

Хоецян С.Р., Зайдиева Я.З.

## Клиническая эффективность и состояние эндометрия при лечении климактерических расстройств у женщин в постменопаузе комбинированным пластырем

ГУ НЦАГиП Росмедтехнологий

**П**рогрессирующее увеличение средней продолжительности жизни женщин диктует необходимость разработки и внедрения рациональных программ профилактики и терапии нарушений, возникающих на фоне инволютивных изменений в репродуктивной системе в климактерии.

При проведении гормонотерапии определяющим фактором должен быть выбор наиболее приемлемой дозы и типа стероидных гормонов, которые обеспечат оптимальный клинический успех с минимальными побочными эффектами.

Наличие у большинства женщин в постменопаузе соматических заболеваний, таких как заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, гиперинсулинемия, гипертензия, нарушение системы гемостаза и высокий риск развития венозного тромбоза, ограничивает возможность использования традиционных пероральных форм заместительной гормонотерапии. В этом плане заслуживают внимание парентеральные формы, в частности, трансдермальные (1). Внедрение в практику трансдермальных терапевтических систем (пластыря) для введения эстрогенов и гестагенов было крупным достижением в области гормональной терапии. Кроме того, новое поколение трансдермальных терапевтических систем представлено тонким и пластичным матричным пластырем (гормоны растворены в адгезивном матриксе), что позволяет исключить раздражающее влияние на кожные покровы. Такой вид терапии позволяет обеспечить выделение и поддержание в организме постоянной контролируемой дозы, поддержание относительно постоянных уровней в течение длительного периода времени.

С фармакологической точки зрения трансдермальное поступление прогестагенов является более предпочтительным, так как вызываемые ими иногда печеночные побочные эффекты нежелательны (3).

Кроме того, новые матричные системы парентерального введения гормональных препаратов, при которых исключен эффект первичного прохождения гормонов через печень, позволяют снизить частоту побочных эффектов, повышают приемлемость и продолжительность применения гормонотерапии (4).

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности матричного пластыря, содержащего комбинацию различных доз эстрогенов (эстрадиола) и одинаковые дозы прогестагена (НЭТА) на симптомы климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.

Клиническая эффективность трансдермального гормонального препарата, с помощью пластыря, выделяющего эстрадиол и норэтистерона ацетат, при климактерическом синдроме (КС) изучена в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 52 женщин постменопаузального возраста.

Пластыри эстрадиол/НЭТА ТТС (эстрадиол/НЭТА ТТС 1 и 2) имеют одинаковое содержание эстрадиола (2%) и НЭТА (10%), но отличаются по размеру, соответствующему стандартной дозе (скорость выделения эстрадиола 50 г/штамп матрицы) и низкой дозе (скорость выделения эстрадиола <50 г/штамп матрицы). Пластырь эстрадиол/НЭТА ТТС наклеивается на дорсальную поверхность бедра, попеременно на правую и левую стороны, дважды в неделю (1-я:

сроком на три дня, 2-я: на 4 дня) в течение 3-х циклов лечения продолжительностью 28 дней каждый. Через 3 лечебных цикла женщины, вошедшие в группы плацебо, были переведены на один из двух вариантов лечения активным препаратом.

Во время лечения в индивидуальных дневниках пациентки ежедневно регистрировали частоту и степень тяжести симптомов КС и эпизодов маточных кровотечений. Исходно и через 6 и 12 месяцев лечения при посещении врача подсчитывали индекс Куппермана (ИК), брали пробы крови для оценки гормонального и биохимического профиля, системы гемостаза. Маммография проводилась исходно и через 12 месяцев. Ультразвуковое исследование, вакуум-кюретаж эндометрия кюреткой Pipelle и гистологический анализ эндометрия были проведены в идентичные сроки (0, 6 и 12 лечебные циклы). В исследование включены 47 пациенток.

В зависимости от эффективности лечения, показателей уровня гормонов крови, данных ультразвукового исследования и гистологического исследования эндометрия, индивидуальных дневников кровотечения пациентки были разделены на 3 условные группы.

1-ю группу составили 7 пациенток, не отметившие положительного эффекта на фоне 3 месяцев лечения. Во 2-ю группу вошли 18 пациенток (38,3%), у которых эффективность терапии составила менее 50%. В 3-ю группу включены 22 пациентки (46,8%) с выраженным положительным эффектом лечения КС.

#### Результаты исследования

До лечения не выявило достоверных различий между группами по следующим параметрам: возраст, вес, ИМТ, курение.

Средний возраст женщин на момент обследования и назначения ЗГТ составил  $52,06 \pm 0,79$  года (от 44 до 62 лет), длительность постменопаузы –  $3,68 \pm 0,31$  года (от 1 до 7 лет). Исходно, по данным ИК, у 2 пациенток (4,2%) отмечалась легкая степень климактерического синдрома (КС), у 32 пациенток (68,1%) – КС средней тяжести и у 13 пациенток (27,6%) – тяжелая форма КС, что явилось основным показанием для назначения ЗГТ.

В 1-ой группе только у 2 (4,2%) пациенток отмечен частичный положительный клинический эффект, в то время как у 5 (10,5%) пациенток сохранялись жалобы на климактерические расстройства до 6–9 месяцев приема препарата. Во 2-ой группе у 9 (18,9%) пациенток отмечен положительный клинический эффект на 3–4-м месяце приема, у 5 (10,5%) пациенток – на 6-м и у 4 (8,4%) пациенток – через 9–12 месяцев терапии. В 3-ей группе положительный клинический эффект был отмечен у 12 пациенток (44,1%) на 2-м месяце приема препарата, и отсутствие жалоб на симптомы КС на 5–6-м месяце приема препарата. 10 пациенток (21%) уже на 2-м лечебном цикле отмечали полное купирование клинических проявлений КС.

На этапе набора три клинические группы были идентичны по уровню фоллитропина (ФСГ) и эстрадиола (Е<sub>2</sub>). Исходно уровень ФСГ составил  $85,26 \pm 3,56$  МЕ/л (27–138), а уровни Е<sub>2</sub> –  $13,67 \pm 0,76$  пмоль/л (10–37). На фоне лечения во 2-ой и 3-ей группах значение Е<sub>2</sub> на 24-ой неделе достоверно повысилось ( $p < 0,001$ ), а значение ФСГ достоверно снизилось ( $p < 0,001$ ), в то время как в 1-ой группе значимых изменений ФСГ не наблюдалось.

В 1-ой группе ФСГ на 24 неделе терапии составил  $75,71 \pm 14,56$  МЕ/л (12–129), Е<sub>2</sub> –  $27,86 \pm 11,7$  пмоль/л (10–94),

во 2-ой группе –  $42,78 \pm 5,7$  МЕ/л (12–94),  $56,67 \pm 6,16$  пмоль/л (36–93) и в 3-ей группе –  $29,05 \pm 4,47$  МЕ/л (7–66) и  $67,52 \pm 8,29$  пмоль/л (42–133), соответственно.

Цитологические мазки с шейки матки в трех указанных группах были в пределах нормы во всех группах. Также не было отмечено патологических изменений в эндометрии, что подтверждалось данными морфологического и ультразвукового исследования. Сравнительное изучение «М-эха» во всех группах выявило достоверные различия между группами:  $p = 0,0422$ ,  $p = 0,021$ ,  $p = 0,0158$  соответственно. Средние значения «М-эха» в первых двух группах составили  $0,31 \pm 0,14$  см (0,2 – 0,5), а в 3-й группе –  $0,49 \pm 0,21$  см (0,3 – 0,7). В 97% случаев выявлен атрофический эндометрий, в остальных – недостаточно материала. Сравнительное изучение результатов гистологического исследования эндометрия не выявило достоверных различий между группами.

Согласно записям индивидуальных дневников кровотечения, кровотечение «прорыва» достоверно чаще отмечено в 3-ей группе пациенток, по сравнению со 2-ой группой ( $p = 0,0083$ ) в течение всего периода наблюдения. Статистический анализ индивидуальных дневников кровотечения между 1 и 2 группами ( $p > 0,05$ ), и 1 и 3 группами пациенток ( $p > 0,05$ ) не выявил достоверных различий.

В 1-ой группе у 6 пациенток (12,7%) наблюдались умеренные кровянистые выделения в течение от одного до четырех из 12 циклов терапии. Во 2-ой группе кровотечения «прорыва» наблюдались у 10 пациенток (21,24%) и максимально продолжались в течение четырех циклов терапии. В 3-ей группе у 21 пациентки (44,6%) также наблюдались умеренные кровянистые выделения, причем у одной они продолжались в течение 8 циклов терапии. В 21,24% (10 пациенток) случаев кровотечений «прорыва» не было.

За весь период наблюдения 14 пациенток прекратили лечение по различным причинам. В 9 случаях из 47 (19,1%) лечение прекращено в связи с осложнением, возможно связанным с приемом препарата.

Результаты проведенного клинического исследования эффективности и безопасности комбинированного (эстроген+прогестаген) гормонального трансдермального пластыря позволили сделать следующие выводы:

1. Положительный клинический эффект, а также изменения в гормональном профиле и данных УЗИ отсутствовали у пациенток 1-й группы, которые в течение 3-х месяцев получали плацебо, и позже были переведены на один из двух вариантов лечения активным препаратом.

2. У пациенток 2-ой группы отмечены: положительные клинические эффекты менее чем в 50% случаев, незначительное снижение уровня ФСГ и повышение Е<sub>2</sub>, изменение данных УЗИ, наличие кровотечений «прорыва» в 21,24% (10 пациенток) случаев. В данной группе применялся активный препарат с низкой дозировкой.

3. У всех больных 3-ей группы отмечены выраженный положительный клинический эффект в лечении симптомов КС, значительное снижение уровня ФСГ и повышение Е<sub>2</sub>, изменение толщины эндометрия при УЗИ, и в 44,6% случаев – длительные кровотечения «прорыва». В этой группе пациенток применялся препарат с активной стандартной дозой.

4. Препараты, примененные в данном исследовании, эффективно купируют симптомы климактерического синдрома

у женщин в постменопаузе. Эффект препарата, содержащего стандартную дозу гормона выше в сравнении с препаратом с низкой дозой.

5. Оба препарата, содержащие стандартную и низкую дозы гормонов, обладают выраженным антипролиферативным эффектом в слизистой оболочке матки, что подтверждено данными УЗИ гениталий, а также результатами гистоанализа эндометрия.

6. В 78,76% случаев (37 пациенток) наблюдались скудные кровотечения «прорыва» в течение первого года терапии. Наиболее часто они встречались у женщин 3-ей группы (44,6%), которые применяли пластырь, высвобождающий более высокую дозу эстрадиола, в сравнении с двумя другими группами. В 21,24% (10 пациенток) случаев кровотечений «прорыва» не было.

### *Литература*

1. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens // *Maturitas.*— 1990.—Vol. 12. — P. 171–197.
2. Samsioe G. Transdermal hormone therapy: gels and patches // *Climacteric.*—2004. —Vol. 7. —P. 347–356.
3. Rohr U. 17-estradiol delivered by three different matrix patches 50 g/day: a three way cross-over study in 21 postmenopausal women // *Maturitas.* — 1999. —Vol. 3 (8). —P. 45–48.
4. Pierre D. New evidence for the efficacy of transdermal 17 $\beta$ -estradiol/NETA in prevention of postmenopausal bone loss// *Abstract Book, New Combination Alternatives in HRT.*— 1998. —Vol. 1. —P. 11–14.