

Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды

Д.м.н., проф. О.А. ГРОМОВА^{1,2}, к.ф.-м.н., доц. И.Ю. ТОРШИН^{1,3}, к.м.н., доц. О.А. ЛИМАНОВА²,
консульт. А.Н. ГРОМОВ³, к.м.н., доц., зав. каф. Н.В. КЕРИМКУЛОВА²

¹Российский спутниковый центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва; ²ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; ³ГБУН вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН, Москва

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрогенами является одним из широко распространенных фармакологических воздействий, применяемых в акушерстве и гинекологии на современном этапе. Существуют различные пути введения моноэстрогенов — пероральный прием, вагинальный путь (в нашей стране такие препараты с эстрадиолом не зарегистрированы) и трансдермальная ЗГТ. Последняя включает использование пластырей и гелей. В настоящей работе проведен анализ доказательной базы сравнительных исследований эффективности и безопасности применения различных путей введения моноэстрогенов. Характерной особенностью проанализированной доказательной базы является наличие сверхбольших доказательных исследований (в некоторых из них более 1 млн участников), которые однозначно показали более высокую безопасность трансдермального введения эстрогенов по сравнению с пероральным приемом. Трансдермальная ЗГТ моноэстрогенами позволяет существенно (более чем на 50%) снизить риск тромбозов, онкопатологий, атеросклероза, инсулинорезистентности, системного воспаления и заболеваний желчного пузыря. Рассмотрены данные сравнительных исследований различных форм выпуска трансдермальной и пероральной ЗГТ и практически важные особенности применения трансдермальной ЗГТ с использованием гелевых моноэстрогенов для различных возрастных групп женщин.

Ключевые слова: эстрогены, трансдермальное введение, заместительная гормональная терапия, эпидемиологические данные, эффективность, побочные эффекты.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) широко используется в современной гинекологии не только в постменопаузе, но и для коррекции недостаточности эстрогенов в репродуктивном возрасте: при бесплодии, а также для терапии расстройств менструального цикла и др. Однако не следует забывать фундаментальный факт: эстрогены и прогестины, используемые при проведении гормональной терапии, являются одними из наиболее сильнодействующих биологических препаратов — стероидными гормонами. Связываясь со стероидными рецепторами в организме пациента, эти стероиды воздействуют на транскрипцию многих тысяч генов в самых различных тканях организма, а не только в репродуктивной системе. Соответственно физиологическое действие стероидных гормонов чрезвычайно широко и может приводить не только к тому или иному желаемому действию, но и к неблагоприятным эффектам (повышенному уровню коагуляции крови, тромбозам и хроническому воспалению, повышению риска развития раковых заболеваний, дисфункции печени и др.) [1].

Побочные эффекты эстрогеновых препаратов, возникающие при пероральном введении, побуждают искать как альтернативные способы применения эстрогенов, так и альтернативные методы, дополня-

ющие эстрогеновую терапию. Например, коррекция стресс-зависимых нарушений менструального цикла хорошо поддается терапии негормональными методами лечения (физиотерапия, иглорефлексотерапия, кинезитерапия) [2]. К негормональным методам также относится циклическая витаминотерапия и циклическая катионная терапия [3], которая позволяет не только поддерживать функциональное состояние матки и яичников, но и улучшать нейросекрецию главенствующих репродуктивных гормонов — гонадолиберина, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормона [4–6].

К альтернативным способам применения эстрогенов, которые позволяют снизить и даже избежать негативных последствий эстрогеновой ЗГТ *per os*, относится их трансдермальное введение. По сравнению с пероральным приемом эстрогенов (таблетки) трансдермально введенные эстрогены (гель, пластырь) имеют принципиально другой фармакокинетический профиль. Постепенно всасываясь с поверхности кожи, эстрадиол попадает в подкожную жировую клетчатку, откуда происходит постепенное всасывание в кровеносное русло. При трансдермальном пути введения лекарственного препарата отсут-

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

стствует первичная стадия печеночного метаболизма и концентрация эстрогенов нарастает плавно (что позволяет избежать опасного уровня метаболитов эстрогенов в плазме крови).

Кроме того, трансдермальный путь введения эстрогенов сводит к минимуму печеночную циркуляцию их активных метаболитов. Хорошо известно, что при пероральном приеме действующее вещество (эстрадиол), всосавшись из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и попадая с током крови в печень, трансформируется в активные метаболиты, которые на пике концентрации вызывают избыточную транскрипцию большого числа генов в гепатоцитах. В норме подавляющее большинство этих генов неактивно в гепатоцитах. При избыточной активации этих генов повышенной концентрацией эстрогенов абnormally повышается уровень белков свертывания крови и белков острой фазы воспаления. Хроническое воспаление способствует избыточному пролиферативному ответу клеток молочной железы, имеющих повышенную плотность рецепторов к эстрогенам.

Важно отметить, что эстрогены синтезируются внутри организма женщины и в норме не поступают с пищей. Соответственно в желудке и кишечнике отсутствуют специальные транспортные системы для всасывания эстрогенов. Поэтому не удивительно, что при пероральном приеме биодоступность эстрадиола составляет всего 3%, что обуславливает необходимость использования больших дозировок эстрогенов. Около 97% эстрогенов из таблетки проходят с пищевым транзитом по всему кишечнику. Контакт с эпителием ЖКТ, эстрогены приводят к усиленной пролиферации клеток толстой кишки. Поэтому при пероральном приеме эстрогенов и повышается риск не только цереброваскулярной патологии, венозного тромбоза, но и раковых заболеваний толстой кишки.

До недавнего времени наиболее широко используемой формой трансдермальной ЗГТ являлись пластыри, доставляющие в организм определенную дозу эстрогенов в сутки. Использование пластырей, зачастую, осложнено местной провоспалительной реакцией кожи. Поэтому для улучшения приемлемости ЗГТ со стороны пациентов, а также для уменьшения побочных эффектов эстрогенов, которые возникали при пероральном приеме, были разработаны специальные гелевые составы. Пластыри и гели сопоставимы по эффективности с пероральными эстрогенами и в то же время являются более безопасными [7]. В нашей стране моноэстрогены в виде геля доступны в двух формах: тубы по 80 г и однодозовые пакеты по 0,5 и 1,0 мг (дивигель). Надо отметить, что последние гораздо более удобны в плане точности дозирования и подбора индивидуальной дозы каждой пациентке.

Крупномасштабные исследования серии WHI (Women's Health Initiative; «Инициатива женское здоровье») указали на серьезные осложнения перо-

ральной терапии эстрогенами (см., например, [8]). Публикация в начале 2000-х годов результатов WHI привела к резкому снижению использования пероральной ЗГТ в США и в ряде западных стран. В контексте результатов исследования WHI и других крупномасштабных исследований стало очевидно, что препараты для пероральной ЗГТ не просто являются устаревшей (можно сказать, архаичной) формой ЗГТ, но и представляют существенную опасность для здоровья пациенток. Поэтому в США уже к концу 2002 г. общее число назначений пероральной эстрогеновой ЗГТ снизилось примерно на 30% по сравнению с весной 2002 г. Эта тенденция сохранилась и в течение следующих 7 лет. Так, к 2009 г. общее число назначений пероральной ЗГТ снизилось более чем на 70% по сравнению с 2002 г. [9].

В настоящей статье рассмотрены результаты сравнительных доказательных исследований по применению различных форм ЗГТ в акушерско-гинекологической практике у женщин в разные возрастные периоды. Результаты систематического анализа доказательной базы сравнительных исследований по использованию пероральных и трансдермальных препаратов эстрогенов показали неоспоримые преимущества трансдермальной ЗГТ с точки зрения безопасности. Далее последовательно рассматриваются результаты сравнительных анализов эффективности и безопасности пероральных и трансдермальных форм ЗГТ по отношению к риску тромбоэмболии, заболеваний желчного пузыря, онкологических заболеваний; особенности применения у женщин на фоне эндокринологических заболеваний. Рассмотрены результаты сравнительных исследований различных форм трансдермальной терапии эстрадиолом (гель, пластыри), особенности применения наиболее современной формы эстрогенов для ЗГТ — трансдермальной гелевой формы.

Трансдермальная и пероральная ЗГТ эстрогенами: риск тромбоэмболии

Систематический обзор результатов клинических исследований различных форм и дозировок ЗГТ указал на существенные различия между пероральной и трансдермальной ЗГТ эстрогенами с точки зрения: 1) биодоступности, 2) побочных эффектов, 3) метаболизма гормонов и 4) клинической эффективности различных вариантов гормональной терапии. Характерный для трансдермального пути введения эстрогенов обход печеночного метаболизма приводит к более стабильному уровню эстрадиола в сыворотке крови и позволяет избежать нежелательных «всплесков» уровня эстрогенов и их активных метаболитов в крови и в печени. Трансдермальное введение эстрогенов предотвращает нежелательную активацию печеночного синтеза белков острой фазы воспаления, белков гемостаза, стероидсвязывающих белков. В то же время пероральная ЗГТ эстрогенами,

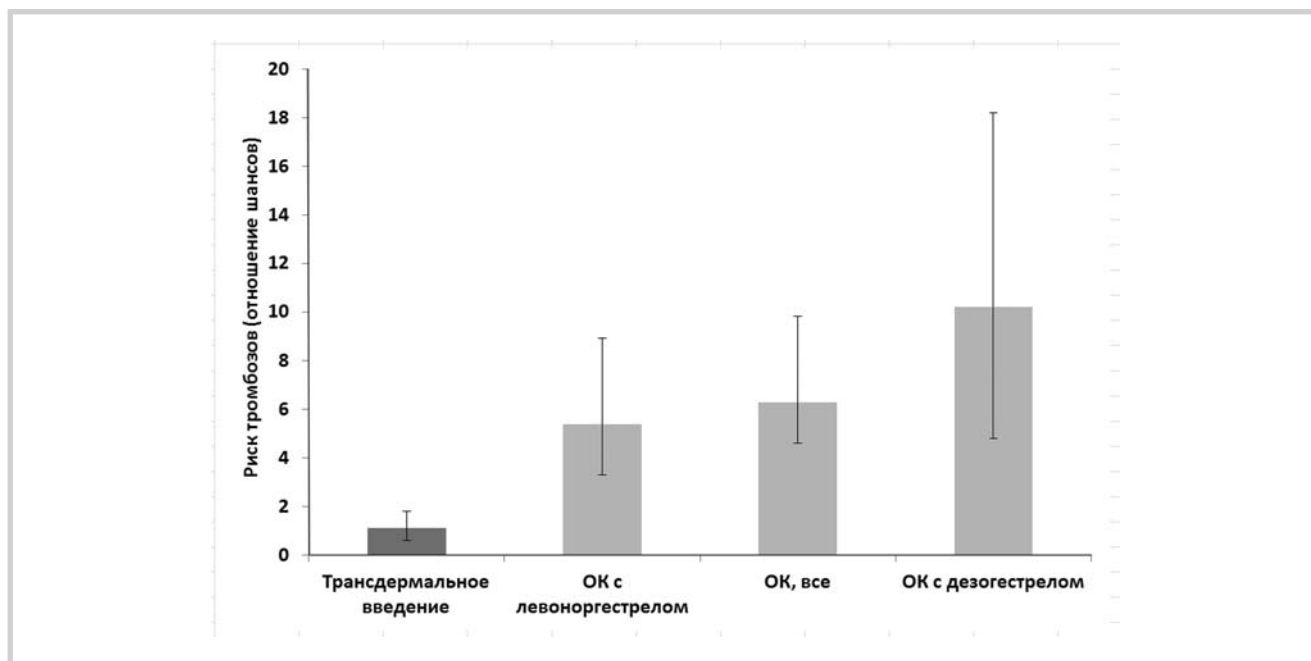


Рис. 1. Риск венозного тромбоза при использовании эстрогенов в составе препаратов для перорального и трансдермального приема [11].

особенно в высоких дозах, обладает ярко выраженными прокоагулянтным и провоспалительным эффектами (повышая, в частности, уровень С-реактивного белка) [10]. Трансдермальная ЗГТ, в отличие от пероральной, оказывает более благоприятное воздействие на уровень триглицеридов. Все эти утверждения подтверждаются результатами приводимых ниже доказательных клинических исследований.

Исследования типа случай—контроль. Известно, что пероральный прием эстрогенов в форме оральных контрацептивов (ОК) и препаратов для ЗГТ связан с повышенным риском венозного тромбоза. В исследовании типа случай—контроль с охватом 2550 женщин старше 50 лет, 1082 пациенток с первым эпизодом тромбоза и женщин контрольной группы (1468) для проведения ЗГТ использовались эстрогены в составе комбинированных ОК (прогестин + эстроген). Результаты исследования показали, что использование ОК было связано с повышением риска тромбоза в 6,3 раза (95% ДИ 4,6—9,8). При этом в группе женщин, получавших ОК с левоноргестрелом, риск увеличивался в 5 раз (ОР 5,4, 95% ДИ 3,3—8,9), а в случае дезогестрела — в 10 раз (ОР 10,2, 95% ДИ 4,8—21,7). В то же время трансдермальная ЗГТ не приводила к достоверному увеличению риска венозного тромбоза (ОР 1,1, 95% ДИ 0,6—1,8; $p > 0,1$; рис. 1). Риск существенно увеличивался у пациенток с нуклеотидными полиморфизмами, повышающими риск тромбоза (вариант «Лейден» фактора V, вариант G20210A протромбин) и у пациенток с семейным анамнезом венозных тромбозов [11].

В сравнительном исследовании трансдермальной и пероральной ЗГТ (27 018 женщин в каждой группе) при трансдермальном введении эстрогенов венозная тромбоэмболия (ВТЭ) была зарегистрирована у 115 пациенток, а при пероральном — у 164. Таким образом, трансдермальная ЗГТ снижала риск ВТЭ в среднем на 27% по сравнению с пероральной формой (ОР 0,73, 95% ДИ 0,57—0,91; $p = 0,006$) [12].

Анализ данных когорты женщин из реестра UK General Practice Research Database (GPRD) включил 15 710 случаев инсульта и 59 958 участниц в группе контроля. Относительный риск инсульта с поправками на другие факторы составил 0,95 для трансдермальных эстрогенов (ОР 0,95, 95% ДИ 0,75—1,20; $p > 0,1$), причем риск не зависел от наличия прогестинов в составе трансдермальной формы. Использование пероральных форм эстрогенов соответствовало 28% повышению риска инсульта (ОР 1,28, 95% ДИ 1,15—1,42). Это соответствует риску 8 дополнительных случаев инсульта на каждые 10 000 женщин в год [13]. Для трансдермальной терапии была установлена дозозависимость эффекта — повышения риска не наблюдалось при дозировках менее 30 мкг/сут, в то время как трансдермальные эстрогены в дозах более 50 мкг/сут приводили почти к двукратному повышению риска инсульта (ОР 1,89, 95% ДИ 1,15—3,11) [14].

Метаанализ рандомизированных исследований показал, что риск первого эпизода ВТЭ у женщин, получавших ЗГТ, наиболее высок в течение первого года терапии (6-кратное повышение риска по срав-

нению с контрольной группой женщин, никогда не проходивших ЗГТ). Сравнение массивов данных для пероральной и трансдермальной ЗГТ указало на достоверное снижение риска ВТЭ на 30% (95% ДИ 10—70%) при проведении трансдермальной ЗГТ [15].

Следует отметить, что пероральные эстрогены и низкодозированные трансдермальные эстрогены в форме геля оказывают существенно различное влияние на функции эндотелия и атеросклеротические процессы в сосудах. В рандомизированном исследовании пероральную ЗГТ проводили конъюгированными эстрогенами в дозе 0,625 мг/сут ($n=18$), трансдермальную ЗГТ — гелем с 17 β -эстрадиолом в дозе 0,6 мг/сут ($n=18$) в течение 6 мес. В контрольной группе ($n=30$) лечение не проводилось. Через 6 мес уровень С-реактивного белка увеличился с $0,129\pm 0,116$ до $0,752\pm 0,794$ мг/дл ($p<0,01$) при пероральном приеме эстрогенов, но остался неизменным при трансдермальной ЗГТ и в контрольной группе. Опосредованная потоком вазодилатация в плечевой артерии (показатель гибкости сосудистой стенки) увеличилась с 6,0 до 14,7% после пероральной ЗГТ ($p<0,001$) и с 5,9 до 13,9% после трансдермальной ЗГТ ($p=0,001$). Таким образом, трансдермальные эстрогены даже в сравнительно низких дозах (0,6 мг/сут) оказывают положительное влияние на функцию эндотелия и, в то же время, не приводят к возрастанию маркеров воспаления [16].

Лонгитудинальные исследования в постменопаузе. Воздействие гормональной терапии эстрогенами на риск идиопатической ВТЭ было изучено при анализе данных когорты E3N женщин в постменопаузе ($n=80\,308$, Франция). Пациентки наблюдались в среднем в течение 10 лет, и за этот срок среди участниц было зарегистрировано 549 случаев ВТЭ. При этом именно прием пероральных препаратов эстрогенов был ассоциирован с увеличением риска тромбоза (ОР 1,7, 95% ДИ 1,1—2,8; $p=0,01$); трансдермальные формы не показали достоверной ассоциации с риском ВТЭ. Риск тромбоза при приеме пероральных препаратов значительно зависел от типа используемого прогестагена ($p<0,01$): норpregнаны повышали риск тромбоза (ОР 1,8, 95% ДИ 1,2—2,7), но не было достоверной взаимосвязи с прогестероном, pregнанями и нортестостеронами. Таким образом, трансдермальные эстрогены, отдельно или в сочетании с прогестагенами, являются более безопасным вариантом ЗГТ с точки зрения риска тромбозов [17].

Взаимосвязь между дозировками, составом и формами применения ЗГТ и риском сердечно-сосудистых событий были проанализированы в крупномасштабном исследовании «Инициатива женское здоровье» (WHI). Это многоцентровое проспективное исследование включило данные когорты 93 676 женщин в возрасте от 50 до 79 лет, которые наблюдались в течение 10 лет. Трансдермальный эстрадиол был связан с более низким риском ишемической бо-

лезни сердца по сравнению с пероральным приемом эстрогенов (ОР 0,63, 95% ДИ 0,37—1,06) [18].

Взаимосвязь риска ВТЭ и использования различных способов введения эстрогенов при ЗГТ оценивалась в проспективном исследовании с охватом 1 058 259 женщин в постменопаузе. Данные для проведения анализа были получены Национальной службой здравоохранения Англии. За 3,3 года наблюдения у 2200 женщин был установлен инцидент ВТЭ, произошедший в среднем через 1,5 года после последнего приема ЗГТ. Риск ВТЭ был значительно выше для пероральной ЗГТ эстрогенами без прогестинов (ОР 1,42, 95% ДИ 1,21—1,66), в то время как трансдермальная ЗГТ эстрогенами к достоверному повышению риска ВТЭ не приводила (ОР 0,82, 95% ДИ 0,64—1,06; $p>0,1$). Риск ВТЭ был наиболее высоким для препаратов, содержащих медроксипрогестерона ацетат, по сравнению с другими эстроген-прогестинными комбинациями (ОР 2,67, 95% ДИ 2,25—3,17; $p=0,0007$). Данный результат полностью соответствует результатам американского исследования WHI. Важно отметить, что среди пациенток, использующих ЗГТ, риск ВТЭ был в 2 раза выше в первые 2 года приема препаратов для ЗГТ, чем во все последующие годы ($p=0,0006$) [19] (рис. 2).

Сверхбольшое лонгитудинальное исследование риска инсульта и инфаркта в молодом и среднем возрасте при приеме ЗГТ. Взаимосвязь риска тромботического инсульта и инфаркта миокарда с гормональной контрацепцией была изучена в 15-летнем исследовании сверхбольшой когорты женщин молодого и среднего возраста (15—49 лет) без истории сердечно-сосудистых заболеваний или рака ($n=1\,626\,158$, Дания). В течение 8 лет наблюдения зарегистрировано 3311 случаев тромботического инсульта (21,4 случая на 100 000 в год) и 1725 случаев инфаркта миокарда (10,1 случая на 100 000 в год). Использование пероральных контрацептивов в таблетках, с содержанием этинилэстрадиола в дозах от 30 до 40 мкг/сут было ассоциировано с повышением риска инсульта и инфаркта в 1,52 раза. При этом различные другие прогестины в таблетированных формах характеризовались схожими значениями риска: норэтиндрон — инсульт 2,2 (95% ДИ 1,5—3,2), инфаркт — 2,3 (95% ДИ 1,3—3,9), левоноргестрел — инсульт 1,7 (95% ДИ 1,4—2,0), инфаркт — 2,0 (95% ДИ 1,6—2,5), дроспиренон — инсульт 1,6 (95% ДИ 1,2—2,2), инфаркт — 1,7 (95% ДИ 1,0—2,6). В то же время для эстрогенсодержащих трансдермальных пластырей не было установлено достоверного повышения риска ни по инсульту, ни по инфаркту [20].

Различные формы ЗГТ и риск заболеваний желчного пузыря

Форма реализации ЗГТ (трансдермальная, пероральная) существенно влияет на риск холестиэктомии. В проспективном исследовании когорты 70 928

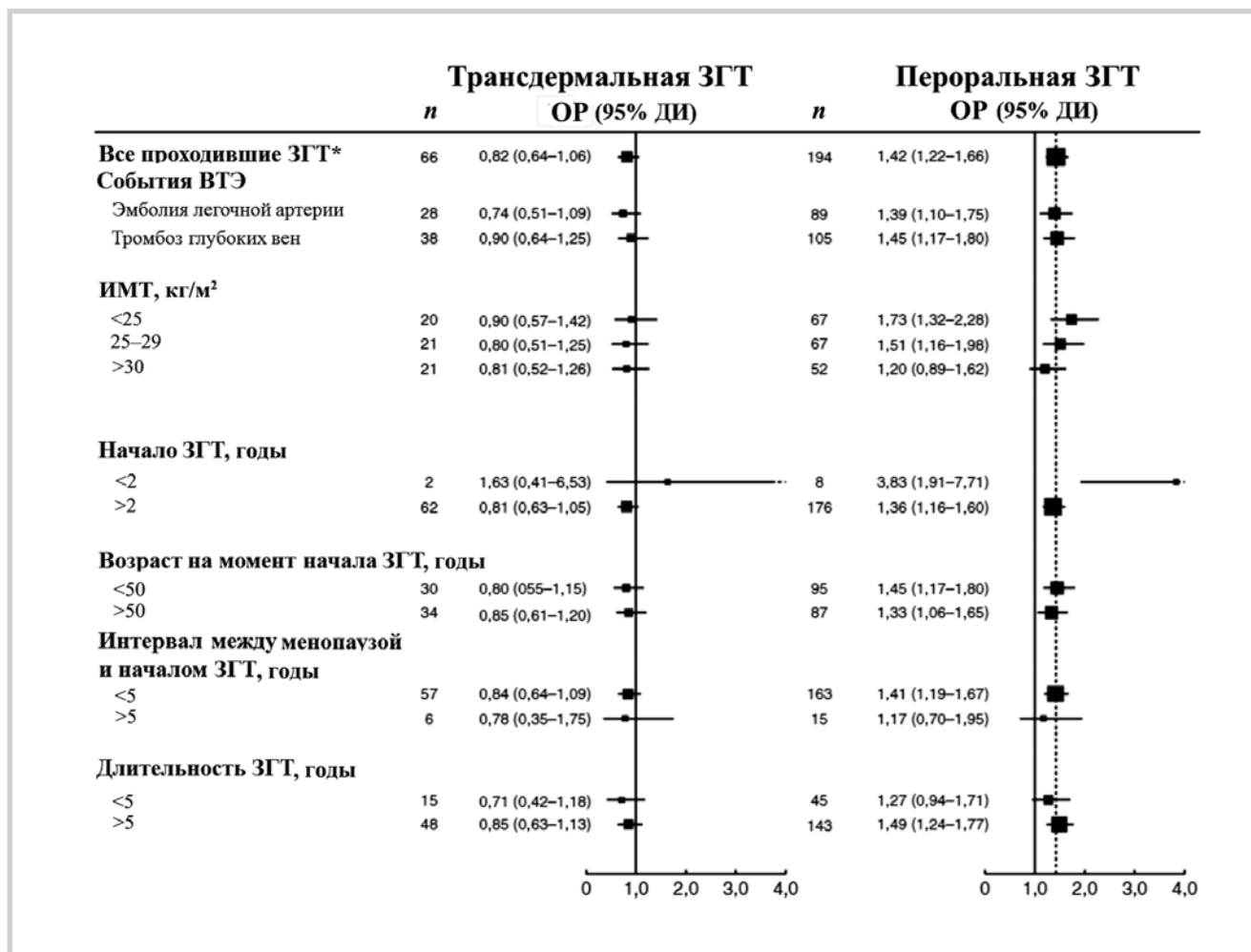


Рис. 2. Относительный риск развития ВТЭ у пациенток, использующих ЗГТ, по сравнению с контрольной группой пациенток, никогда не применявших ЗГТ.

* — инцидент ВТЭ произошел в среднем через 1,5 года после начала ЗГТ. Пунктирные линии — общий относительный риск для использующих ЗГТ пациенток по сравнению с контролем. ИМТ — индекс массы тела.

женщин в менопаузе были собраны данные опросников о проведении ЗГТ, истории болезни и образе жизни. За время наблюдения (5 лет) 45 984 (65%) участницы прошли ЗГТ и 2819 участницам была проведена холецистэктомия. Использование ЗГТ было ассоциировано с повышенным риском холецистэктомии (ОР 1,10, 95% ДИ 1,01–1,20). При этом ассоциация риска холецистэктомии была ограничена только пероральными формами эстрогенов (ОР 1,38, 95% ДИ 1,14–1,67), а трансдермальные формы (пластырь, гель) не способствовали повышению риска. Таким образом, осложнения желчнокаменной болезни (ЖКБ) следует добавить в список потенциальных побочных эффектов перорального приема эстрогенов [21].

Повышенный риск заболеваний желчного пузыря, связанных с применением пероральной ЗГТ, был

установлен при анализе данных из реестра Национальной службы здравоохранения (NHS) Англии и Шотландии. Когорта женщин ($n=1\,001\,391$, средний возраст 56 лет) наблюдалась в течение 5 лет. За этот период у 19 889 участниц была установлена болезнь желчного пузыря и у 17 190 женщин произведена холецистэктомия. При сравнении с участницами, никогда не проходившими гормональной терапии, проведение ЗГТ было достоверно ассоциировано с 64% повышением риска ЖКБ (ОР 1,64, 95% ДИ 1,58–1,69). Тем не менее риск ЖКБ был ассоциирован преимущественно с пероральной ЗГТ — прием эстрогенсодержащих препаратов повышал риск ЖКБ на 74% (ОР 1,74, 95% ДИ 1,68–1,80). В то же время трансдермальная ЗГТ приводила к повышению риска ЖКБ всего на 17% (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,10–1,24; $p<0,001$) [22].

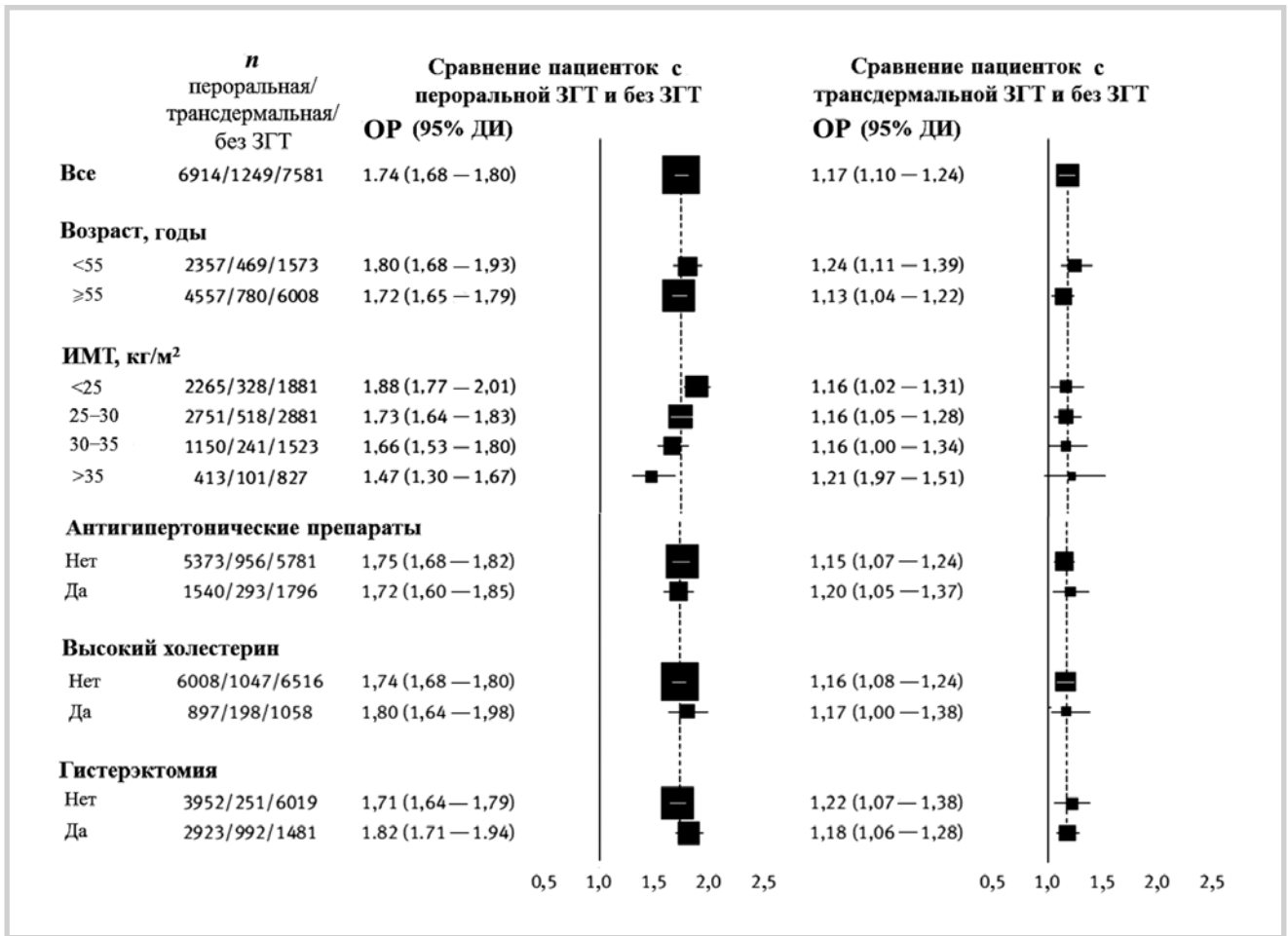


Рис. 3. Риск госпитализации по поводу патологии желчного пузыря при использовании различных форм ЗГТ в различных подгруппах [22].

Пунктирные линии — общий относительный риск для всех прошедших ЗГТ по сравнению с участницами, никогда не проходившими ЗГТ. Риск стратифицирован по возрасту, гистерэктомии, с поправками на регион, социально-экономические группы, индекс массы тела (ИМТ) и др.

Различные формы эстрогенов при пероральном приеме в различной степени повышали риск ЖКБ. Например, конъюгированные лошадиные эстрогены повышали риск ЖКБ на 79% (ОР 1,79, 95% ДИ 1,72—1,87), а эстрадиол — на 62% (ОР 1,62, 95% ДИ 1,54—1,70; $p < 0,001$). Более высокие дозы эстрогенов при пероральном приеме соответствовали более выраженному повышению риска. Например, в случае конъюгированных лошадиных эстрогенов дозировка $> 0,625$ мг/сут в таблетках приводила к повышению риска на 91% (ОР 1,91, 95% ДИ 1,78—2,04), а дозировка $< 0,625$ мг/сут — на 76% (ОР 1,76, 95% ДИ 1,68—1,84; $p = 0,02$). В случае перорального приема эстрадиола дозировки > 1 мг/сут повышали риск на 68% (ОР 1,68, 95% ДИ 1,59—1,77), а дозировки менее 1 мг — на 44% (ОР 1,44, 95% ДИ 1,31—1,59; $p = 0,003$) [22].

Риск патологии желчного пузыря снижался при увеличении времени со дня последнего приема препарата для ЗГТ ($p = 0,004$). Полученные результаты подразумевают, что частота госпитализации по причине холецистэктомии (в расчете на 1000 женщин в течение 5 лет) составит: 11 пациенток из тех, кто никогда не употреблял ЗГТ, 13 пациенток, проходивших трансдермальную ЗГТ, и 20 пациенток, подверженных пероральной ЗГТ. Эти результаты исследования оставались достоверными после поправок на все другие параметры (возраст, число беременностей, социально-экономические факторы, вредные привычки и т.д.). Соответственно, использование трансдермальной ЗГТ вместо пероральной позволяет избежать в среднем одного случая холецистэктомии на каждые 140 женщин в течение 5 лет [22] (рис. 3).

Воздействие ЗГТ на метаболические показатели у женщин без установленного диабета

Показатель	ЗГТ	Трансдермальная ЗГТ	Пероральная ЗГТ	<i>p</i>
НОМА-IR	-12,9* (-4,9–13,7)	6,8 (17–3,5)	13,5* (18,3–8,8)	—
ЛПНП/ЛПВП	-11,0* (-12,3–9,6)	8,4* (13,8–2,8)	17,4* (20,0–14,9)	0,004*
Триглицериды	2,1 (0,6–4,8)	-6,5 (-14,7–1,8)	6,0* (4,3–7,6)	0,004*
Lp(a)	-25,0* (-32,9–17,1)	-22,8* (-44,4–1,2)	-25,1* (-33,2–17,1)	—
АД	-1,7* (-2,9–0,5)	-0,8 (-3,3–1,6)	-2,2* (-4,1–0,3)	—
CRP	37,7* (17,4–61,3)	2,0 (23,0–34,0)	47,0* (29,0–67,0)	0,02*
Е-селектин	-17,3* (22,4–12,1)	-6,0 (19,8–7,9)	-18,6* (23,9–13,3)	—
Фибриноген	-5,5* (-7,8–3,2)	-4,7* (-7,6–1,8)	-5,8* (-8,7–2,8)	—
РАI-1	-25,1* (-33,6–15,5)	-3,0 (-23,0–35,0)	-27,0* (-38,0–22,0)	0,03*
Протеин-С	0,8 (-4,2–2,6)	-1,2 (-7,4–5,1)	-1,7 (-7,0–3,7)	—
Протеин-S	-4,8 (-10,7–1,2)	-2,2 (-9,9–5,6)	-8,6* (13,1–4,1)	0,01*

Примечание. Приведены отличия показателей (в %) от контрольной группы пациенток, никогда не получавших ЗГТ. * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой. НОМА-IR — оценка модели гомеостаза; ЛПНП/ЛПВП — липопротеины низкой плотности/липопротеины высокой плотности; Lp(a) — липопротеин (а); АД — артериальное давление; CRP — С-реактивный белок; РАI-1 — ингибитор-1 активатора плазминогена.

Трансдермальная ЗГТ, инсулинорезистентность и метаболический синдром

При проведении комбинированной ЗГТ у женщин в постменопаузе с признаками метаболического синдрома ($n=2723$) у 600 участниц было установлено нарушение толерантности к глюкозе. По сравнению с пероральными препаратами эстрогенов глюкозотолерантность встречалась достоверно реже ($p=0,001$) у женщин, использовавших трансдермальную ЗГТ [23].

Метаанализ влияния ЗГТ на клинико-лабораторные показатели метаболического синдрома включил результаты 107 рандомизированных контролируемых исследований, в которых продолжительность ЗГТ составила не менее 8 нед с проведением оценки влияния ЗГТ на метаболические, воспалительные и тромботические процессы. ЗГТ стимулировала некоторое снижение абдоминального ожирения (-6,8%, 95% ДИ 1,9–11,8) и риска впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа (ОР 0,7, 95% ДИ 0,6–0,9). В то же время пероральный прием эстрогенов приводил к выраженному повышению содержания провоспалительного С-реактивного белка (СРБ) (+37,6%, 95% ДИ 17,4–61,3) и к снижению уровня антикоагулянтного протеина S (-8,6%, 95% ДИ 13–4%), чего не наблюдалось при трансдермальном введении эстрогенов (см. таблицу) [24].

Трансдермальная ЗГТ на фоне эндокринных заболеваний

Метаболические эффекты пероральной и трансдермальной ЗГТ эстрадиолом были изучены у девочек с синдромом Шерешевского—Тернера ($n=40$, средний возраст $16,7 \pm 1,7$ года). Данный синдром является хромосомной болезнью (отсутствие одной X-хромосомы), сопровождающейся характерными

аномалиями физического развития (низкий рост, отеки, широкая грудная клетка, низкая линия волос, низко посаженные уши, крыловидная складка шеи), аменореей, бесплодием, гипотиреозом, инсулинорезистентностью. Средняя доза пероральных эстрогенов составила 2 мг/сут, трансдермальных — 0,1 мг/сут. Через 6 мес ЗГТ процент жировой массы, минеральная плотность костной ткани, окисление липидов и уровень расхода энергии в покое были сходными в обеих группах. Тем не менее уровень метаболитов эстрогенов и транспортного белка стероидов (SHBG) был аномально повышен при пероральном приеме эстрогенов, указывая на лучшую безопасность и физиологичность использования трансдермальной ЗГТ у молодых пациенток с синдромом Шерешевского—Тернера [25]. Поскольку терапия эстрогенами таким молодым пациенткам показана практически пожизненно, особенно важно использовать наиболее безопасный путь введения препарата, а именно трансдермальную ЗГТ в виде геля.

Проведение ЗГТ эстрогенами у женщин с гипопитуитаризмом ($n=628$, возраст 18–50 лет) также указало на преимущества трансдермального введения эстрогенов [26]. Среди соматотропиндефицитных женщин ЗГТ получали 315, из них 14% использовали трансдермальный эстрадиол, 86% — пероральный препарат эстрогена. Несмотря на то что любая форма ЗГТ способствует снижению риска абдоминального ожирения, данное исследование указало на преимущество использования трансдермальной ЗГТ. Пероральный прием таблетированных препаратов для ЗГТ был достоверно ассоциирован с абдоминальным ожирением (большим значением отношения окружность талии/окружность бедра; $p=0,022$) по сравнению с трансдермальным введением эстрадиола.

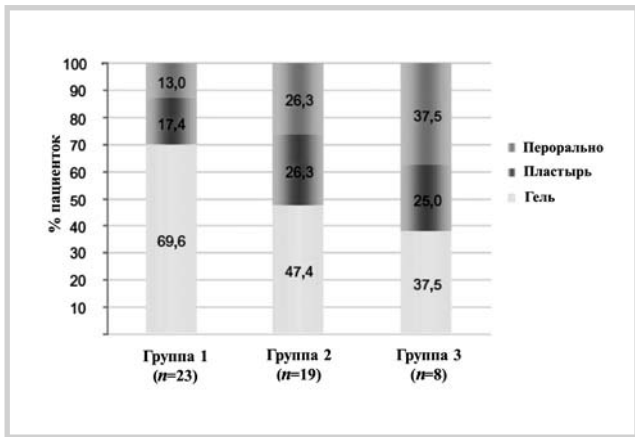


Рис. 4. Корреляция между уровнем ухода за кожей и выбором формы эстрогеновой терапии.

Группа 1 — ежедневный уход за кожей и регулярные спортивные нагрузки; группа 2 — регулярный уход за кожей и низкий уровень физической активности; группа 3 — редкий уход за кожей.

Трансдермальная ЗГТ и онкологический риск

Воздействие ЗГТ на риск развития рака молочной железы у женщин в возрасте 50—75 лет было проанализировано в исследовании типа случай—контроль, включившем 6347 случаев рака молочной железы и 31 516 участниц в группе контроля. Пероральный прием эстрогенов соответствовал 38% повышению риска (скорректированное ОР 1,38, 95% ДИ 1,27—1,49) в отличие от трансдермальной ЗГТ, которая вообще не была ассоциирована с риском рака молочной железы (ОР 1,08, 95% ДИ 0,81—1,43; $p > 0,1$) [27].

В лонгитудинальном исследовании, проведенном в Италии, была получена более выраженная взаимосвязь ЗГТ в перименопаузе и риска рака молочной железы. Когорта женщин в возрасте 45—75 лет ($n=73\ 505$, регион Италии — Ломбардия), каждой из которых был назначен хотя бы один курс ЗГТ (6 мес), наблюдалась в течение 5 лет. За этот период было установлено 3687 случаев госпитализации по поводу той или иной онкопатологии. Риск развития рака молочной железы был достоверно ассоциирован с долгосрочным использованием пероральных препаратов эстрогенов для ЗГТ (ОР 2,14, 95% ДИ 1,43—3,21). В случае трансдермальных эстрогенов риск был почти на 90% ниже по сравнению с пероральной ЗГТ (ОР 1,27, 95% ДИ 1,07—1,51) [28].

Сравнительные исследования различных форм трансдермальной терапии эстрадиолом (гель, пластыри)

Трансдермальные пластыри и трансдермальный гель имеют некоторую общность с косметикой, поскольку применяются непосредственно на кожу. Оценка опросника (50 женщин) указала на положи-

тельную корреляцию между уровнем ухода за кожей и использованием трансдермального геля ($p=0,065$). По данным опросника [29], самым важным преимуществом геля являлось отсутствие «ощущения липкости», которое отмечается при использовании пластырей ($p < 0,01$) (рис. 4).

Сравнение трансдермальных и пероральных препаратов для ЗГТ в период менопаузы было проведено в группе женщин с симптоматикой приливов ($n=88$). Женщины были рандомизированы на три группы ЗГТ (пероральный прием, гель, пластырь), проводимой в течение 1 года. Доля пациенток, у которых отмечено полное освобождение от вазомоторных симптомов через 1 год, составила 62% при пероральном приеме, 95% при использовании геля и 100% при применении пластыря. Соответствующие показатели составили 30, 65 и 68% для психологических нарушений; 64, 100 и 100% для генитальных симптомов и 40, 90 и 100% для мочеиспускательных симптомов. Частота побочных эффектов (прорывное кровотечение и мастодиния) была сопоставима между тремя группами [30].

Использование пластырей осложняется раздражением кожи, что особенно выражено в тропическом климате. Например, в бразильском исследовании различных форм низкодозной трансдермальной ЗГТ в одной группе ($n=42$) были использованы низкие дозы эстрадиола в гелевой форме (150 мкг/сут), а в другой ($n=24$) — пластыри (50 мкг/сут). В группе с пластырями были отмечены такие побочные эффекты, как зуд (у 33%) и местные кожные реакции (у 54%), причем у 54% пациенток пластыри постоянно откреплялись. В летнее время раздражение кожи в местах прикрепления пластырей было более выражено [31, 32].

Эффекты комбинированной терапии трансдермальными эстрогенами в сочетании с дидрогестероном (первые 12 дней каждого месяца) были изучены в 12-месячном рандомизированном исследовании ($n=145$). Пациентки использовали трансдермальный гель (дивигель, 1,0 мг/сут эстрадиола) или пластырь (50 мкг/сут эстрадиола). Обе схемы лечения были одинаково эффективны в облегчении симптоматики приливов и сохранении минеральной плотности костной ткани. Тенденция к более выраженным кровотечениям была обнаружена у пациенток, использовавших пластырь. Лечение считали удобным 96,4% пациенток в группе использовавших гель и 90,7% в группе использовавших пластырь. Только 3,3% использовавших гель участниц жаловались на раздражение кожи, в то время как в группе использовавших пластырь это неблагоприятное воздействие отмечали 46,7% пациенток ($p < 0,001$) [33].

Заметим, что провоспалительный эффект воздействия трансдермальных эстрогенов на кожу при использовании пластырей согласуется с данными экспериментальных и клинических исследований по

провоспалительным эффектам перорального приема эстрогенов (повышение уровня С-реактивного белка и др., см. выше).

Эффективность различных дозировок и режим применения трансдермальной гелевой ЗГТ для компенсации дефицита эстрогенов

Трансдермальный эстрадиолсодержащий гель может успешно использоваться для лечения приливов. В рандомизированном исследовании у женщин в постменопаузе с тяжелой и умеренной симптоматикой приливов (50 раз в неделю и более) участницы получали трансдермальные гели, содержащие эстрадиол в различных дозировках: 1,5 мг/сут ($n=73$), 0,75 мг/сут ($n=75$), 0,375 мг/сут ($n=119$), 0,27 мг/сут ($n=118$) или плацебо ($n=73$) в течение 12 нед. Частота и тяжесть приливов значительно снизились по сравнению с плацебо уже через 4 нед для дозировок 1,5, 0,75 и 0,375 мг/сут эстрадиола. Индекс вагинального здоровья достоверно улучшался к 12-й неделе только при дозировках эстрадиола 0,75 и 1,5 мг/сут ($p<0,001$ при сравнении с плацебо). В ходе исследования отмечены следующие нежелательные события (которые, может быть, и не являются побочными эффектами терапии): головная боль, боли в груди, тошнота, бессонница, ОРЗ. Трансдермальный гель в дозе 0,75 мг/сут эстрадиола, по всей видимости, соответствовал самой низкой практически приемлемой дозировке эстрадиола, при которой не только достоверно снижаются частота и тяжесть приливов, но и улучшается вагинальный баланс гормонов [34].

Клиническая эффективность трансдермального 17β -эстрадиола для предотвращения потери костной массы в постменопаузе была оценена в группе 120 женщин применительно к трем дозировкам. Обследованные были рандомизированы на группы с чрескожным введением эстрадиола геля в дозировках 0,75, 1,5 и 3 мг/сут или пероральным приемом эстрадиола (2 мг/сут) в течение 1 года. Во всех группах было отмечено значительное увеличение костной массы, установлен дозозависимый эффект. Даже при использовании самых низких доз (1,25 г/сут геля, что эквивалентно 0,75 мг/сут 17β -эстрадиола) становится возможным эффективно предотвратить потерю костной массы при приеме в течение 12 мес [35].

Зависимость эффективности и переносимости чрескожной ЗГТ 17β -эстрадиолом в водно-спиртовом геле от дозировки изучалась в рандомизированном исследовании, проведенном у 221 женщины в постменопаузе. Женщины были рандомизированы на группы с трансдермальной ЗГТ гелем в дозе 1,25 г/сут (0,75 мг эстрадиола), 2,5 г/сут (1,5 мг эстрадиола) или плацебо в течение 12 нед. Среднее число умеренных/тяжелых приливов в сутки в конце исследования составило 2,0 при дозе эстрадиола 1,5 мг/сут, 2,8 — при дозе 0,75 мг/сут и 5,2 — в группе плацебо ($p<0,05$). При дозе 1,5 мг/сут была отмечена более

высокая частота побочных эффектов [36]. Таким образом, трансдермальная ЗГТ гелем может быть начата с дозы 0,75 мг/сут, которая при необходимости может быть увеличена до 1,5 мг/сут.

Трансдермальный эстрадиол в виде 0,1% геля (дивигель) успешно используется для лечения вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе. В рандомизированном исследовании ($n=488$) участницы получали дивигель с дозами эстрадиола 1,0, 0,5 и 0,25 мг/сут или плацебо в течение 12 нед. Уже со 2-й недели исследования лечение показало статистически значимое снижение частоты и тяжести вазомоторных симптомов по сравнению с исходным при дозировках 1,0 и 0,5 мг/сут. К концу исследования индекс вагинального здоровья (на основе вагинального рН и процента поверхностных клеток) был достоверно улучшен при использовании трансдермального геля по сравнению с плацебо [37].

Следует отметить, что низкодозная гелевая ЗГТ (менее 0,6 мг/сут эстрадиола) может быть эффективна как поддерживающая форма терапии. Приемлемость использования низких поддерживающих доз трансдермального эстрадиола для снижения симптоматики дефицита эстрогенов была показана в исследовании группы женщин 37—59 лет ($n=209$). Участницы получали стандартную дозу трансдермального геля (1,8 г/сут, соответствует 1,08 мг/сут эстрадиола) в течение 8 нед, затем были рандомизированы для получения низких доз ($n=88$, 0,9 г/сут, 0,54 мг/сут эстрадиола) или плацебо ($n=89$) в течение последующих 16 нед. Выраженные приливы прекратились у 90,8% пациенток в группе с низкодозной терапией и только у 77,0% пациенток в группе плацебо ($p=0,01$) [38].

В отличие от других форм эстрогенов использование трансдермального геля имеет несколько уникальных особенностей, к которым относится прежде всего площадь распределения геля по поверхности тела. Группа здоровых добровольцев в постменопаузе ($n=16$) последовательно прошла три процедуры нанесения геля на бедро (дивигель, 1 мг/сут эстрадиола): нанесение на площадь 200, 400 см² или на «максимально возможную» площадь. Образцы крови забирались на 14-й день непосредственно перед применением и через регулярные интервалы после применения. Установлено, что биодоступность геля при нанесении на площадь поверхности кожи в 200 см² была в 2 раза выше по сравнению с нанесением на «максимально возможную» площадь ($p<0,05$). Пиковая концентрация эстрадиола плазмы при использовании площади нанесения 200 см² была наиболее высокой среди трех вариантов нанесения ($p<0,05$), причем эффекты нанесения на площадь 400 см² и на «максимально возможную» площадь существенно не различались. Принятие душа и попадание воды на места нанесения геля даже через 30 мин после его нанесения достоверно уменьшают биодоступность эстрадиола из геля ($p<0,01$) [39].

В мире наработана большая доказательная база по применению моноэстрогенов у женщин в пери- и постменопаузе. В настоящее время заместительная терапия моноэстрогенами набирает обороты и с успехом применяется не только при климактерических расстройствах, но и у молодых женщин. Больших доказательных исследований по применению моноэстрогенов у женщин репродуктивного возраста пока нет, поэтому большинство исследований, которые здесь приведены, касаются группы женщин более старшего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗГТ эстрогенами может проводиться в широком возрастном диапазоне и, как правило, в течение достаточно длительного срока (до 10 лет и более). Принимая во внимание, что эстрогены являются высокоактивными гормональными веществами, длительное применение эстрогенов диктует необходимость повышенного внимания к вопросам фармакологической безопасности. По данным настоящего систематического анализа клинических исследований, долговременный пероральный прием эстрогенов достоверно ассоциирован с повышенным риском тромбозов (тромбоз глубоких вен, инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии), рака молочной железы, повышенным уровнем маркеров хронического воспаления, ЖКБ и т.д. В то же время трансдермальные формы ЗГТ

эстрогенами не связаны с повышением риска рака молочной железы, тромбофилии и ассоциированы с гораздо меньшим риском со стороны ЖКТ. При этом гелевая форма чрескожной ЗГТ не приводит к раздражению кожи, характерному для использования пластырей. Однозначно доказано, что трансдермальная ЗГТ моноэстрогенами в климактерическом периоде обладает большим профилем безопасности по сравнению с пероральным приемом при применении в течение длительного времени. При этом эффективность терапии сопоставима.

Это позволяет утверждать, что и у женщин репродуктивного возраста, которым нужен короткий курс терапии, лечение эстрогенами путем трансдермального введения будет эффективно и безопасно, как и при длительной терапии. Тем более что, как правило, у молодых женщин с бесплодием имеется сопутствующая соматическая патология. Таким пациенткам в первую очередь необходима безопасная и эффективная терапия.

При выборе формы трансдермального эстрадиола для уверенности врача и пациентки в точности получаемой дозы предпочтение лучше отдавать препаратам, выпускаемым в однократных пакетах. При этом пациентка должна следовать инструкции по применению и рекомендациям врача по нанесению геля. Соблюдение современных подходов к терапии симптомов недостаточности эстрогенов позволит и врачу, и пациенткам добиться желаемого результата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nussey S., Whitehead S. Endocrinology: an integrated approach. BIOS Scientific publishers 2001.
2. Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. Возможности негормонального лечения стресс-зависимых нарушений менструального цикла. Всероссийский научный форум «Мать и дитя», 9-й: Материалы. М 2007; 550—551.
3. Дэвис М. Диета биоритмов: Наилучшая диета, учитывающая естественный гормональный цикл женщины. М.: ЯУЗА; ЭКСМО-ПРЕСС 1998.
4. Лисицына Е.Ю., Калачева А.Г., Гоголева И.В., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., Волков А.Ю., Торшин И.Ю., Громова О.А. Эффективность и безопасность витаминно-минерального препарата «Цикловита» в терапии синдрома предменструального напряжения. Гинекология 2012; 2: 21—27.
5. Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Лисицына Е.Ю., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Волков А.Ю., Торшин И.Ю., Громова О.А. Эффективность циклической микронутриентной терапии при нарушениях менструальной функции и становлении менархе. Гинекология 2012; 4: 72—79.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В. Циклическая катинная терапия для стимуляции менархе. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2008; 11: 43.
7. Samsioe G. Transdermal hormone therapy: gels and patches. Climacteric 2004; 7: 4: 347—356.
8. Heiss G., Wallace R., Anderson G.L., Aragaki A., Beresford S.A., Brzyski R., Chlebowski R.T., Gass M., LaCroix A., Manson J.E., Prentice R.L., Rossouw J., Stefanick M.L. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 299: 9: 1036—1045.
9. Ettinger B., Wang S.M., Leslie R.S., Patel B.V., Bouliware M.J., Mann M.E., McBride M. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. Menopause 2012; 19: 6: 610—615 doi.
10. Goodman M.P. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. J Womens Health (Larchmt) 2012; 21: 2: 161—169 doi.
11. Roach R.E., Lijfering W.M., Helmerhorst F.M., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., van Hylckama V.A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. J Thrombol Haemost 2013; 11: 1: 124—131.
12. Laliberte F., Dea K., Duh M.S., Kahler K.H., Rolli M., Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. Menopause 2011; 18: 10: 1052—1059.
13. Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. Climacteric 2010; 13: 5: 429—433.

14. *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* 2010; 340: 2519.
15. *Wu O.* Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2: Suppl A: S18—S27.
16. *Ho J.Y., Chen M.J., Sheu W.H., Yi Y.C., Tsai A.C., Guu H.F., Ho E.S.* Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Hum Reprod* 2006; 21: 10: 2715—2720.
17. *Canonico M., Fournier A., Carcaillon L., Olie V., Plu-Bureau G., Oger E., Mesrine S., Boutron-Ruault M.C., Clavel-Chapelon F., Scarabin P.Y.* Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thrombol Vasc Biol* 2010; 30: 2: 340—345.
18. *Shufelt C.L., Merz C.N., Prentice R.L., Pettinger M.B., Rossouw J.E., Aroda V.R., Kaunitz A.M., Lakshminarayan K., Martin L.W., Phillips L.S., Manson J.E.* Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2013.
19. *Sweetland S., Beral V., Balkwill A., Liu B., Benson V.S., Canonico M., Green J., Reeves G.K.* Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thrombol Haemost* 2012.
20. *Lidegaard O., Lokkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N.* Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 24: 2257—2266.
21. *Racine A., Bijon A., Fournier A., Mesrine S., Clavel-Chapelon F., Carbonnel F., Boutron-Ruault M.C.* Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ* 2013; 185: 7: 555—561.
22. *Liu B., Beral V., Balkwill A., Green J., Sweetland S., Reeves G.* Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a386.
23. *Shakir Y.A., Samsioe G., Nerbrand C., Lidfeldt J.* Combined hormone therapy in postmenopausal women with features of metabolic syndrome. Results from a population-based study of Swedish women: Women's Health in the Lund Area study. *Menopause* 2004; 11: 5: 549—555.
24. *Salpeter S.R., Walsh J.M., Ormiston T.M., Greyber E., Buckley N.S., Salpeter E.E.* Metaanalysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metabol* 2006; 8: 5: 538—554.
25. *Torres-Santiago L., Mericq V., Taboada M., Unanue N., Klein K.O., Singh R., Hossain J., Santen R.J., Ross J.L., Mauras N.* Metabolic effects of oral versus transdermal 17beta-estradiol (E(2)): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 98: 7: 2716—2724.
26. *Mah P.M., Webster J., Jonsson P., Feldt-Rasmussen U., Koltowska-Haggstrom M., Ross R.J.* Estrogen replacement in women of fertile years with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 11: 59—64.
27. *Opatrny L., Dell'Aniello S., Assouline S., Suissa S.* Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008; 115: 2: 169—175; discussion.
28. *Corrao G., Zambon A., Conti V., Nicotra F., La Vecchia C., Fornari C., Cesana G., Contiero P., Tagliabue G., Nappi R.E., Merlino L.* Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol* 2008; 19: 1: 150—155.
29. *Takeda T., Wong T.F., Kitamura M., Yaegashi N.* Estrogen formulations and beauty care practices in Japanese women. *Int J Womens Health* 2012; 4: 19—24.
30. *Pratapkumar A.V.* A comparison of transdermal and oral HRT for menopausal symptom control. *Int J Fertil Womens Med* 2006; 51: 2: 64—69.
31. *Jarvinen A., Nykanen S., Paasiniemi L.* Absorption and bioavailability of oestradiol from a gel, a patch and a tablet. *Maturitas* 1999; 32: 2: 103—113.
32. *Travassos de Figueiredo Alves, Amelia Sobreira Gomes M., Clapauch R.* Comparison of gel and patch estradiol replacement in Brazil, a tropical country. *Maturitas* 2000; 36: 1: 69—74.
33. *Hirvonen E., Cacciatore B., Wahlstrom T., Rita H., Wilen-Rosenqvist G.* Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: Suppl: 26—31.
34. *Archer D.F., Pickar J.H., MacAllister D.C., Warren M.P.* Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2012; 19: 6: 622—629.
35. *Yang T.S., Chen Y.J., Liang W.H., Chang C.Y., Tai L.C., Chang S.P., Ng H.T.* A clinical trial of 3 doses of transdermal 17beta-estradiol for preventing postmenopausal bone loss: a preliminary study. *J Chin Med Ass* 2007; 70: 5: 200—206.
36. *Archer D.F.* Percutaneous 17beta-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 6: 516—521.
37. *Hedrick R.E., Ackerman R.T., Koltun W.D., Halvorsen M.B., Lambrecht L.J.* Transdermal estradiol gel 0.1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 1: 132—140.
38. *Mizunuma H.* Clinical usefulness of a low-dose maintenance therapy with transdermal estradiol gel in Japanese women with estrogen deficiency symptoms. *Climacteric* 2011; 14: 5: 581—589.
39. *Jarvinen A., Granander M., Nykanen S., Laine T., Geurts P., Viitanen A.* Steady-state pharmacokinetics of oestradiol gel in postmenopausal women: effects of application area and washing. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: Suppl: 14—18.
40. Регистр лекарственных средств РФ, 2013, www.rlsnet.ru