие к менопаузе** [7]. В рекомендациях IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и МГТ также указывается на то, что риски и преимущества МГТ для женщин в период менопаузального перехода существенно отличаются от таковых для более пожилых женщин [2].

В настоящее время понимание процессов, происходящих в организме женщины во время менопаузального перехода и менопаузы, значительно расширилось, что дало возможность ответить на ряд актуальных вопросов и закономерно привело к возникновению новых.

Так, в своем анализе 2017 г. J.E. Manson и соавторы [8] отметили сложное взаимодействие гормональной терапии с различными исходами в отношении здоровья, смертности от всех причин и специфических причин, что является важной суммарной мерой безопасности как для пациентов, так и для врачей, и представляет необходимую информацию для при-

нятия решений. Предыдущие рекомендации по консультированию были сфокусированы на отдельных результатах заболевания и не предоставили достаточной информации об общем долгосрочном соотношении риск/польза гормональной терапии, что обусловило отказ многих женщин от ее использования и нежелание врачей назначать эту терапию в связи с опасением долгосрочных негативных последствий при использовании гормонов. Результаты этого анализа предоставили новые полезные данные для информирования о принятии решений и разрешения проблемы рисков МГТ.

Авторы проанализировали смертность среди 27 347 женщин, которые были рандомизированы в исследовании WHI, в том числе в одном исследовании с использованием комбинированной терапии (n = 8506) против плацебо (n = 8102) в течение 5,6 лет (медиана), а также в другом исследовании с применением только эстрогенов (n = 5310) против плацебо (n = 5429) в течение 7,2 лет (медиана). За 18 лет кумулятивного наблюдения произошло в общей сложности 7489 смертей. В общей объединенной когорте не было различий в смертности от всех причин среди тех, кто получал и не получал гормональную терапию (27,1% против 27,6%, отношение рисков [hazard ratio, HR] 0,99, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,94–1,03) [8]. Результаты были одинаковыми для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом показатели смертности в объединенной когорте от ССЗ составили 8,9% в группе гормональной терапии против 9,0% в группе плацебо (HR 1,00, 95% ДИ 0,92–1,08), что не указывает на положительную или отрицательную связь между гормональной терапией и долгосрочной летальностью от ССЗ. Кроме того, не было различий в смертности от всех причин при применении комбинированной терапии эстрогенами и прогестероном либо плацебо, или терапии эстрогенами против плацебо. Это подтвердило, что краткосрочное использование режима гормональной терапии не приводит к дальнейшему снижению рисков последующего развития патологии ССЗ с точки зрения общей смертности. Тем не менее, долгосрочного снижения смертности от всех причин среди женщин, которые использовали гормональную терапию, также не было отмечено.

Влияние гормональной терапии на смертность от рака, особенно РМЖ, также было предметом обсуждения, вызвавшим озабоченность у пациентов и врачей по поводу использования гормональной терапии, что привело к нежеланию назначать, а также принимать ее при симптомах менопаузы. В текущем докладе J.E. Manson и соавторов [8] содержатся убедительные данные по этому вопросу, касающиеся как пациентов, так и врачей. В течение 18 лет наблюдения в общей популяции отмечено 2207 случаев смертей, связанных со злокачественными новообразованиями, а **показатели смертности от рака были почти одинаковыми между теми, кто использовал и не использовал гормональную терапию** (8,2% против 8,0%, HR 1,03, 95% ДИ 0,95–1,12).

Что касается смертности от РМЖ, то в то время как существенных различий между теми, кто использовал и не использовал любой тип гормональной терапии, не наблюдалось, неоднородность результатов между пользо-

вателями комбинированной терапии и пользователями только эстрогенов не позволяла объединять данные. Для пациентов с комбинированной гормональной терапией HR смертности от РМЖ составляло 1,44 (95% ДИ 0,97–2,15), а для пользователей, получавших эстрогены – 0,55 (95% ДИ 0,33–0,92). Несмотря на то, что различия в показателях смертности от РМЖ среди пользователей комбинированной гормональной терапии и пользователей, получающих только эстрогены, не являются статистически значимыми, они интригуют. Авторы предостерегают насчет слишком большой зависимости от значений p (P-value) для интерпретации данных, поскольку, согласно краткосрочным данным, множественные сравнения утверждают, что между двумя режимами гормональной терапии может существовать разница в результатах для риска РМЖ. Однако **использование гормональной терапии при долгосрочном наблюдении не влияло на смертность от всех причин, связанных с раком**, и данная информация должна быть донесена как до пациентов, так и до врачей.

Хотя долгосрочные объединенные данные о суммарной общей и вызываемой специфическими причинами смертности для пользователей гормональной терапии против не-пользователей являются убедительными и обнадеживающими, остается несколько вопросов. Возможно, наиболее сложный вопрос заключается в том, существует ли разница в общей смертности относительно возраста и менопаузального статуса во время начала гормональной терапии.

Недавний Кокрановский обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал снижение риска ишемической болезни сердца (относительный риск [relative risk, RR] 0,52, 95% ДИ 0,29–0,96) среди пользователей гормональной терапии, если она начиналась менее чем через 10 лет после начала менопаузы [9]. Не наблюдалось увеличения риска инсульта, и отмечалось снижение смертности от всех причин (RR 0,70, 95% ДИ 0,52–0,95). Однако этот систематический обзор не включал новые данные о долгосрочной смертности в исследовании WHI, которое является самым крупным РКИ по решению данного вопроса и имеет самый продолжительный период наблюдения.

Данные о зависимости рисков и преимуществ начала гормональной терапии от возраста и времени, прошедшего после наступления менопаузы, о которых сообщали J.E. Manson и соавторы [8], остаются неубедительными. Смертность от всех причин была изучена в объединенной когорте с 10-летними возрастными интервалами как во время фазы вмешательства (время первоначального исследования), так и в течение совокупного последующего 18-летнего периода наблюдения. Смертность от всех причин в объединенной когорте во время фазы вмешательства для женщин в возрасте 50–59 лет при начале гормональной терапии по сравнению с женщинами в возрасте 70–79 лет была значительно снижена (HR 0,61, 95% ДИ 0,43–0,87). Это снижение смертности все еще присутствовало при 18-летнем наблюдении, но не соответствовало статистической значимости (HR 0,87, 95% ДИ 0,76–1,00) и, таким образом, остается наводящим, но не окончательным фактом.

Другие оставшиеся вопросы включают в себя оптимальную продолжительность гормональной терапии и возможные дополнительные преимущества еще более раннего ее начала, например, в течение 2 лет после менопаузального перехода.

В целом, результаты исследования J.E. Manson и соавторов [8] расширили понимание долгосрочных рисков и преимуществ гормональной терапии, что является важным для женщин во всем мире. Полученные результаты подтверждают отсутствие увеличения долгосрочной смертности от всех причин или специфических причин у женщин, получавших гормональную терапию сроком до 5,6 лет (комбинированная эстроген-прогестинная терапия) или до 7,2 года (монотерапия эстрогенами).

Для женщин с вазомоторными симптомами, преждевременной менопаузой или ранним началом остеопороза гормональная терапия представляется как безопасной, так и эффективной. Кроме того, по данным последних исследований, комбинация трансдермальных эстрогенов и вагинальных форм микронизированного прогестерона способна уменьшить риски развития сердечно-сосудистой патологии, РМЖ и инсульта в сравнении с пероральными формами. Данные, представленные J.E. Manson и соавторами, полностью поддерживают опубликованное в 2017 г. заявление Североамериканского общества менопаузы (The North American Menopause Society, NAMS) о гормональной терапии [1] и являются долгожданным дополнением к современным знаниям в отношении ее применения.

В то же время не менее важным является вопрос о составляющих гормональной терапии, поскольку доказано, что МГТ является наиболее эффективным методом лечения нарушений, связанных с менопаузой [10]. На сегодняшний день схемы МГТ обычно включают эстрогены, а для женщин с интактной маткой – прогестагены для защиты эндометрия от гиперплазии, спровоцированной эстрогенами. Однако **биохимия, метаболизм и фармакологические эффекты синтетических прогестинов существенно отличаются как друг от друга, так и от микронизированного прогестерона** [11].

Микронизированный прогестерон представляет собой биоидентичный гормон с молекулярной структурой, идентичной структуре продуцируемого яичниками эндогенного прогестерона. Синтетические прогестины имеют отличную от прогестерона химическую структуру, и хотя и имитируют некоторые эффекты прогестерона, могут оказывать различное действие на его рецепторы [12]. Синтетические прогестины могут быть структурально схожими с прогестероном (например, МПА, дидрогестерон) или с тестостероном (например, левоноргестрел, дроспиренон) при различной эффективности и фармакокинетике. Физиологические эффекты конкретного прогестина зависят не только от этих свойств, но и от связывания с рецепторами. В дополнение к связыванию с рецепторами прогестерона эти соединения могут также иметь сродство к андроген-

ным, глюкокортикоидным и минералокортикоидным рецепторам [13]. Хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что МГТ увеличивает риск РМЖ [14], этот риск может различаться в зависимости от типа используемого прогестина. Так, МГТ с применением препарата, содержащего конъюгированные лошадиные эстрогены (CEE) и МПА, ассоциировалась с повышенным риском РМЖ по сравнению с только CEE [3].

Риск РМЖ может варьировать между режимами МГТ с различными прогестинами, причем использование некоторых синтетических прогестинов связано с большим риском [15]. Было показано, что прогестерон может оказывать пролиферативное, нейтральное или антипролиферативное влияние на клетки МЖ, тогда как при использовании синтетических прогестинов, особенно при сочетании CEE и МПА, наблюдалось лишь пролиферативное воздействие на эти клетки [16]. **В отличие от прогестинов, биоидентичный микронизированный прогестерон в сочетании с эстрогеном не был связан с увеличением частоты РМЖ** [15]. Новые данные свидетельствуют о том, что рецепторы прогестерона действуют как модулятор связывания и транскрипции рецепторов эстрогена (ER α), блокируя эстроген-опосредованную пролиферацию клеток. Отмечено, что наличие рецепторов прогестерона, положительных к ER α , при РМЖ связано с положительными клиническими исходами [17]. Прогестерон и синтетические прогестины также демонстрируют разнообразные эффекты в отношении липидного профиля, факторов коагуляции, уровней глюкозы, инсулина и, следовательно, могут оказывать дифференцированное влияние в отношении риска ССЗ, хотя данные для выводов на данный момент недостаточно [18].

Ранее было продемонстрировано, что сочетание CEE с прогестероном, в отличие от МПА, не оказывает негативного влияния на положительные эффекты CEE и липопротеины высокой плотности (HDL-C) [3]. Недавнее двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ с использованием 300 мг микронизированного прогестерона ежедневно не вызывало неблагоприятных изменений эндотелия, артериального давления, веса, маркеров воспаления или коагуляции, и хотя HDL-C были снижены, это изменение не считалось клинически значимым [19].

В мета-анализе N. Asi и соавторов [20] было показано, что прогестерон связан с меньшим риском РМЖ по сравнению с синтетическими прогестинами в сочетании с эстрогеном (RR = 0,67, 95% ДИ 0,55–0,81, I² = 42%, p < 0,0001)¹, однако качество доказательств было низким из-за наблюдательной природы исследования. Для исключения женщин в постменопаузе, получавших синтетические прогестины, отличные от МПА, проводился анализ чувствительности.

В исследовании A. Fournier и др. [15] сообщалось, что число случаев РМЖ у женщин, получавших МПА, составило 29 в 7035 человеко-лет, а анализ чувствительности не показал отличий в результатах (RR = 0,67, 95% ДИ 0,76–0,81, p < 0,0001). В исследовании M. Espie и соавторов [21] эффект

¹ Исследователи часто используют статистический метод I² для количественной оценки дисперсии (Higgins and Thompson, 2002; Higgins, Thompson, Deeks, and Altman, 2003). Он колеблется от 0% до 100%, поэтому дает четкое представление о месте выхода какого-либо исследования за рамки этого диапазона. Диапазон не зависит от конкретного размера эффекта и поэтому может использоваться как для мета-анализа коэффициентов шансов, так и для мета-анализа средних различий. I² в значительной степени не зависит от количества исследований в мета-анализе, и поэтому позволяет сравнивать разные анализы, даже если количество исследований отличается. – прим. авт.

комбинирующей терапии эстрадиолом и прогестероном по сравнению с эстрадиолом и синтетическим прогестином в отношении заболеваемости РМЖ показал RR 0,42 (95% ДИ 0,13–1,31), тогда как A. Fournier и др. [15] показали RR 0,68 (95% ДИ 0,56–0,82).

В исследовании M. Espie и соавторов [21] изучались эффекты различных способов введения эстрадиола, где 2101 пациентка (78%) получала трансдермальный эстрадиол и 592 (22%) – пероральный эстрадиол. Анализ по подгруппам проводился на основе пути введения, и никакого дифференцированного влияния на риск РМЖ между пероральным и трансдермальным путями введения не наблюдалось.

Анализ популяционного исследования, в котором сообщалось о подобных результатах, показывает отсутствие значительного повышения риска РМЖ среди женщин, получавших прогестерон в комбинации с эстрогеном (отношение шансов [odds ratio, OR] 0,80, 95% ДИ 0,44–1,43), в то время как среди пользователей эстрогена с синтетическими прогестинами наблюдался значительно выраженный риск РМЖ (OR 1,57, 95% ДИ 0,99–2,49) [22]. Таким образом, следует предполагать, что применение микронизированного прогестерона в сочетании с эстрогенами, а особенно с трансдермальным путем введения, может быть связано с более низким риском РМЖ по сравнению с синтетическими прогестинами в сочетании с эстрогенами. Не было обнаружено исследований по поводу риска ССЗ у женщин в постклимактерическом периоде, получавших эстроген с прогестероном, в сравнении с теми, кто получал эстрогены с синтетическими прогестинами.

Прогестины, используемые в режимах МГТ для женщин с интактной маткой для предотвращения гиперплазии эндометрия, могут вводиться перорально, трансдермально или непосредственно в эндометрий. Однако несмотря на то, что внутриматочная система с левоноргестрелом является адекватным методом для защиты эндометрия [23], в настоящее время данный метод не одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США в отношении данного показания (использование в режимах МГТ).

Потенциальная роль прогестинов в повышении риска развития РМЖ, связанного с МГТ, более пристально рассматривается после заключения по результатам исследования WHI о повышенном риске РМЖ при

непрерывном использовании СЕЕ и МПА более 5 лет в сравнении с монотерапией СЕЕ, которая не показала такого риска [24]. В ходе 11 лет наблюдения монотерапия СЕЕ была связана с более низким риском РМЖ, чем плацебо [25].

Как прогестерон, так и синтетические прогестины и режим дозирования могут влиять на риск РМЖ. В когортном исследовании E3N [15] схемы МГТ, содержащие эстроген и прогестерон, не были связаны со статистически значимым увеличением риска РМЖ, тогда как другие прогестины показали повышение риска без различия между ними. Результаты проведенного мета-анализа, включившего исследование E3N, согласуются с этими данными и показывают снижение риска РМЖ, связанного с использованием прогестерона, по сравнению с прогестином (RR 0,67, 95% ДИ 0,76–0,81). Некоторые исследования при сравнении схем назначения показали повышенный риск РМЖ при непрерывном приеме МГТ по сравнению с последовательным [26–28]. Авторы пришли к выводу, что **у женщин в менопаузе, принимающих эстрогены, использование прогестерона может быть связано с более низким риском РМЖ по сравнению с синтетическими прогестинами**. Еще одним важным вопросом наряду с применением прогестерона или синтетических прогестинов в МГТ является минимизация рисков применения эстрогенов в зависимости от способов их введения.

E. Løkkegaard и соавторы [29] проанализировали данные, касающиеся риска инсульта в зависимости от пути введения эстрогенов. В большинстве РКИ были рассмотрены риски развития инсульта, связанные с пероральной монотерапией эстрогенами или комбинированной терапией эстроген плюс прогестин. Мета-анализ показал увеличение отношения риска 1,34 (95% ДИ 1,07–1,68) [30, 31], в то время как риски трансдермального введения эстрогенов оценивали лишь небольшие исследования [32].

Недавний мета-анализ, основанный на обсервационных исследованиях, выявил значительное повышение риска венозных тромбозов и инсульта при использовании пероральной гормональной терапии по сравнению с трансдермальной (рис.) [33], что потенциально объясняется большей активацией коагуляционной системы при пероральном пути введения по сравнению с трансдермальным.

В предыдущих исследованиях, посвященных связанным с гормональной терапией рискам и преимуществам, наблюдательные исследования и РКИ сообщили о некоторых несоответствиях, особенно при ишемической болезни сердца. Когорта включала 980 003 женщин и 7 711 253 человеко-лет (среднее время наблюдения 7,9 года). В общей сложности 20 199 женщин перенесли инсульт (15 796 (78,2%) – ишемический, 2475 (12,3%) –

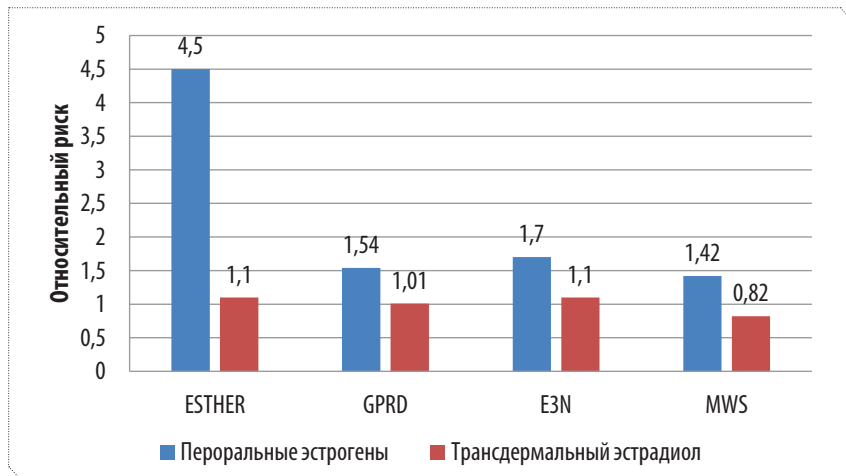


Рисунок. Относительный риск венозной тромбозии у женщин, получающих пероральные эстрогены, по сравнению с трансдермальным введением эстрадиола в исследованиях ESTHER, GPRD, E3N, MWS [33]

геморрагический и 1928 (9,5%) – субарахноидальное кровоизлияние). В течение периода исследования 36,1% женщин использовали МГТ (28,4% – системную и 13,1% – топическую вагинальную). Риск развития инсульта повышался с возрастом, более низким уровнем образования и использованием сопутствующих лекарств. По сравнению с теми, кто никогда не использовал гормональную терапию, наблюдалось повышение RR инсульта 1,17 (95% ДИ 1,12–1,22) при текущем использовании системной гормональной терапии на основе увеличения RR ишемического инсульта (ИИ) (1,23, 95% ДИ 1,18–1,29) и субарахноидального кровоизлияния (1,16, 95% ДИ 1,02–1,32) при снижении RR геморрагического инсульта (0,80, 95% ДИ 0,70–0,91). Относительный риск увеличивался с продолжительностью системной гормональной терапии как для ИИ, так и для субарахноидального кровоизлияния. По сравнению с теми, кто никогда не применял системную гормональную терапию, отмечено увеличение RR ИИ (1,05, 95% ДИ 1,00–1,10) и уменьшение RR геморрагического инсульта (0,88, 95% ДИ 0,78–0,99).

Все схемы, содержащие только эстрогены, длинно-циклическую и циклическую комбинированную терапию и непрерывную комбинированную терапию, были связаны с увеличением RR для всех инсультов. Непрерывная комбинированная терапия имела наивысший показатель ИИ по сравнению с теми, кто никогда не применял гормональную терапию (RR 1,36, 95% ДИ 1,27–1,46), но циклическая комбинированная терапия с использованием длительного цикла также была связана со значительным увеличением RR. Увеличение дозы эстрогенов в различных препаратах было связано с возрастанием риска всех инсультов, в основном за счет повышенного риска ИИ. Только при низкодозированной монотерапии эстрогенами и низкодозированной непрерывной комбинированной терапии не было риска ИИ, однако он увеличивался при повышении дозы. Аналогичные данные были получены относительно дозы прогестина. Был обнаружен значительно увеличенный RR для всех инсультов (1,33, 95% ДИ 1,12–1,51) при использовании тиболона по сравнению с теми, кто никогда не применял препарат, а также повышенный RR для ИИ при использовании ралоксифена (1,44, 95% ДИ 1,04–2,00) по сравнению с никогда не применявшимися препаратом.

Путь введения также был связан с относительным риском инсульта. Был обнаружен защитный эффект при применении монотерапии трансдермальным эстрогеном (RR 0,82, 95% ДИ 0,69–0,98) и не было риска для непрерывной комбинированной терапии (RR 0,96, 95% ДИ 0,61–1,53) или циклической комбинированной терапии (RR 0,85, 95% ДИ 0,67–1,08) при использовании трансдермального пути введения. Вагинальная гормональная терапия была связана с существенно уменьшенным риском всех типов инсульта (RR 0,65, 95% ДИ 0,59–0,70).

Как показали исследования, риск развития инсульта при гормональной терапии был самым высоким в младшей возрастной группе (51–55 лет) и уменьшался с возрастом. Для перорального эстрогена и трансдермального эстрогена риск ИИ снижался с 1,63 (95% ДИ 1,32–2,01) и 1,06 (95% ДИ 0,70–1,60) в возрастной группе 51–55 лет до 1,07 (95% ДИ

0,94–1,22) и 0,40 (95% ДИ 0,22–0,75) среди женщин 65–70 лет соответственно. Отсутствовала какая-либо модификация эффекта при одновременном использовании препаратов для лечения сахарного диабета, сердечной аритмии, гипертонии, диуретиков или антикоагулянтов. В когортном исследовании [29] было обнаружено, что МГТ связана с риском развития инсульта. Пероральная монотерапия эстрогенами или эстроген-прогестинотерапия ассоциировалась с повышенным риском развития инсульта в целом на основе повышенного риска ИИ, тогда как вагинальный путь введения был связан с защитным эффектом. Также был обнаружен повышенный риск развития инсульта при использовании более высоких доз эстрогена и прогестина. Нейтральный или даже защитный эффект в отношении риска геморрагического инсульта был обнаружен при большинстве режимов МГТ, за исключением применения тиболона, которое, наоборот, было связано с повышенным риском этого типа инсульта. Эти данные соответствуют результатам мета-анализов результатов РКИ, в которых оценивалась постменопаузальная гормональная терапия и было показано, что монотерапия эстрогенами и комбинированная эстроген-прогестинотерапия связаны с повышенным риском развития инсульта у 34% и 38% женщин соответственно [30].

В соответствии с недавними результатами финских исследований также выявлено, что вагинальные эстрогены оказывают протективное действие в отношении инсульта 0,64 (95% ДИ 0,59–0,70) по сравнению с отсутствием терапии [34]. В общенациональной когорте использовавших вагинальные эстрогены отмечено, что стандартизованный коэффициент смертности был снижен до 0,21 (95% ДИ 0,06–0,58) и 0,68 (95% ДИ 0,50–0,90) у женщин в возрасте 50–59 и 60–69 лет соответственно. Рассматривался только инсульт с летальным исходом, и не проводилась корректировка на факторы риска развития инсульта в отличие от исследования, где они были скорректированы [34].

Относительно инсульта были выявлены протективные эффекты трансдермального эстрогена 0,82 (95% ДИ, 0,69–0,98). Хотя исследование случай-контроль, основанное на базе данных общей практики Великобритании, не выявило протективного эффекта трансдермальных эстрогенов, однако констатировало нейтральный эффект 0,95 (95% ДИ 0,75–1,20) по сравнению с теми, кто не применял терапию [35]. А по сравнению с пероральной МГТ для трансдермальной терапии был обнаружен защитный эффект 0,74 (95% ДИ, 0,58–0,95). Кроме очевидного снижения рисков, связанных с развитием инсультов, ряд исследований показал преимущества трансдермальной терапии эстрогенами при сексуальной дисфункции. Так, мета-анализ С. Nastri и соавторов [36] показал, что монотерапия эстрогенами или в сочетании с прогестагенами связана с небольшим или умеренным улучшением сексуальной функции по сравнению с плацебо (особенно при наличии боли) при использовании у женщин с симптомами менопаузы или в ранней постменопаузе (5 лет после менопаузы). Однако анализ не стратифицировал используемые эстрогены по способу введения или составу. Высказано предположение, что трансдермальный эстрадиол (t-E2)

может быть более эффективным для лечения сексуальной дисфункции у женщин в менопаузе, чем пероральные эстрогены, из-за особенностей фармакокинетики, что приводит к соотношению E2 к эстрогену, приближенному к наблюдавшемуся до менопаузы [37], поскольку было показано, что концентрация в плазме свободного E2 при использовании t-E2 в 2 раза выше, чем при использовании пероральных препаратов [38].

Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) предполагало оценку снижения прогрессирования атеросклероза при терапии эстрогенами в течение 36 месяцев после последнего менструального периода [39]. Участники исследования заполняли опросник Female Sexual Function Inventory (FSFI) – инструмент, оценивающий ключевые аспекты сексуальной функции по 6 областям, включая желание, возбуждение, наличие смазки, оргазм, удовлетворенность и боль [40, 41]. Вкратце, каждый домен имел диапазон оценки, который при умножении на домен-специфический фактор дает оценку отдельного домена. Общая оценка шкалы FSFI равна сумме баллов по 6 доменам, причем более высокие баллы отражают лучшую сексуальную функцию (диапазон общей оценки FSFI 0–36). Общий балл FSFI менее 26,55 определялся как низкая сексуальная функция (LSF) [42–44]. В KEEPS t-E2 непосредственно сопоставлялся с пероральным конъюгированным конским эстрогеном (o-CEE) для определения, оказывают ли они эквивалентное влияние на симптомы, связанные с менопаузой [45]. Дополнительное исследование KEEPS-sex изучало изменения сексуальной функции с течением времени у женщин с недавно наступившей менопаузой, которые были рандомизированы на прием o-CEE или t-E2 в течение 4 лет.

Важность вспомогательного исследования KEEPS заключается в возможности сравнить эффекты лечения t-E2 и o-CEE в нескольких областях женской сексуальной функции, а также в отношении низкой сексуальной функции у женщин в постменопаузе. Симптомы, непосредственно связанные с тканевыми эффектами эстрогенов, такие как наличие смазки и боль при проникновении, продемонстрировали прогрессирующее обострение со временем в группе без лечения и были смягчены при использовании t-E2 во всех временных точках. Более субъективные области оценки, такие как желание, возбуждение, оргазм и сексуальное удовлетворение демонстрировали относительно устойчивое состояние с течением времени в группе без лечения и были улучшены только через 18 месяцев лечения t-E2. Таким образом, влияние t-E2 на психологические аспекты сексуального ответа не зависит от его влияния на физиологические аспекты. Аналогичным образом через 36 месяцев наблюдалось общее улучшение сексуальной функции в группе, получавшей o-CEE, что, по-видимому, обусловлено значительным улучшением физических аспектов сексуальной функции (смазка и боль), хотя и не связано с либидо. Степень улучшения FSFI, которая наблюдалась при использовании t-E2, может быть клинически значимой. По времени t-E2, по-видимому, оказывает положительный эффект раньше, чем o-CEE (среднее значение составляет 2,1 балла за 18 месяцев, что соответствует 11,6%

разницы в улучшении оценки FSFI), который сохраняется дольше (в среднем на 1,8 балла лучше за 48 месяцев, разница в 10,3%). Эта эффективность может быть вызвана последовательно повышенными уровнями E2, выявленными у получавших t-E2 участниц KEEPS, против плацебо и o-CEE [46]. Тем не менее, через 36 месяцев существенной разницы в улучшении между двумя группами не было.

Исследователи отмечали, что терапия эстрогенами оказывает положительный эффект в отношении симптомов, связанных с менопаузой, включая приливы, ночную потливость, учащенное сердцебиение, бессонницу, раздражительность и атрофию влагалища [47, 48]. Поскольку наличие приливов ранее ассоциировалось с сексуальной дисфункцией [49–52], авторы стремились выяснить, улучшает ли сексуальную функцию облегчение этих симптомов со временем. Однако контроль за изменениями прилива не оказал существенного влияния на изменение общего балла FSFI или групповых сравнений. Это свидетельствует о том, что облегчение вазомоторной симптоматики после лечения не вносит существенного вклада в улучшения, наблюдаемые в сексуальной функции. Отсутствие улучшения при лечении o-CEE в областях желания и возбуждения по сравнению с плацебо согласуется с ассоциацией печеночной индукции SHBG (опосредуемой пероральными эстрогенами), сопровождающейся снижением свободных (биодоступных) андрогенов и ослаблением либидо у женщин в постменопаузе [53–56]. Напротив, такие симптомы, как наличие смазки и уменьшение боли, представляются связанными с увеличением уровня SHBG. Авторы пришли к выводу, что потенциальное снижение биодоступности тестостерона может объяснить только низкую эффективность o-CEE относительно t-E2 в доменах, содержащих данные, связанные с либидо, но не может учитывать различия в физических аспектах сексуальной функции. Таким образом, у женщин в постменопаузальном периоде применение t-E2 обеспечивало умеренные преимущества в отношении сексуальной функции, тогда как эффективность o-CEE, по-видимому, была меньшей по сравнению с t-E2, особенно в подгруппе женщин с LSF (низкой сексуальной функцией).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы привести отдельные рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of clinical endocrinologists, AACE) и Американского эндокринологического колледжа (American college of endocrinology, ACE) от 2017 г. [57].

- Применение гормональной терапии в постменопаузе у женщин с менопаузальными нарушениями должно основываться на оценке всех факторов риска ССЗ, возраста и времени с момента наступления менопаузы.
- Применение трансдермальных эстрогенных препаратов (по сравнению с пероральными эстрогенами) имеет меньший тромботический риск и, возможно, меньший риск развития инсульта и ишемической болезни сердца.
- Если имеется необходимость применения прогестерона, то более безопасной альтернативой является использование микронизированного прогестерона.

1. The North American Menopause Society. "The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society." *Menopause* 24.7 (2017).
2. Baber, R.J., et al. "IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy." *Climacteric* 19 (2016): 109–50.
3. Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., et al. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA* 288 (2002): 321–33.
4. Cobin, R.H., Goodman, N.F. "American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause – 2017 update." *Endocrine Practice* 7 Vol. 23 (2017): 869–80.
5. Canonico, M., Fournier, A., Carcaillon, L., et al. "Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism results from the E3N cohort study." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30.2 (2010): 340–5.
6. Fournier, A., Berrino, F., Clavel-Chapelon, F. "Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study." *Breast Cancer Res Treat* 107.1 (2008): 103–11.
7. Rossouw, J.E., Prentice, R.L., Manson, J.E., et al. "Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause." *JAMA* 297 (2007): 1465–77.
8. Manson, J.E., Aragaki, A.K., Rossouw, J.E., et al. "Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials." *JAMA* 318.10 (2017): 927–38. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
9. Boardman, H.M., Hartley, L., Eisinga, A., et al. "Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women." *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2015): CD00229.
10. National Institutes of Health. "National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: management of menopause-related symptoms." *Ann Intern Med* 142 (2005): 1003–13.
11. Stanczyk, F.Z., Hapgood, J.P., Winer, S., et al. "Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects." *Endocr Rev* 34 (2013): 171–208.
12. Courtin, A., Communal, L., Vilasco, M., et al. "Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells." *Breast Cancer Res Treat* 131 (2012): 49–63.
13. Lambrinoudaki, I. "Progestogens in postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer." *Maturitas* 77 (2014): 311–7.
14. Sood, R., Faubion, S.S., Kuhle, C.L., et al. "Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach." *Int J Women's Health* 6 (2014): 47–57.
15. Fournier, A., Berrino, F., Clavel-Chapelon, F. "Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study." *Breast Cancer Res Treat* 107 (2008): 103–11.
16. Santen, R.J. "Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data." *Steroids* 68 (2003): 953–64.
17. Mohammed, H., Russell, I.A., Stark, R., et al. "Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer." *Nature* 523 (2015): 313–7.
18. Hellgren, M., Conard, J., Norris, L., Kluff, C. "Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimestone or dydrogesterone." *Maturitas* 62 (2009): 287–93.
19. Prior, J.C., Elliott, T.G., Norman, E., et al. "Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women." *PLoS One* 9 (2014): e84698.
20. Asi, N., Mohammed, K., Haydour, Q., et al. "Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis." *Systematic Reviews* 5 (2016): 121.
21. Espie, M., Daures, J.-P., Chevallier, T., et al. "Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: results from the MISSION study, prospective phase." *Gynecol Endocrinol* 23 (2007): 391–7.
22. Cordina-Duverger, E., Truong, T., Anger, A., et al. "Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France." *PLoS One* 8 (2013): e78016.
23. Sitrak-Ware, R. "The levonorgestrel intrauterine system for use in peri- and postmenopausal women." *Contraception* 75 (2007): 155–60.
24. Chlebowski, R.T., Hendrix, S.L., Langer, R.D., et al., Investigators WHI. "Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial." *Jama* 289 (2003): 3243–53.
25. Anderson, G.L., Chlebowski, R.T., Aragaki, A.K., et al. "Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial." *Lancet Oncol* 13 (2012): 476–86.
26. Lyytinen, H., Dyba, T., Ylikorkala, O., Pukkala, E. "A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland." *Maturitas Conference Publication: 8th European Congress on Menopause, EMAS London United Kingdom* (2009).
27. Lyytinen, H., Dyba, T., Pukkala, E., Ylikorkala, O. "Do the dose or route of administration of norethisterone acetate as a part of hormone therapy play a role in risk of breast cancer: National-wide case-control study from Finland." *Int J Cancer* 127.1 (2010): 185–9.
28. Lyytinen, H., Pukkala, E., Ylikorkala, O. "Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy." *Obstet Gynecol* 113.1 (2009): 65–73.
29. Lokkegaard, T., Nielsen, L.H., Keiding, N. "Risk of stroke with various types of menopausal hormone therapies. A National Cohort Study." *Stroke* 48.8 (2017): 2266–9. DOI: 10.1161/strokeaha.117.017132
30. Marjoribanks, J., Farquhar, C., Roberts, H., Lethaby, A. "Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women." *Cochrane Database Syst Rev* 7 (2012): CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub4
31. Benkhadra, K., Mohammed, K., Al Nofal, A., et al. "Menopausal hormone therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis." *J Clin Endocrinol Metab* 100 (2015): 4021–8. DOI: 10.1210/jc.2015–2238
32. Clarke, S.C., Kelleher, J., Lloyd-Jones, H., et al. "A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study." *BJOG* 109 (2002): 1056–62.
33. Mohammed, K., Abu Dabrh, A.M., Benkhadra, K., et al. "Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis." *J Clin Endocrinol Metab* 100 (2015): 4012–20. DOI: 10.1210/jc.2015–2237
34. Mikkola, T.S., Tuomikoski, P., Lyytinen, H., et al. "Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality." *Hum Reprod* 31 (2016): 804–9. DOI: 10.1093/humrep/dew014
35. Renoux, C., Dell'aniello, S., Garbe, E., Suissa, S. "Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study." *BMJ* 340 (2010): 2519.
36. Nastro, C.O., Lara, L.A., Ferriani, R.A., et al. "Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women." *Cochrane Database Syst Rev* 6 (2013): CD009672.
37. Coelingh Bennink, H.J. "Are all estrogens the same?" *Maturitas* 47.4 (2004): 269–75.
38. Shifren, J.L., Desires, S., McLwain, M., et al. "A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women." *Menopause* 14.6 (2007): 985–94.
39. Hodis, H.N., Mack, W.J., Azen, S.P., et al. "Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women." *N Engl J Med* 349.6 (2003): 535–45.
40. Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., et al. "The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function." *J Sex Marital Ther* 26.2 (2000): 191–208.
41. Meston, C.M. "Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder." *J Sex Marital Ther* 29.1 (2003): 39–46.
42. Wiegel, M., Meston, C., Rosen, R. "The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores." *J Sex Marital Ther* 31.1 (2005): 1–20.
43. Nappi, R.E., Cucinella, L. "Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction." *Expert Opin Pharmacother* 16.6 (2015): 875–87.
44. Al-Azzawi, F., Bitzer, J., Brandenburg, U., et al. "Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction." *Climacteric* 13.2 (2010): 103–20.
45. Taylor, H.S., Manson, J.E. "Update in hormone therapy use in menopause." *J Clin Endocrinol Metab* 96.2 (2011): 255–64.
46. Harman, S.M., Black, D.M., Naftolin, F., et al. "Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial." *Ann Intern Med* 161.4 (2014): 249–60.
47. MacLennan, A.H., Broadbent, J.L., Lester, S., Moore, V. "Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2004): CD002978.
48. Suckling, J., Lethaby, A., Kennedy, R. "Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2006): CD001500.
49. Politano, C.A., Valadares, A.L., Pinto-Neto, A., Costa-Paiva, L. "The metabolic syndrome and sexual function in climacteric women: a cross-sectional study." *J Sex Med* 12.2 (2015): 455–62.
50. Merghati-Khoei, E., Sheikhan, F., Shamsalizadeh, N., et al. "Menopause negatively impacts sexual lives of middle-aged Iranian women: a cross-sectional study." *J Sex Marital Ther* 40.6 (2014): 552–60.
51. Valadares, A.L., Pinto-Neto, A.M., de Souza, M.H., et al. "The prevalence of the components of low sexual function and associated factors in middle-aged women." *J Sex Med* 8.10 (2011): 2851–8.
52. Valadares, A.L., Pinto-Neto, A.M., Osis, M.J., et al. "Prevalence of sexual dysfunction and its associated factors in women aged 40–65 years with 11 years or more of formal education: a population-based household survey." *Clinics (Sao Paulo)* 63.6 (2008): 775–82.
53. Burger, H.G., Dudley, E.C., Cui, J., et al. "A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition." *J Clin Endocrinol Metab* 85.8 (2000): 2832–8.
54. Ambler, D.R., Bieber, E.J., Diamond, M.P. "Sexual function in elderly women: a review of current literature." *Rev Obstet Gynecol* 5.1 (2012): 16–27.
55. Davison, S.L., Bell, R., Donath, S., et al. "Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy." *J Clin Endocrinol Metab* 90.7 (2005): 3847–53.
56. Nappi, R.E. "To be or not to be in sexual desire: the androgen dilemma." *Climacteric* 18.5 (2015): 672–4.
57. Cobin, R.H., Goodman, N.F. "American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause – 2017 update." *Endocrine practice* 7.23 (2017): 869–80.

НОВА ПАРАДИГМА МГТ


Естрожель®
Біодентичний 17-β естрадіол
у вигляді трансдермального гелю


УТРОЖЕСТАН®
Оригінальний мікронізований прогестерон



НОВИНКА

Трансдермальний
17-β естрадіол



Біодентичний мікронізований
прогестерон

- Протективний ефект прогестерону щодо гіперплазії ендометрію не відрізняється від інших гестагенів.¹
- **Мікронізований прогестерон НЕ підвищує ризик раку молочної залози.**^{1,2}
- Тому для жінок з інтактною маткою, **мікронізований прогестерон може бути оптимальним вибором в складі комбінованої МГТ.**¹

1. Gompel A. Climacteric 2012; 15(1): 18–25.

2. A Fournier, F Berrino, F Clavel Chapelon: Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: Results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 107:103-111, 2008.
Реєстраційне посвідчення УТРОЖЕСТАН® UA/2651/01/01, № UA/2651/01/02 від 23.09.2013.
Реєстраційне посвідчення ЕСТРОЖЕЛЬ® UA/4120/01/01 від 16.03.2016.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МГТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА, ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЭСТРОГЕНОВ И ВИДА ПРОГЕСТАГЕНА

Анализ данных клинических исследований и международных рекомендаций

С.А. Шурпяк, к. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского НМУ им. Данила Галицкого

Гормональная терапия остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и генитоуринарного синдрома при менопаузе. Имеющиеся на сегодняшний день доказательства свидетельствуют, что для женщин моложе 60 лет и с длительностью постменопаузы, не превышающей 10 лет, не имеющих противопоказаний, преимущества назначения системной гормональной терапии с целью лечения вазомоторных симптомов, нарушений сна и профилактики потери костной ткани превышают возможные риски. Кроме того, получены данные о статистически значимом снижении смертности от всех причин у женщин, которые инициируют гормональную терапию в возрасте моложе 60 лет и/или в течение 10 лет после начала менопаузы.

Менопаузальная гормональная терапия включает широкий спектр гормональных препаратов и путей введения, которые потенциально имеют различные риски и преимущества, в связи с чем термин «эффект класса» вводит в заблуждение и является неуместным. Риски менопаузальной гормональной терапии различаются в зависимости от состава, дозы и пути введения гормонов, а также сроков начала и продолжительности использования как эстрогенов, так и прогестерона. Использование трансдермальных эстрогенов в комбинации с прогестероном представляется более безопасным в отношении венозной тромбоземболии, особенно у женщин с высоким риском. Применение трансдермальных эстрогенных препаратов по сравнению с пероральными эстрогенами связано с меньшей вероятностью развития тромботического риска, и, возможно, риска развития инсульта и ишемической болезни сердца. В случае необходимости применения прогестерона более безопасной альтернативой является микронизированный прогестерон.

Менопаузальная гормональная терапия требует периодической переоценки преимуществ и рисков для принятия решения о продолжении или прекращении ее использования. Применение гормональной терапии в постменопаузе у женщин с менопаузальными нарушениями должно основываться на оценке всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, возраста и времени с момента наступления менопаузы. Продолжительность терапии должна быть мотивирована показаниями, решение должно приниматься совместно с врачом.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, менопауза, трансдермальные эстрогены, микронизированный прогестерон, тромбоземболия, инсульт, рак молочной железы, сексуальная функция.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧІВІСТЬ МГТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ, ШЛЯХУ ВВЕДЕННЯ ЕСТРОГЕНІВ І ВИДУ ПРОГЕСТАГЕНУ

Аналіз даних клінічних досліджень і міжнародних рекомендацій

С.О. Шурпяк, к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського НМУ ім. Данила Галицького

Гормональна терапія залишається найбільш ефективним методом лікування вазомоторних симптомів і генитоуринарного синдрому при менопаузі. Наявні на сьогоднішній день докази свідчать, що для жінок, молодших за 60 років і з тривалістю постменопаузи, що не перевищує 10 років, які не мають протипоказань, переваги призначення системної гормональної терапії з метою лікування вазомоторних симптомів, порушень сну і профілактики втрати кісткової тканини перевищують можливі ризики. Крім того, отримані дані про статистично значуще зниження смертності від усіх причин у жінок, які ініціюють гормональну терапію у віці, молодшому за 60 років та/або протягом 10 років після початку менопаузи.

Менопаузальна гормональна терапія включає широкий спектр гормональних препаратів і шляхів введення, які потенційно мають різні ризики і переваги, через що термін «ефект класу» вводить в оману і є недоречним. Ризики менопаузальної гормональної терапії розрізняються залежно від складу, дози і шляху введення гормонів, а також термінів початку і тривалості використання як естрогенів, так і прогестерону. Використання трансдермальних естрогенів у комбінації з прогестероном видається безпечнішим стосовно венозної тромбоемболії, особливо в жінок із високим ризиком. Застосування трансдермальних естрогенних препаратів у порівнянні з пероральними естрогенами пов'язано з меншою ймовірністю розвитку тромботичного ризику, і, можливо, ризику розвитку інсульту та ішемічної хвороби серця. В разі необхідності застосування прогестерону безпечнішою альтернативою є мікронізований прогестерон.

Менопаузальна гормональна терапія вимагає періодичної переоцінки переваг і ризиків для прийняття рішення про продовження або припинення її використання. Застосування гормональної терапії в постменопаузі в жінок із менопаузальними порушеннями має ґрунтуватися на оцінці всіх факторів ризику серцево-судинних захворювань, віку та часу з моменту настання менопаузи. Тривалість терапії повинна бути мотивована показаннями, рішення має прийматися спільно з лікарем.

Ключові слова: менопаузальна гормональна терапія, менопауза, трансдермальні естрогени, мікронізований прогестерон, тромбоемболія, інсульт, рак молочної залози, сексуальна функція.

THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF MHT DEPENDING ON THE TYPE, ROUTE OF ADMINISTRATION OF ESTROGENS, AND THE TYPE OF PROGESTOGEN

Analysis of data from clinical trials and international recommendations

S.O. Shurpyak, PhD, associate professor at the Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Faculty of Postgraduate Education of Danylo Halysky Lviv National Medical University

The hormone therapy remains the most effective method for treating of the vasomotor symptoms and genitourinary syndrome in menopause. The evidence available to date suggests that for women younger than 60 and with a postmenopause no more than 10 years without contraindications, the benefits of administering systemic hormone therapy for the treatment of vasomotor symptoms, sleep disorders and prevention of bone loss exceed possible risks. In addition, the data about statistically significant reduction in all-cause mortality in women who initiate hormone therapy before the age of 60 and/or 10 years after the onset of menopause have been obtained.

Menopausal hormone therapy (MHT) includes a wide range of hormonal drugs and administration routes that potentially have different risks and benefits, and therefore the term “class effect” is misleading and inappropriate. The risks of menopausal hormone therapy vary depending on the composition, dose and route of administration of hormones, as well as the timing of the onset and duration of use of both estrogens and progesterone. The use of transdermal estrogens in combination with progesterone seems safer for venous thromboembolism, especially in high-risk women. The use of transdermal estrogen drugs in comparison with oral estrogens is associated with a lesser likelihood of developing thrombotic risk, and possibly the risk of developing stroke and coronary heart disease. If progesterone is needed, micronized progesterone is a safer alternative.

MHT requires a periodic reassessment of the benefits and risks for deciding whether to continue or stop using it. The use of postmenopausal hormone therapy in women with menopausal disorders should be based on an assessment of all risk factors for cardiovascular disease, age and time from the onset of menopause. The duration of therapy should be motivated by the indications, and the decision should be taken in conjunction with the doctor.

Keywords: menopausal hormone therapy, menopause, transdermal estrogens, micronized progesterone, thromboembolism, stroke, breast cancer, sexual function.