

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ С ДИДРОГЕСТЕРОНОМ:

АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ УЛЬТРАНИЗКИХ ДОЗ

В ряде исследований показано, что менопаузальная гормонотерапия (МГТ), состоящая из 1 мг 17β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона, является эффективной для снижения выраженности климактерических симптомов и повышения минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе [1, 2] и в то же время имеет благоприятные показатели безопасности для эндометрия и паттерна кровотечений [3, 4]. Тем не менее современные руководства рекомендуют использовать для лечения симптомов менопаузы наименьшие эффективные дозы эстрогенов [5–7]. В связи с этим был разработан новый комбинированный режим МГТ с непрерывным использованием сверхнизких доз гормонов – 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона. Использование ультранизких доз эстрогенов позволяет обеспечить защиту эндометрия более низкими дозами прогестагенов. Подобные низкодозовые комбинации МГТ могут снизить частоту возникновения нежелательных явлений, таких как чувствительность молочных желез, маточные кровотечения, сердечно-сосудистые заболевания, ишемический инсульт и венозные тромбоэмболические осложнения, и в то же время сохранить эффективность в отношении климактерических симптомов [8–12]. Появление в арсенале гинекологов ультранизкодозированной МГТ, вероятно, улучшит приверженность пациентов данному режиму лечения. Кроме того, низкие дозы эстрогенов особенно полезны для женщин старшего возраста (более 59 лет).

Ключевые слова: менопауза, гормонотерапия, дидрогестерон, эстроген-содержащие препараты.

A.A. SMETNIK, PhD in medicine, Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY WITH DYDROGESTERONE: ASPECTS OF EFFICACY AND SAFETY OF ULTRA-LOW DOSES

A number of studies have shown that menopausal hormone therapy (MHT), consisting of 1 mg 17β-estradiol and 5 mg dydrogesterone, is effective to reduce the severity of menopausal symptoms and increases bone mineral density in postmenopausal women [1] and at the same time has a favorable safety indicators for the endometrium and the pattern of bleeding [2, 3]. Nevertheless, current guidelines recommend the use for the treatment of menopausal symptoms of the lowest effective dose of estrogen [4–6]. In this regard, we developed a new combined mode of MHT with continuous use of ultra-low doses of hormones – 0.5 mg 17β-estradiol and 2.5 mg of dydrogesterone. The use of ultra-low doses of estrogen protects the endometrium by lower doses of progestogen. Similar combinations of low doses of MHT can reduce the incidence of adverse events, such as the sensitivity of the mammary glands, uterine bleeding, cardiovascular disease, ischemic stroke and venous thromboembolic complications, and at the same time, to maintain effectiveness against menopausal symptoms [7–11]. The appearance of in the arsenal of gynecologists of ultra-low dose MHT is likely to improve the patient's adherence to this treatment regime. In addition, a low dose of estrogen is particularly useful for older women (>59 years).

Keywords: menopause, hormone therapy, dydrogesterone, estrogen-containing drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Безопасность и эффективность менопаузальной гормонотерапии (МГТ) определяется набором входящих в состав препарата соединений, их сочетанием и дозой.

Согласно исследованию «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), самыми серьезными рисками, связанными с комбинированной МГТ, являются рак молочной железы, инсульт и венозная тромбоэмболия. На сегодняшний день комбинации эстрадиола и природного прогестерона или его ретроизомера дидрогестерона являются единственными комбинированными схемами МГТ, в отношении которых обширные исследования «случай – контроль» или когортные исследования не показывают повышения ни одного из трех указанных рисков [2, 13].

Результаты целого ряда исследований подтверждают, что комбинации эстрадиола с дидрогестероном эффективно облегчают менопаузальные симптомы и предотвращают остеопороз, обладая при этом хорошим профилем безопасности. В исследованиях были получены результаты, согласующиеся и даже превышающие ожидаемое снижение вазомоторных симптомов [14–16]. При приеме 17β-эстрадиола с дидрогестероном (Э/Д) улучшались и другие менопаузальные симптомы, такие как недержание мочи [17], сексуальные расстройства [18, 19], потеря эластичности кожи [20], а также качество жизни, обусловленное состоянием здоровья [14, 21]. Данные также показывают, что эта комбинация в составе МГТ обладает дополнительными преимуществами в отношении определенных показателей метаболизма, включая липиды, инсулин, глюкозу и распределение жировой ткани.

Преимущества могут быть оптимизированы, а риски минимизированы путем индивидуального подбора лечения и дозировки, наиболее подходящих конкретной женщине в определенной стадии менопаузального периода. При правильном применении МГТ играет важную роль в улучшении и поддержке здоровья женщины.

Выбор МГТ огромен, и режим должен подбираться для каждой пациентки индивидуально, с учетом ее симптомов и специфических факторов риска. Различные комбинации обеспечивают специфические преимущества. Согласно современным рекомендациям, основной целью лечения является достижение контроля симптомов с использованием минимальной эффективной дозы МГТ [8, 10]. Низкие дозы эстрогенов требуют сочетания со сравнительно низкими дозами прогестагенов для обеспечения безопасности эндометрия. Этот подход позволяет минимизировать нежелательные явления, вызванные МГТ. На сегодняшний день доступны четыре различные дозировки комбинаций Э/Д: два циклических комбинированных препарата для фазы менопаузального перехода (Э/Д 2/10 мг и Э/Д 1/10 мг) и два непрерывных комбинированных препаратов для женщин в постменопаузе (Э/Д 1/5 мг и Э/Д 0,5/2,5 мг).

Диапазон доступных дозировок Э/Д позволяет находить баланс между необходимостью контролировать симптомы и использовать минимальную дозу по соображениям безопасности. Как и при других способах лечения, в случае МГТ преимущества должны всегда сопоставляться с рисками. Для того чтобы оптимизировать и персонализировать лечение, необходима хорошая осведомленность о специфических преимуществах, предоставляемых определенными сочетаниями гормонов и различными дозами препаратов.

ВЛИЯНИЕ НА ПРИЛИВЫ

Вазомоторные симптомы, такие как приливы и потливость по ночам, являются наиболее частыми жалобами, связанными с менопаузой. По оценкам специалистов, около 75% женщин в возрасте старше 50 лет испытывают приливы [22]. Большинство испытывает приливы около двух лет, однако около 10% страдают от них более 10 лет [6, 23]. Вазомоторные симптомы вносят негативный вклад в физическое и психосоциальное благополучие [22], и соответствующее снижение качества жизни является одной из основных причин, по которым женщины в этом периоде обращаются за помощью к врачу [24].

Общепризнано, что наиболее эффективным средством для лечения вазомоторных симптомов являются эстрогенсодержащие препараты [6, 7, 25]. Несмотря на растущий интерес к негормональной медикаментозной терапии (например, антидепрессантам и гипотензивным препаратам) и растительным лекарственным средствам, возникший после публикации результатов исследования WHI [26], МГТ остается стандартным методом лечения вазомоторных симптомов умеренной и сильной интенсивности.

Текущие руководства по терапии менопаузальных симптомов рекомендуют использовать минимальную

эффективную дозу эстрогенов. Известно, что пероральный прием 1 и 2 мг 17β-эстрадиола является высокоэффективным при лечении менопаузальных симптомов [6, 7, 16, 25]. Для выполнения текущих рекомендаций по обеспечению минимальной эффективной дозы была разработана ультранизкодозированная пероральная терапия, включающая 0,5 мг 17β-эстрадиола, совмещенная с непрерывным приемом 2,5 мг дидрогестерона (Э 0,5/Д 2,5).

Было проведено двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование, в которое вошли 313 женщин: 124 – в группу с приемом Э 0,5/Д 2,5; 62 – в группу с приемом Э 1 мг/Д 5 мг и 127 – в группу с приемом плацебо [14].

В двух группах с приемом действующего препарата наблюдалось постоянное снижение числа приливов умеренной и сильной интенсивности во время лечения, причем это снижение было значимо выше, чем в контрольной группе. Среднее изменение ежедневного числа приливов умеренной и сильной интенсивности к 13-й неделе по сравнению с исходными значениями в группе Э 0,5/Д 2,5 ($-6,4 \pm 3,5$) было сравнимо с таковым в группе Э 1/Д 5 ($-6,3 \pm 2,7$). В контрольной группе изменение было значительно меньшим ($-4,9 \pm 3,5$) ($p < 0,001$).

Вторичные показатели эффективности подтвердили эти выводы. Среднее изменение по сравнению с исходными значениями в числе ежедневных приливов в группе Э 0,5/Д 2,5 было существенно выше, чем в контрольной группе, к 4 ($p < 0,05$), 8 ($p < 0,005$) и 13-й ($p < 0,001$) неделям.

Низкие дозы эстрогенов требуют сочетания со сравнительно низкими дозами прогестагенов для обеспечения безопасности эндометрия. Этот подход позволяет минимизировать нежелательные явления, вызванные МГТ

Все участницы исследования заполняли Шкалу симптомов менопаузы (ШСМ) для оценки качества жизни, обусловленного состоянием здоровья. Средний общий результат по ШСМ до начала исследования был сравним во всех трех группах (Э 0,5/Д 2,5: $18,81 \pm 7,50$, плацебо: $18,84 \pm 6,87$ и Э 1/Д 5: $18,31 \pm 7,90$). Наибольший вклад в общую оценку вносили соматовегетативные симптомы (среднее 8,2–8,5), в особенности приливы/потливость. Как в группе Э 0,5/Д 2,5, так и в группе Э 1/Д 5 наблюдалось существенное ($p < 0,05$) снижение проявлений симптома «приливы/потливость» по сравнению с контрольной группой. Кроме влияния на «приливы/потливость», в группе Э 1/Д 5 наблюдалось также существенно ($p < 0,05$) более выраженное улучшение в симптоме «нарушения сна» по сравнению с контрольной группой. В итоге изменения, достигнутые при приеме комбинации Э 0,5/Д 2,5, были сравнимы с таковыми для комбинации Э 1/Д 5.

Предыдущие исследования показали, что по результатам 3 месяцев лечения 0,5 мг 17β-эстрадиола более эффективно по сравнению с плацебо. В двойном слепом

исследовании без контроля для подбора дозы 17 β -эстрадиола, проводившемся среди 333 женщин в постменопаузе, дозы 0,5, 1 и 2 мг значимо более эффективно, чем плацебо, снижали число приливов умеренной и сильной интенсивности [27]. Существенных преимуществ не давала только доза 0,25 мг. Другое аналогичное исследование 145 женщин в постменопаузе также показало, что 0,5 и 1 мг 17 β -эстрадиола снижают число приливов умеренной и сильной интенсивности и всех приливов в большей мере, чем плацебо [28].

Эстрогенный компонент в составе МГТ также предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой. Некоторые исследования позволяют предположить, что МГТ приводит к снижению числа переломов до 27%

В исследовании P.M. Maki et al. была установлена четкая взаимосвязь между частотой приливов разной степени выраженности и нарушением когнитивных функций (в первую очередь памяти). Чем большее количество приливов было зафиксировано у пациентки, тем более значительные нарушения памяти отмечали у нее [29]. Таким образом можно сделать вывод о том, что эффективная терапия приливов МГТ может быть ассоциирована со снижением частоты когнитивных нарушений.

ВЛИЯНИЕ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ

Эстрогенный компонент в составе МГТ также предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой [30]. Некоторые исследования позволяют предположить, что МГТ приводит к снижению числа переломов до 27% [31]. На основании данных по эффективности, цене и безопасности Международное общество по менопаузе считает МГТ методом первой линии для профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе моложе 60 лет [6]. Ряд исследований показали, что комбинация Э/Д является эффективным методом профилактики и лечения остеопороза [1, 32–34].

В двойном слепом проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (n = 595) через 2 года лечения было показано существенное повышение средней минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника у женщин, получавших Э 1/Д 10 (увеличение на 5,2%) и Э 2/Д 10 (увеличение на 6,7%) (p < 0,001), тогда как в группе плацебо МПК снижалась (-1,9%). Также отмечалось повышение МПК шейки бедра в обеих группах (2,7% в группе Э 1/Д 10 и 2,5% в группе Э 2/Д 10, p < 0,001), в то время как МПК этой области в группе плацебо снижалась (-1,8%). Терапия Э 1/Д 5 сопровождалась достоверным повышением МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходными показателями через 6 месяцев (2,40%, p < 0,01) и через 12 месяцев (3,63%, p < 0,01). Через 12 месяцев МПК шейки бедра повышалась на 1,16% (p < 0,01 по сравнению с исходным) [34].

Основным результатом стало то, что дозы эстрадиола 1 и 2 мг приводили к значительному и схожему увеличению МПК [35]. Существуют данные о способности микро-низированного 17 β -эстрадиола в дозе 0,5 мг также оказывать положительное влияние на МПК [36].

В одном более раннем исследовании было сделано предположение, что дидрогестерон может нивелировать положительное действие эстрадиола на кости [32]. Однако большинство исследований показало, что дидрогестерон не снижает положительное влияние эстрадиола на кости. Еще одно исследование анализировало действие Э/Д 1/5, 1/10, 2/10 и 2/20 мг на МПК. Обе дозы эстрадиола (1 и 2 мг) эффективно сохраняли МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра [34], но процент положительного ответа на лечение более низкой дозировкой у женщин старше 59 лет был таким же, как и при применении более высокой дозировки у женщин моложе 59 лет. Этот факт позволяет предположить, что использование низкой дозы эстрадиола может быть особенно полезным для женщин старшего возраста, у которых риск переломов в этих местах особенно велик. Более того, кривая зависимости «доза – эффект», экстраполированная из этого исследования, позволяет предположить, что 0,5 мг эстрадиола будет эффективно предотвращать потерю костной массы [34].

Результаты исследований подтверждают, что на основании данных по влиянию на МПК прием Э/Д эффективен в различных дозах для профилактики и лечения остеопороза. Кроме того, дидрогестерон, по всей видимости, не тормозит снижение ремоделирования костной ткани, вызванное эстрадиолом [35].

ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Исследование WHI показало существование повышенного риска возникновения венозного тромбоза и инсульта на фоне МГТ, состоящей только из эстрогенов (конъюгированных эквиэстрогенов, КЭЭ), а также из комбинации «эстроген/прогестаген – КЭЭ/медроксипрогестерона ацетат (МПА)» [37, 38].

Известно, что наиболее важными параметрами для оценки риска развития кардиоваскулярных нарушений, помимо воздействия на артериальное давление, являются метаболические параметры, такие как липидный профиль, и оценка риска развития диабета [39].

Целый ряд исследований изучали действие перорального применения Э/Д на липиды и маркеры гемостаза [40–44]. Выявлено, что пероральный прием Э/Д в целом положительно влияет на липидный профиль. Эта комбинация эффективно повышает липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Также были зафиксированы существенные улучшения в уровне общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеина (а) [44–46]. Э/Д, похоже, не оказывал отрицательного влияния на триглицериды. Таким образом, пероральный прием Э/Д может оптимизировать липидный профиль у женщин с нормальным уровнем триглицеридов [35].

Безопасность для сердечно-сосудистой системы исследовалась также в ряде публикаций [47, 48]. В частности, в двух статьях говорилось об эффективном влиянии Э/Д на суточное артериальное давление. По данным 24-часового мониторингирования было показано, что комбинации Э/Д снижают артериальное давление [47]. Понижение АД, предположительно, вызывается эстрогенным компонентом, и дидрогестерон, обладающий нейтральным воздействием на сосуды, не ослабляет этот эффект. Принимая во внимание обратные результаты, полученные в исследовании WHI, проводившемся в популяции женщин, более 40% которых страдали первичной артериальной гипертензией, это следует рассматривать как важный факт для применения в клинической практике [13]. Этот факт важен, т. к. гипертензия – один из наиболее серьезных факторов риска инсульта. Данные позволяют предположить, что, как и другие МГТ, комбинации Э/Д не увеличивают риск геморрагического инсульта.

Считается, что оксид азота (NO) является наиболее важным эндогенным сосудорасширяющим соединением. Более того, NO обладает антиагрегантными, антипролиферативными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами и, следовательно, участвует почти во всех подпроцессах атерогенеза. В нагрузочном эксперименте было продемонстрировано, что дидрогестерон и его главный метаболит 20 α -дигидро-дидрогестерон (DHD), обладающий выраженной активностью, не ослаблял такой эстрадиол-индуцированный благоприятный эффект, как повышение активности и экспрессии NO-синтазы [49]. МПА, наоборот, оказывал негативное действие на этот параметр.

Шнайдер и др. изучили риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта или венозной тромбоэмболии у пациенток, принимавших Э/Д, другую МГТ или не принимавших МГТ. При применении комбинации Э/Д не было отмечено нежелательного влияния на частоту случаев инфаркта миокарда или ишемического инсульта. Прием Э/Д не увеличивал риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с другими типами МГТ [48].

Несмотря на распространенное мнение, что женщины набирают вес при использовании МГТ, большинство исследований позволяют предположить, что женщины, использующие МГТ, набирают меньше веса или меньше жировой ткани, чем те, кто не использует МГТ

Известно, что пероральная МГТ увеличивает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [50, 51]. Появляются данные, позволяющие предположить, что риск ВТЭ зависит от дозы эстрогена [52]. Исследование ESTHER изучило различия в риске для конкретных комбинаций МГТ и способов введения [53]. Дидрогестерон не повышал риск ВТЭ, связанный с пероральным приемом эстрогена (ОР 0,9, 95% ДИ 0,4–2,3). Было показано, что другие прогестагены (ОР 3,9, 95% ДИ 1,5–10,0) дополнительно

увеличивали риск ВТЭ, связанный с пероральным приемом эстрогена (ОР 4,2, 95% ДИ 1,5–11,6). Пероральный дидрогестерон в комбинации с трансдермальным эстрадиолом не приводил к увеличению ВТЭ в сравнении с пациентками, не использовавшими МГТ [53]. Это позволяет предположить, что дидрогестерон может являться предпочтительным прогестагеном с точки зрения риска тромбоэмболии.

Также было показано, что после 3-месячного периода приема комбинации «эстрадиол/дидрогестерон» значительно снижалась концентрация гомоцистеина, и к концу 6-месячного исследования этот эффект сохранялся [54]. В других исследованиях были зарегистрированы сопоставимые результаты [55, 56].

Датское исследование остеопороза собрало данные 1 006 женщин в возрасте 45–58, у которых менопауза наступила недавно. В отличие от исследования WHI, указанная выборка является репрезентативной для женщин, которые обычно начинают МГТ. Результаты этого рандомизированного клинического исследования показали, что через 10 лет у женщин был существенно снижен суммарный риск смерти, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Не наблюдалось увеличения риска венозной тромбоэмболии или инсульта [57].

Несмотря на распространенное мнение, что женщины набирают вес при использовании МГТ, большинство исследований позволяют предположить, что женщины, использующие МГТ, набирают меньше веса или меньше жировой ткани, чем те, кто не использует МГТ [58]. В исследованиях было показано, что у женщин, принимавших Э/Д, не наблюдалось соответствующих изменений, связанных с менопаузой (увеличение общей массы жировой ткани и сдвиг в сторону мужского типа распределения жировой ткани) [45, 59].

Дефицит эстрогенов в менопаузе связан со снижением чувствительности к инсулину, прогрессирующим с продолжительностью постменопаузы, а также со снижением толерантности к глюкозе и гиперинсулинемией. Использование МГТ приводило к снижению частоты случаев диабета на 35% и существенному снижению уровня глюкозы натощак у женщин с кардиологическими заболеваниями [60]. Метаанализ базы литературных данных за почти 40 лет позволил заключить, что «МГТ снижает центральное ожирение, инсулинорезистентность, возникновение новых случаев диабета, уровни атерогенных липидов, артериальное давление, адгезивные молекулы и ряд факторов свертывающей системы крови у женщин без диабета и снижает инсулинорезистентность и уровень глюкозы натощак у женщин с диабетом [61]». В продолжение этой темы было показано, что пероральный прием эстрадиола снижает уровень инсулина и глюкозы натощак, одновременно увеличивая чувствительность к инсулину. Исследования с использованием комбинаций Э/Д показали, что они могут обратить вызванные менопаузой изменения секреции инсулина [44, 62]. Сделан вывод о том, что дидрогестерон в составе МГТ не оказывает отрицательного влияния на положительный эффект эстрогена [45].

ВЛИЯНИЕ НА МОЛОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ

Предполагается, что любое увеличение риска рака молочной железы при использовании МГТ является малым, с частотой случаев <1,0 на 1 000 женщин за год использования [7, 63]. Исследование WHI показало увеличение риска рака молочной железы при использовании комбинированной МГТ (КЭЭ/МПА) [64], но существенное увеличение исчезло после того, как были внесены поправки на искажающие факторы для женщин, которые ранее не использовали МГТ [65]. У женщин, которые 5 лет получали только эстрогены, наблюдалось существенное снижение риска [66, 67]. Полученные результаты привели к повышению интереса к роли прогестагена и его влиянию на рак молочной железы.

Значимость прогестагенов в отношении пролиферации клеток молочной железы и метастазов подчеркивалась в целом ряде проведенных экспериментальных исследований [68–71]. Кроме воздействия на эпителиальные клетки молочной железы, представляется важным влияние прогестагенов на стромальные факторы. Существуют убедительные данные, что различные прогестагены, входящие в состав МГТ, способны по-разному влиять на молочную железу.

In vitro было изучено локальное образование в молочной железе самого активного эндогенного эстрогена, эстрадиола, синтезируемого из менее активных предшественников [72]. Два типа культур клеток молочной железы, MCF-7 и T47-D, подвергали действию эстрогена сульфата, основного источника эстрогена в клинических условиях. Определялась степень ингибирования образования эстрадиола из эстрогена сульфата под действием дидрогестерона и его главного (и биологически активного) метаболита, 20 α -дигидро-дидрогестерона (DHD). Дидрогестерон, и в особенности DHD, уменьшал образование эстрадиола, ингибируя сульфатазу и 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназу. Эффект DHD, который также является прогестагенным, имеет особое значение, так как его концентрация в плазме намного выше, чем концентрация дидрогестерона.

Различные комбинации «эстроген/прогестаген» обладают разным влиянием не только на риск развития рака молочной железы, но и на другие побочные эффекты, связанные с молочной железой, такие, например, как болезненность молочных желез. Комбинации эстрадиола с дидрогестероном имеют благоприятный профиль в отношении масталгии.

Профиль риска таких прогестагенов, как прогестерон и дидрогестерон, может отличаться от профиля риска «синтетических» прогестинов, это в полной мере подтверждается результатами, полученными в ходе французского обширного когортного исследования E3N.

У пациенток, получавших дидрогестерон (в комбинации с эстрогеном, вводимым перорально или трансдермально), относительный риск составил 1,16 (95% ДИ: 0,94–1,43) по сравнению с женщинами, не получавшими МГТ. Имела место тенденция к повышению риска развития инвазивного рака молочной железы при длительном

применении комбинаций «синтетических» прогестагенов, которые часто используются при МГТ [73]. Однако для комбинации «эстрадиол/дидрогестерон» тенденции к повышению риска развития инвазивного рака с увеличением продолжительности терапии не наблюдалось ($p = 0,16$). Еще раз необходимо подчеркнуть, что эффекты дидрогестерона и прогестерона очень похожи.

Положительные результаты, касающиеся влияния дидрогестерона на молочную железу, полученные в исследовании E3N, были воспроизведены в других проведенных обсервационных исследованиях [74, 75]. В обширном когортном исследовании на базе финской популяции, где проводилась оценка всех финских женщин старше 50 лет, которые получали комбинацию «эстрадиол/прогестаген» в течение не менее 6 месяцев ($n = 221\,551$), не наблюдалось повышенного риска развития рака молочной железы в случае применения дидрогестерона (ОР 1,13, 95% ДИ: 0,49–2,22) [74]. Другие прогестагены, наоборот, повышали риск при комбинировании их с эстрадиолом в последовательном режиме или в виде непрерывной терапии (ОР для > 5 лет 1,78, 95% ДИ: 1,64–1,90 и 2,07, 95% ДИ: 1,84–2,30 соответственно). Аналогично последние экспертные оценки по Базе данных семейных врачей Великобритании (UK General Practitioners Research Data Base – GPRD) не выявили повышенного риска при применении комбинаций эстрадиола и дидрогестерона, хотя углубленные анализы в сравнении с другими прогестагенами еще не опубликованы [75].

Различные комбинации «эстроген/прогестаген» обладают разным влиянием не только на риск развития рака молочной железы, но и на другие побочные эффекты, связанные с молочной железой, такие, например, как болезненность молочных желез. Комбинации эстрадиола с дидрогестероном имеют благоприятный профиль в отношении масталгии

Данные, полученные в исследованиях in vitro, позволяют предположить, что в отличие от некоторых других прогестагенов прогестерон и дигидрогестерон – отдельно или в комбинации с эстрадиолом – не оказывают пролиферативного эффекта на клетки рака молочной железы [76].

Учитывая вышесказанное, возможно предположить, что ультранизкие дозы комбинации Э/Д в составе МГТ обладают оптимальным профилем безопасности для молочной железы.

ВЛИЯНИЕ НА ЭНДОМЕТРИЙ

Известно, что низкодозовый непрерывный комбинированный режим МГТ связан с лучшим профилем кровотечений по сравнению со стандартными дозами [9]. Одной из вторичных целей двойного слепого многоцентрового рандомизированного исследования было установление профиля кровотечений, связанного с комбина-



Фемостон® 1
Диогенестрон + Эстрадиол

Фемостон® 2
Диогенестрон + Эстрадиол

Фемостон® 2 мини
5 мг + 1 мг
Диогенестрон + Эстрадиол

Фемостон® 2 мини
2,5 мг + 0,5 мг
Диогенестрон + Эстрадиол

Фемостон® 2 мини
2,5 мг + 0,5 мг
Диогенестрон + Эстрадиол

Фемостон® 2 мини
2,5 мг + 0,5 мг
Диогенестрон + Эстрадиол

Фемостон® мини
2,5 мг + 0,5 мг
Дигестерон + Эстрадиол

[illegible]

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением квалификации специалистов, работающих в сфере здравоохранения.



RUFMS160965a_09.09.2016

цией Э 0,5/Д 2,5, который был оценен за период исследования в 12 месяцев в соответствии с требованиями Руководства Комитета по контролю за оборотом медицинской продукции, предназначенной для людей (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [14]. Во всех группах вагинальные кровотечения были в целом слабыми, и у большинства женщин за все время исследования не наступало ни одного случая кровотечения. Тем не менее профиль кровотечений был несколько лучше в группе Э 0,5/Д 2,5, с меньшим числом дней с кровотечениями/мажущими выделениями на протяжении первых 8 циклов, чем в группе Э 1/Д 5. Общий процент отсутствия менструаций при приеме комбинации Э 0,5/Д 2,5 составлял 81% и увеличивался до 91% к 10–12-му месяцу.

Известно, что низкодозовый непрерывный комбинированный режим МГТ связан с лучшим профилем кровотечений по сравнению со стандартными дозами

Более четырех эпизодов кровотечения/мажущих выделений было зафиксировано только у одной или двух женщин в каждой группе. Средний интервал времени без кровотечений составлял 259 ± 131 в группе Э 0,5/Д 2,5 и 223 ± 138 дней в группе Э 1/Д 5 [14].

Результаты открытого многоцентрового исследования подтверждают безопасность для эндометрия комбинированной МГТ сверхнизкими дозами с использованием 0,5 мг 17 β -эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона у женщин

в постменопаузе. После годового лечения у одной женщины (0,27%, 95% ДИ: 0,01–1,48%) развился неблагоприятный исход со стороны эндометрия в виде простой гиперплазии. Это находится в пределах диапазона рекомендаций CHMP для вынесения заключения о безопасности для эндометрия новых режимов МГТ, который требует, чтобы верхняя граница двустороннего 95% ДИ для частоты развития неблагоприятных исходов со стороны эндометрия не превышала 2% [77].

Таким образом, комбинированная МГТ ультранизкими дозами с использованием 0,5 мг 17 β -эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона продемонстрировала безопасность для эндометрия у женщин в постменопаузе в соответствии с рекомендациями CHMP вместе с благоприятным паттерном развития аменореи и хорошей переносимостью терапии большинством женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно заключить, что ультранизкая доза комбинации 17 β -эстрадиола с дидрогестероном в составе МГТ не только эффективно снижает вазомоторные симптомы, благотворно влияет на другие проявления климактерического синдрома и улучшает качество жизни женщин, но и обладает оптимальным профилем безопасности в отношении молочных желез и эндометрия, сердечно-сосудистой системы, а следовательно, удовлетворяет требованиям современных рекомендаций по ведению женщин в постменопаузе.



ЛИТЕРАТУРА

- Stevenson JC, Teter P, Lees B. 17 β -Oestradiol (1 mg/day) continuously combined with dydrogesterone (5, 10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*, 2001, 38: 197–203.
- Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметникова. М.: Литера, 2006. 846 с.
- Quereux C, Pornel B, Bergeron C, Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1 mg 17 β -oestradiol and 5 mg dydrogesterone (Femoston-conti): endometrial safety and bleeding profile. *Maturitas*, 2006, 53: 299–305.
- Bergeron C, Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17 β -oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. *Maturitas*, 2001, 37: 191–199.
- Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human. Core SmPC for Hormone Replacement Therapy. Updated: 2004.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2010, 17: 242–255.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016, 19(2):109–150.
- Ettinger B. Rationale for the use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas*, 2007, 57: 81–84.
- Van de Weijer PHM, Mattsson L-A, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. *Maturitas*, 2007, 56: 231–248.
- Johansen OE, Qvigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0.5 mg/NETA 0.1 mg. *Adv Ther*, 2008, 25: 525–551.
- Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*, 2007, 10: 120–131.
- Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas*, 2008, 59: 2–6.
- Mueck AO, Seeger H, Böhling KJ. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas*, 2009, 65(1): 51–60.
- Stevenson JC, Durand G, Kahler E et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*, 2010, 67: 227–32.
- Cieraad D, Conradt C, Jesinger D, et al. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2006, 274: 74–80.
- Репина М.А. Проблемы менопаузального перехода: низкодозированная заместительная гормональная терапия микронизированным эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном. *Фарматека*, 2008; 14: 39–44.
- Kok AL, Burger CW, van de Weijer PH, et al. Micturition complaints in postmenopausal women treated with continuously combined hormone replacement therapy: a prospective study. *Maturitas*, 1999, 31: 143–9.
- Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, et al. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric*, 2011, 14: 661–8.
- Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of post-menopausal vaginal atrophy. *Climacteric*, 2010, 13: 509–22.
- Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric*, 2007, 10: 320–34.
- Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Проблемы климактерия и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе с использованием препарата «Фемостон (1/5)». *ПМЖ*. 2003. 14. 808.
- Utian, W.H. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes*, 2005, 3: 47–56.
- Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause*, 2002, 9: 156–161.
- Santoro N. Symptoms of menopause: hot flashes. *Clin Obstet Gynecol*, 2008, 51: 539–548.

25. AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract*, 2006, 12: 315–337.
26. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2003, 349: 523–534.
27. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber LJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*, 2000, 95: 726–731.
28. Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause*, 2000, 7: 310–317.
29. Pauline MM. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*, 2008, 15(5): 848–856.
30. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2006, 21: 817–28.
31. Christenson ES, Jiang X, Kagan R, et al. Osteoporosis management in post-menopausal women. *Minerva Ginecologica*, 2012, 64: 181–94.
32. Tobias JH, Clarke S, Mitchell K, et al. Analysis of the contribution of dydrogesterone to bone turnover changes in postmenopausal women commencing hormone replacement therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86: 1194–8.
33. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, et al. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17beta-estradiol and dydrogesterone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1997, 12: 806–12.
34. Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone. *Osteoporos Int*, 2001, 12(4): 251–8.
35. Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. *Maturitas*, 2013, 76: 10–21.
36. Ettinger B, Genant HK, Steiger P et al. Low-dosage micronized 17β-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1992, 166(2): 479–488.
37. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 2002, 288: 321–333.
38. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*, 2004, 291: 1701–1712.
39. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*, 2007, 115: 1481–1501.
40. Stevenson JC, Rioux JE, Komer L et al. 1 and 2 mg 17beta-estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women. *Climacteric*, 2005, 8: 352–9.
41. Kwok S, Charlton-Menys V, Pemberton P, et al. Effects of dydrogesterone and norethisterone, in combination with oestradiol, on lipoproteins and inflammatory markers in postmenopausal women. *Maturitas*, 2006, 53: 439–46.
42. Pernel B, Chevalier O, Netelenbos JC. Oral 17beta-estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women. *Menopause*, 2002, 9: 171–8.
43. Gelfand M, Fugere P, Bissonnette F. Cardiovascular risk factors during sequentially combined 17 beta oestradiol and dydrogesterone (Femoston), results from a one-year study in postmenopausal women. *Maturitas*, 1997, 26: 125–32.
44. Goddard IF, Manassiev NA, Felton CV, et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 2004, 60: 541–9.
45. Manassiev NA, Goddard IF, Crook D, et al. Effect of postmenopausal oestradiol and dydrogesterone therapy on lipoproteins and insulin sensitivity, secretion and elimination in hysterectomized women. *Maturitas*, 2002, 42: 233–42.
46. М.А. Геворкян, И.Б. Манухин, В.В. Казенашев. Опыт применения гормонотерапии при климактерических расстройствах. Фарматека. 2006; №2(117):5-7.
47. Kaya C, Cengiz SD, Cengiz B, et al. Long-term effects of low-dose 17beta-estradiol plus dydrogesterone on 24-h ambulatory blood pressure in healthy postmenopausal women: a 1-year, randomized, prospective study. *Gynecological Endocrinology*, 2007, 23(Suppl. 1): 62–7.
48. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*, 2009, 12: 445–53.
49. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril*, 2006, 86: 1235–1242.
50. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*, 1996, 348: 977–80.
51. Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *The Journal of the American Medical Association*, 2004, 292: 1573–80.
52. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010, 8: 979–86.
53. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, 2007, 115: 840–5.
54. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C et al. Postmenopausal oral 17beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril*, 1998, 69: 876–882.
55. Chiantera V, Sarti CD, Fornaro F et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause*, 2003, 10: 286–291.
56. Smolders RG, de Meer K, Kenemans P, Teerlink T, Jakobs C, van der Mooren MJ. Hormone replacement influences homocysteine levels in the methionine-loading test: a randomized placebo controlled trial in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 117: 55–59.
57. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: ran-domised trial. *British Medical Journal*, 2012, 345: e6409.
58. Santen RJ, Allred DC, Ardoen SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95: 1–66.
59. Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, et al. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 1998, 48: 691–9.
60. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of post-menopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138: 1–9.
61. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006, 8: 538–54.
62. Sztanko K, Rogatko I, Milewicz T, et al. Effect of hormone therapy on the enteroinular axis. *Menopause*, 2005, 12: 630–8.
63. Sturdee DW, Pines A, Archer DF, et al. Updated IMS recommendations on post-menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2011, 14: 302–20.
64. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progesterone breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2003, 289: 3243–53.
65. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas*, 2006, 55: 103–15.
66. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2004, 291: 1701–12.
67. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, 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 randomized placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2012, 13: 476–86.
68. Krämer E, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D, Mueck AO. The effects of progesterone and synthetic progestogens on growth factor and estradiol treated human cancerous and non-cancerous breast cells. *Menopause*, 2005, 12: 468–474.
69. Seeger H, Rakov V, Mueck AO. Dose dependent changes of the ratio of apoptosis to proliferation by norethisterone and medroxyprogesterone acetate in human breast epithelial cells. *Horm Metab Res*, 2005, 37: 468–473.
70. Krämer E, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D, Mueck AO. Characterization of the stimulatory effect of medroxyprogesterone acetate and chlormadinone acetate on growth factor treated normal human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2006, 98: 174–178.
71. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effects of estradiol and progestogens on TNF-alpha induced changes of biochemical markers for breast cancer growth and metastasis. *Gynecol Endocrinology*, 2008, 24: 576–579.
72. Chetrite GS, Thole HH, Philippe JC, Pasqualini JR. Dydrogesterone (Duphaston) and its 20-dihydro-derivative as selective estrogen enzyme modulators in human breast cancer cell lines. Effect on sulfatase and on 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Anticancer Res*, 2004, 24: 1433–1438.
73. 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*, 2008, 107: 103–111.
74. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*, 2009, 113: 65–73.
75. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*, 2009, 1–11 ([Epub ahead of print]).
76. Franke HR, Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas*, 2003, 46(Suppl. 1): 55–8.
77. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*, 2010, 66(2): 201–205.