

# Непрерывный пероральный прием ультранизких доз заместительной гормональной терапии 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона для лечения вазомоторных симптомов: результаты двойного слепого контролируемого исследования

John C. Stevenson<sup>1</sup>, Gemma Durand<sup>2</sup>, Elke Kahler<sup>3</sup>, Tomasz Pertynski<sup>4</sup>

<sup>1</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Royal Brompton NHS Foundation Trust, Sydney Street, London SW3 6NP, UK

<sup>2</sup>L'Aigue-Marine, Montpellier, France

<sup>3</sup>Abbott, Hannover, Germany

<sup>4</sup>Department of Gynecology and Menopausal Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Lodz, Poland

Maturitas 67 (2010) 227–232

**Цели.** Клинические руководства рекомендуют использовать самую низкую эффективную дозу эстрогенов для менеджмента вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе. Основной целью этого двойного слепого многоцентрового рандомизированного исследования было оценить эффективность перорального приема ультранизких доз заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при комбинированной непрерывной терапии с использованием 17β-эстрадиола и дидрогестерона.

**Дизайн исследования.** В исследовании принимали участие 313 женщин с ≥ 50 умеренных и тяжелых приливов в течение предыдущей недели, которые были рандомизированы для приема 0,5 мг 17β-эстрадиола / 2,5 мг дидрогестерона (Э 0,5 мг / Д 2,5 мг); 1 мг 17β-эстрадиола / 5 мг дидрогестерона (Э 1 мг / Д 5 мг) и плацебо в течение 13 нед. Группа плацебо затем была переведена на прием Э 0,5 мг / Д 2,5 мг на протяжении еще 39 нед, в то время как другие группы продолжали предыдущее лечение.

**Результаты.** После 13 нед исследования снижение количества умеренных и тяжелых приливов в день в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг было больше, чем в группе плацебо (-6,4 против -4,9,  $p < 0,001$ ), и сравнимо с группой Э 1 мг / Д 5 мг (-6,3). В группах Э 0,5 мг / Д 2,5 мг и Э 1 мг / Д 5 мг также значительно улучшился общий балл по Рейтинговой Шкале Менопаузы – Менопауза Rating Scale (MRS). Количество эпизодов кровотечения/кровянистых выделений было ниже при приеме Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, чем при приеме Э 1 мг / Д 5 мг. Общий уровень аменореи при приеме Э 0,5 мг / Д 2,5 мг составил 81%; эта цифра возросла до 91% за 10–12 мес.

**Выводы.** Непрерывная терапия сочетанием 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона была эффективна в борьбе с вазомоторными симптомами и в улучшении качества жизни, что было связано с высоким уровнем аменореи и хорошим профилем переносимости.

**Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, Эстрадиол, Дидрогестерон, постменопаузальные вазомоторные симптомы, ультранизкие дозы.

## 1. Введение

Вазомоторные симптомы такие как приливы и ночная потливость являются наиболее значимыми жалобами в менопаузе. Большинство испытывают приливы в течение двух лет, хотя около 10% страдают более 10 лет [1–3]. Вазомотор-

ные симптомы могут способствовать физическому и психо-социальному истощению [1] с последующим ухудшением качества жизни и являются одной из главных причин обращения женщин за медицинской помощью в менопаузе [4].

Эстрогены признаются наиболее эффективной терапией для коррекции вазомоторных симптомов [3, 5–7]. **Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) остается стандартом лечения умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов.** Венлафаксин, клонидин, габапентин и определенные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина показали некоторую эффективность при коррекции данной патологии, хотя она и была меньше, чем при ЗГТ, поэтому они могут быть полезны для женщин, которые не могут принимать ЗГТ [9].

Использование наиболее низкой эффективной дозы эстрогенов рекомендуется существующими клиническими руководствами по менеджменту климактерических симптомов [3, 5–7]. Пероральные дозы от 1 до 2 мг 17β-эстрадиола, как известно, очень эффективны для лечения климактерических симптомов [11–14].

**В целях обеспечения пациентов наиболее эффективной низкой дозой была разработана схема приема, включающая 0,5 мг 17β-эстрадиола непрерывно в сочетании с 2,5 мг дидрогестерона.**

**Непрерывный режим приема дидрогестерона минимизирует рецидивы вагинальных кровотечений, что может повлиять на соблюдение режима приема ЗГТ.**

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности перорального приема сверхнизких доз при лечении вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе.

## 2. Методы

### 2.1. Тематика

Это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами было проведено в 15 центрах во Франции, Польше, Румынии и России (с ноября 2005 г. по октябрь 2007 г.). В исследование принимались женщины без гистеректомии в постменопаузе (возраст 45–65 лет), аменорея которых длилась ≥12 мес и сывороточный уровень эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона находился в постклимактерическом диапазоне, с ≥50 умеренных или тяжелых приливов в течение недели, предшествующей началу исследуемого препарата.

Пациенты исключались из исследования, если при проведении трансвагинального УЗИ/биопсии эндометрия были найдены клинически значимые отклонения и/или толщина эндометрия  $\geq 5$  мм, или аномальное вагинальное кровотечение в течение предыдущих 12 мес, наличие или эпизоды эстроген- или прогестагензависимой неоплазии или злокачественных новообразований в анамнезе, клинически значимые изменения при маммографии или злокачественные / предраковые изменения при цитологическом исследовании шейки матки, а также неврологические или психические заболевания. Из других причин – использование эстрадиола в гранулах / имплантатах в течение предыдущих 6 мес; использование в предыдущих 8 нед любых эстрогенов, гестагенов, андрогенов или селективных модуляторов рецепторов эстрогена, а также использование в предыдущие 4 нед растительных препаратов, оказывающих гормональные эффекты. Одновременное применение какого-либо из этих препаратов, ферментов печени, наркотиков или антикоагулянтов не разрешалось.

## 2.2. Дизайн исследования и лечение

Исследование было разделено на три этапа: отбор в течение 2 нед; плацебо-контролируемый в течение 13 нед; период последующего наблюдения – 39 нед. Во время плацебо-контролируемой фазы женщины были рандомизированы для получения пероральной непрерывной комбинированной терапии 0,5 мг 17 $\beta$ -эстрадиола / 2,5 мг дидрогестерона (Э 0,5 мг / Д 2,5 мг), непрерывной – Э 1 мг / Д 5 мг или плацебо в течение 13 нед. После оценки эффективности на 13-й неделе пациенты в группе плацебо были переведены на Э 0,5 мг / Д 2,5 мг на 39 нед; женщины в двух других группах продолжали предыдущую терапию. Это позволило провести дополнительную оценку картины кровотечения, безопасности и переносимости. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, плацебо / Э 0,5 мг / Д 2,5 мг и Э 1 мг / Д 5 мг соответственно.

Список рандомизации был сгенерирован с помощью компьютера и исследователи присваивали следующий доступный номер при включении пациента в исследование. Код рандомизации для исследуемого препарата предоставлялся исследователю в отдельных запечатанных конвертах, которые в конце исследования собирались (неповрежденными). Весь персонал исследования и его участники не знали о назначении лечения или плацебо в течение всего срока исследования.

## 2.3. Оценки

Оценки проводились при скрининговом визите, а также через 4, 13, 26, 39 и 52 нед лечения. Также проводился телефонный контакт на 54-й неделе для регистрации любых неблагоприятных эффектов.

Во время скринингового визита собирались демографические данные, анамнез, в том числе данные о предыдущем приеме ЗГТ или сопутствующих препаратов и их побочных действиях. Также были задокументированы жизненно важные и лабораторные показатели. Все пациенты проходили общее и гинекологическое обследование, УЗИ, мазок по Папаниколу и маммографию. Данные о вазомоторных симптомах и кровотечениях фиксировались, после чего для оценки качества жизни пациенты заполняли Рейтинговую Шкалу Менопаузы – Menopause Rating Scale (MRS) [15, 16]. Также все пациенты получали ежедневный дневник, в котором отмечали вазомоторные симптомы, кровотечение и потребление исследуемого препарата.

Основным показателем эффективности было изменение количества умеренных и тяжелых приливов в день от исходного уровня до 13-й недели. В течение первых 13 нед женщины записывали количество приливов в течение суток и оценивали их интенсивность: мягкие (ощущение жара без потливости), умеренные (ощущение жара с потливостью), тя-

желые (ощущение жара с потливостью, которые вызывают нарушение общего состояния).

Вторичные показатели эффективности включали изменение числа всех приливов от исходного уровня до 13-й недели, изменение числа всех приливов – как умеренных, так и тяжелых в день от исходного уровня до 4-й и 8-й недели, изменение числа всех приливов от базовой линии до каждой последующей недели и изменения в партитуре MRS от базовой линии до 4-й и 13-й недели.

MRS является официально утвержденной шкалой, которая используется во всем мире и соответствует всем требованиям для оценки качества жизни. Наличие и интенсивность 11 климатерических симптомов оцениваются по 5-балльной шкале: 0 (нет), 1 (легкая), 2 (умеренная), 3 (тяжелая) или 4 (очень тяжелая). Максимально возможная общая оценка составляла 44 балла. От 0 до 16 для четырех психологических симптомов (депрессия, раздражительность, беспокойство, истощенность), 0–16 для соматовегетативных симптомов (потливость / приливы, сердечные жалобы, расстройства сна, жалобы связанные с суставами / мышцами) и 0–12 для урогенитальных симптомов (сексуальные проблемы, расстройства мочеиспускания, сухость влагалища).

Кровотечения отмечались пациентами в дневнике на протяжении 52 нед исследования. Интенсивность кровотечения оценивали по 5-балльной шкале: 0 – нет кровотечения; 1 – незначительное, не требующее санитарно-гигиенических процедур; 2 – небольшое; 3 – нормальное; 4 – тяжелое. Также определялось количество дней и эпизодов кровотечений, количество дней с определенной интенсивностью кровотечения, продолжительность кровотечения без интервалов и процент женщин с аменореей (отсутствие кровотечения и кровянистых выделений).

Любые неблагоприятные эффекты документировались во время каждого визита. Физические и гинекологическое обследование, УЗИ и лабораторные исследования проводились на 13-й и 52-й неделе, жизненные показатели измерялись при каждом визите. Мазок по Папаниколу и маммография проводились в конце исследования.

## 2.4. Статистический анализ

Выборка для контроля безопасности состояла из всех женщин, рандомизированных к лечению, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имели по крайней мере одну постбазовую оценку любого параметра безопасности. Все женщины в выборке безопасности, которые имели по крайней мере одну постбазовую оценку любого параметра эффективности, были включены в выборку для проведения полного анализа. Женщины в выборке для полного анализа, которые не имели каких-либо серьезных отклонений от протокола, были включены в протокольную выборку. Выборка для полного анализа чувствительности состояла из всех женщин, которые имели  $\geq 50$  умеренных или тяжелых приливов в течение недели, предшествующей началу приема исследуемого препарата. Анализ эффективности был основан на полном анализе выборки.

Для анализа изменения числа умеренных и тяжелых приливов в день от исходного уровня до 13-й недели была применена модель ANCOVA с лечебной группой и центре, а в качестве факторов – количество умеренных и тяжелых приливов в начале исследования. Скорректированные различия исследуемых были получены из модели и тестирования нулевой гипотезы методом значение  $p$  :

$$H_0: \mu_c = \mu_p \text{ против } H_1: \mu_c \neq \mu_p,$$

где  $\mu_c$  и  $\mu_p$  – средние изменения количества умеренных и тяжелых приливов от исходного уровня до 13-й недели в группах лечения и плацебо соответственно. Основа определялась как среднее за последние 7 дней из 2-недельного

Исходные демографические характеристики всех женщин, рандомизированных для лечения

Показатель	Э 0,5 мг / Д 2,5 мг (n=124)	Плацебо (n=127)	Э 1 мг / Д 5 мг (n=62)
Возраст (лет)			
Среднее значение (± стандартное отклонение – СО)	53,5±4,6	53,8±4,	54±4
Диапазон	45-66	45-63	45-61
Масса тела, кг			
Среднее значение (± СО)	69,44±12,01	70,06±13,12	68,74±9,15
Диапазон	45-114	42-114	53-92
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )			
Среднее значение (± СО)	26,51±11,3	26,58±4,49	25,98±3,46
Диапазон	18,5-37,7	18-39,9	18,3-34,5
Рост (см)			
Среднее значения (±СО)	161,8±5,4	162,2±5,8	162,7±4,6
Диапазон	149-176	150-178	155-175
Длительность аменореи (месяцы)			
Среднее значения (± СО)	62,5±50,9	63,6±50	80,4±74,9
Диапазон	12-329	12-290	12-497

Примечания: \* – p<0,05 по сравнению с плацебо; \*\* – p<0,01 по сравнению с плацебо; \*\*\* – p<0,001 по сравнению с плацебо.

скринингового периода и 13 нед со средним количеством дней лечения 85–91 (или за 7 дней с данными до 91-го дня).

Вторичный анализ приливов был выполнен с использованием аналогичного подхода. Данные MRS были проанализированы описательно. Изменения кровотечений были проанализированы в период лечения (цикл и квартал). Для оценки зависимости от времени использовались смешанные модели эффектов для оценки каких-либо существенных различий между моментами времени и лечебными группами.

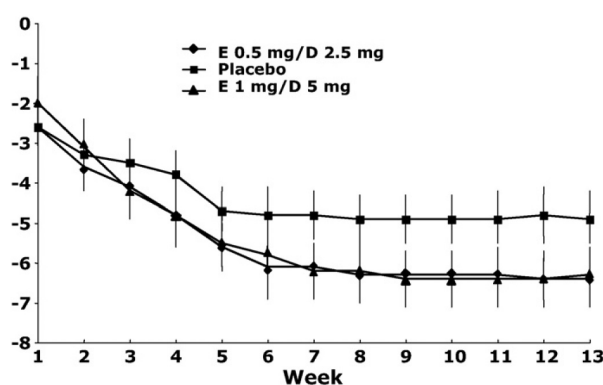
### 3. Результаты

В общей сложности для лечения были рандомизированы 313 женщин, 124 принимали Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, 127 с плацебо / Э 0,5 мг / Д 2,5 мг и 62 / Э 1 мг / Д 5 мг. Исходные демографические характеристики женщин были сопоставимы (см. табл. 1). 307 пациенток были в выборке безопасности, 305 в выборке полного анализа, 262 в выборке в соответствии с протоколом и 175 в выборке полного чувствительного анализа.

64 женщины досрочно прекратили исследование: 22 в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, 29 в группе плацебо / Э 0,5 мг / Д 2,5 мг и 13 в группе Э 1 мг / Д 5 мг. Основными причинами прекращения продолжения были отзыв согласия (n=34) и невозможность последующего наблюдения (n=15). Другие причины: неблагоприятные события (n=6), отсутствие эффективности (n=5), отклонения от протокола (n=4). Не было различий между группами в отношении количества досрочных прекращений или причины для отказа.

#### 3.1. Вазомоторные симптомы

В начале исследования среднее число умеренных и тяжелых приливов в день существенно не отличалось между группами. Однако в процессе исследования отмечалось большее сокращение числа умеренных и тяжелых приливов в двух группах активного лечения, чем в группе плацебо. В группе плацебо изменений было меньше (-4,9±3,5) со значительным отличием от группы Э 0,5 мг / Д 2,5 мг (оценка методом разности наименьших квадратов 1,1898; 95% ДИ 0,5238, 1,8557, p<0,001). Результаты в выборке полного чувствительного анализа и в выборке согласно протоколу были сопоставимы с выборкой полного анализа.



Средние изменения (± 95% доверительный интервал) количества умеренных и тяжелых приливов за день от начала исследования до 13-й недели (выборка полного анализа n=305)

Вторичные показатели эффективности подтвердили эти данные. Среднее изменение от исходного количества всех приливов в день было значительно больше в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, чем в группе плацебо, на 4-й неделе (p<0,05), 8-й неделе (p<0,005) и 13-й неделе (p<0,001). Аналогичные изменения от исходного числа умеренных и тяжелых приливов были значительно больше в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, чем в группе плацебо, на 4-й неделе (p<0,05) и 8-й неделе (p<0,001). Значительные различия были также между группами Э 1 мг / Д 5 мг и плацебо (табл. 2). Среднее недельное изменение количества умеренных и тяжелых приливов в день по сравнению с исходным показано на рисунке.

Более выраженное снижение по сравнению с исходным уровнем до 7-й недели, чем в течение оставшейся части лечения, было отмечено во всех группах, но было более выражено в группах активной терапии, чем в группе плацебо. Аналогичные результаты были получены для средних еженедельных изменений числа всех приливов в день по сравнению с исходным.

Неблагоприятные события привели к преждевременной отмене у 6 женщин (2,5%) Э 0,5 мг / Д 2,5 мг (тошнота и рво-

Изменение числа всех приливов в день по сравнению с исходными данными на 4-й, 8-й и 13-й неделе и количество умеренных и тяжелых приливов на 4-й и 8-й неделе (выборка полного анализа)

Показатель	Э 0,5 мг / Д 2,5 мг (n=122)	Плацебо (n=124)	Э 1 мг / Д 5 мг (n=59)
Среднее значение ( $\pm$ стандартное отклонение – CO) число всех приливов в начале исследования	9,9 $\pm$ 3,4	9,8 $\pm$ 3,1	9,2 $\pm$ 2,6
Среднее ( $\pm$ CO) изменение от исходного на 4-й неделе	-5,2 $\pm$ 4*	-4,3 $\pm$ 3,6	-5,2 $\pm$ 3,2*
Среднее ( $\pm$ CO) изменение от исходного до 8-й недели	-7 $\pm$ 4,2**	-5,5 $\pm$ 4,3	-6,9 $\pm$ 3,3**
Среднее ( $\pm$ CO) изменение от исходного на 14-й неделе	-7,2 $\pm$ 4,3***	-5,5 $\pm$ 4,4	-7,1 $\pm$ 3,4***
Среднее ( $\pm$ CO) число средних и тяжелых приливов в начале исследования	8 $\pm$ 2,9	7,7 $\pm$ 2,7	7,5 $\pm$ 2,1
Среднее ( $\pm$ CO) изменение от исходного на 4-й неделе	-4,8 $\pm$ 3,4*	-3,8 $\pm$ 3	-4,8 $\pm$ 3*
Среднее ( $\pm$ CO) изменение от исходного на 8-й неделе	-6,3 $\pm$ 3,4***	-4,9 $\pm$ 3,5	-6,2 $\pm$ 2,6***

Примечания: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с плацебо; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с плацебо; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо.

та, ангиофиброма, головная боль, панкреонекроз, желчнокаменная болезнь, лейомиома матки), у 4 (3,2%), получавших плацебо (вирусный перикардит, цитомегаловирус и вирус герпеса, гиперплазия эндометрия, увеличение печеночных ферментов, метроррагия), и у 2 (3,3%) в группе Э 1 мг / Д 5 мг (гипертензия).

Из 7 серьезных побочных эффектов [5 (2,1%) наблюдались в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, 1 (0,8%) в группе плацебо и 1 (1,7%) в Э 0,5 мг / Д 5 мг] наблюдался 1 случай полипа матки (Э 0,5 мг / Д 2,5 мг) и 1 случай заболевания коронарных артерии (Э 1 мг / Д 5 мг). Все случаи были рассмотрены следователем на предмет возможной связи. Одна пациентка умерла в результате некротического панкреатита в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, что не было связано с лечением. 55-летняя женщина (ИМТ 31,6 кг/м<sup>2</sup>) получала исследуемый препарат в течение 3 мес, после чего отметила симптомы диспепсии. Операция была выполнена через 2 мес после клинического исследования. Во время операции развился острый некроз поджелудочной железы, и пациентка умерла в тот же день.

В ходе исследования не наблюдалось клинически значимых изменений лабораторных, жизненно важных показателей или данных общего и гинекологических осмотров.

#### 4. Обсуждение

Заместительная терапия эстрогенами является наиболее эффективным методом лечения приливов у женщин в постменопаузе.

Основная цель данного исследования заключалась в оценке эффективности 0,5 мг Э при продолжительном приеме в сочетании с 2,5 мг Д для лечения вазомоторных симптомов. Согласно рекомендациям Комитета по лекарственным средствам, применяющимся человеком (СНМР), руководящие принципы были основаны на уменьшении количества приливов умеренной и тяжелой формы в течение 3-месячного периода лечения. После 13 нед наблюдений снижение количества умеренных и тяжелых приливов в день было значительно больше у женщин, получавших Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, чем в группе с плацебо. Кроме того, улучшения в группе, принимавшей Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, были сопоставимы группой Э 1 мг / Д 5 мг. Эти выводы были поддержаны также вторичными показателями эффективности, а именно: среднее изменение числа всех приливов умеренной и тяжелой степени в день по сравнению с исходным с существенными различиями между группами Э 0,5 мг / Д 2,5 мг и плацебо, которые наблюдались с 4-й недели.

Нынешнее исследование не было предназначено для сравнения эффективности 0,5 мг и 1 мг Э. Поэтому для решения вопроса, какой категории пациентов предпочтительней доза 0,5 мг, а какой 1 мг, должны быть проведены дополнительные исследования.

Шкала MRS, которая была использована для оценки качества жизни в качестве дополнительного параметра, продемонстрировала значительное снижение частоты возникновения и интенсивности приливов и потоотделения в группах активного лечения по сравнению с группой плацебо. Оценка подгрупп, имевших лишь умеренные и тяжелые симптомы в начале исследования, также показала аналогичные результаты.

Одной из вторичных целей данного исследования было определить профиль кровотечений, связанных с приемом Э 0,5 мг / Д 2,5 мг; данные оценивали в течение периода лечения (12 мес) в соответствии с директивами СНМР. Вагинальное кровотечение во всех группах было небольшим, а большинство женщин не отмечали кровотечений в течение всего периода исследования. Тем не менее, профиль кровотечения был несколько лучше в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, с меньшим количеством дней кровотечения / кровянистые выделения в течение первых 8 циклов, по сравнению с группой Э 1 мг / Д 5 мг. Общий уровень аменореи в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг составил 81%, и эти цифры выросли до 91% в течение 10–12 мес.

Обе схемы, используемые в этом исследовании, имели хорошую переносимость. Среди нежелательных явлений наиболее частыми были метроррагия и болевые ощущения в молочных железах.

**Таким образом, пероральные ультранизкие дозы (0,5 мг Э и 2,5 мг Д) в непрерывном режиме были эффективны в борьбе с вазомоторными симптомами и для улучшения качества жизни и были связаны с высоким уровнем аменореи и хорошим профилем переносимости.**

#### Авторы

John C. Stevenson участвовал в проведении исследования в качестве советника. Gemma Durand принял участие в проведении исследования в качестве исследователя. Elke Kahler – участие в статистической разработке, анализе и отчетности исследования. Tomasz Pertyński принял участие в проведении исследования в качестве исследователя. Все выше перечисленные кроме Elke Kahler принимали участие в утверждении окончательного варианта исследования.

#### Конкуренция интересов

John C. Stevenson, Gemma Durand и Tomasz Pertyński не имели конфликта интересов. Elke Kahler является сотрудником Abbott.

#### Финансирование

Исследование было организовано компанией Abbott.

#### Благодарности

Мы хотели бы поблагодарить Jane Irons за техническую, лингвистическую и стилистическую обработку рукописи.



**Безперервний пероральний прийом ультранизьких доз замісної гормональної терапії 0,5 мг 17β-естрадіолу і 2,5 мг дидрогестерону для лікування вазомоторних симптомів: результати подвійного сліпого контрольованого дослідження**  
**John C. Stevenson, Gemma Durand, Elke Kahler, Tomasz Pertynski**

**Мета.** Клінічні настанови рекомендують використовувати найнижчу ефективну дозу естрогенів для менеджменту вазомоторних симптомів у жінок в постменопаузі. Основною метою цього подвійного сліпого багатоцентрового рандомізованого дослідження було оцінити ефективність перорального прийому ультранизьких доз замісної гормональної терапії (ЗГТ) при комбінованій безперервній терапії з використанням 17β-естрадіолу і дидрогестерону.  
**Дизайн дослідження.** У дослідженні брали участь 313 жінок з ≥ 50 помірних і важких приливів протягом попереднього тижня, які були рандомізовані для прийому 0,5 мг 17β-естрадіолу / 2,5 мг дидрогестерону (E 0,5 мг / Д 2,5 мг); 1 мг 17β-естрадіолу / 5 мг дидрогестерону (E 1 мг / Д 5 мг) і плацебо протягом 13 тиж. Група плацебо потім була переведена на прийом E 0,5 мг / Д 2,5 мг протягом ще 39 тиж, в той час як інші групи продовжували попереднє лікування.  
**Результати.** Після 13 тиж зниження кількості помірних і важких приливів в день в групі E 0,5 мг / Д 2,5 мг було більше, ніж у групі плацебо (-6,4 проти -4,9, p<0,001), і порівняно з групою E 1 мг / Д 5 мг (-6,3). У групах E 0,5 мг / Д 2,5 мг і E 1 мг / Д 5 мг також значно покращився загальний бал за рейтинговою шкалою Менопauзи – Menopause Rating Scale (MRS). Кількість епізодів кровотечі / кров'яних виділень було нижче при прийомі E 0,5 мг / Д 2,5 мг, ніж при прийомі E 1 мг / Д 5 мг. Загальний рівень аменореї при прийомі E 0,5 мг / Д 2,5 мг склав 81%; ця цифра зросла до 91% за 10–12 міс.  
**Висновки.** Безперервна терапія поєднанням 0,5 мг 17β-естрадіолу і 2,5 мг дидрогестерону була ефективна в боротьбі з вазомоторними симптомами і в поліпшенні якості життя, що було пов'язано з високим рівнем аменореї і хорошим профілем переносимості.  
**Ключові слова:** замісна гормональна терапія, Естрадіол, Дидрогестерон постменопаузальної вазомоторні симптоми, ультранизькі дози.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:47–56.
2. 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: 156–61.
3. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11–33.
4. Santoro N. Symptoms of menopause: hot flashes. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:539–48.
5. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242–55.
6. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, et al. IMS updated recommenda-

**Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5mg 17β-oestradiol and 2,5mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: Results from a double-blind, controlled study**  
**John C. Stevenson, Gemma Durand, Elke Kahler, Tomasz Pertynski**

**Objectives:** Guidelines recommend using the lowest effective dose of oestrogen for the management of vasomotor symptoms in postmenopausal women. The primary aim of this double-blind, multi-centre, randomised study was to assess the efficacy of oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 17β-oestradiol and dydrogesterone.  
**Study design:** 313 women with ≥50 moderate to severe hot flashes during the previous week were randomised to 0,5mg 17β-oestradiol/2,5mg dydrogesterone (E 0,5 mg/D 2,5 mg), 1mg 17β-oestradiol/5mg dydrogesterone (E 1 mg/D 5 mg) or placebo for 13 weeks. The placebo group then switched to E 0,5 mg/D 2,5 mg for a further 39 weeks, whilst the other groups continued on the same treatment.  
**Results:** After 13 weeks, the reduction in the number of moderate to severe hot flashes/day in the E 0,5 mg/D 2,5mg group was greater than in the placebo group (-6,4 vs. -4,9, p < 0,001) and comparable to that in the 1/5mg group (-6,3). E 0,5 mg/D 2,5mg and E 1 mg/D 5mg significantly improved the total Menopause Rating Scale score. The number of bleeding/spotting days was lower with E 0,5 mg/D 2,5mg than with E 1 mg/D 5 mg. The overall amenorrhoea rate with E 0,5 mg/D 2,5mg was 81%; this increased to 91% in months 10–12.  
**Conclusions:** Continuous combined 0,5mg 17β-estradiol and 2,5mg dydrogesterone was effective in alleviating vasomotor symptoms and improving quality of life, and was associated with a high amenorrhoea rate and a good tolerability profile.  
**Keywords:** Hormone replacement therapy, Oestradiol, Dydrogesterone, Postmenopausal, Vasomotor symptoms, Ultra-low dose.

7. 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;12:315–37.
8. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002;349:523–34.
9. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295: 2057–71.
10. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of postmenopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:463–9.
11. Archer DF, Fischer LA, Rich D, et al. Estrace® vs Premarin® for treatment of menopausal symptoms: dosage comparison study. *Adv Ther* 1992;9: 21–31.
12. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95:726–31.
13. Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause* 2000;7: 310–7.
14. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21396/premproml.pdf>.
15. Hauser GA, Huber IC, Keller PJ, Lauritzen C, Schneider HP. Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale). *Zentralbl Gynakol* 1994;116:16–23.
16. Heinemann L, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:28.
17. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23:117–25.
18. Freedman RR, Blacker CM. Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertil Steril* 2002;77:487–90.
19. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2002;362:419–27.
20. Ettinger B. Rationale for the use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;57:81–4.
21. 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;25:525–51.
22. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopause symptom relief. *Climacteric* 2007;10:120–31.
23. van de Weijer PHM, Mattsson L-A, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. *Maturitas* 2007;56:231–48.
24. Quereux C, Pornel B, Bergeron C, Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1 mg 17β-oestradiol and 5 mg dydrogesterone (Femoston-conti): endometrial safety and bleeding profile. *Maturitas* 2006;53:299–305.

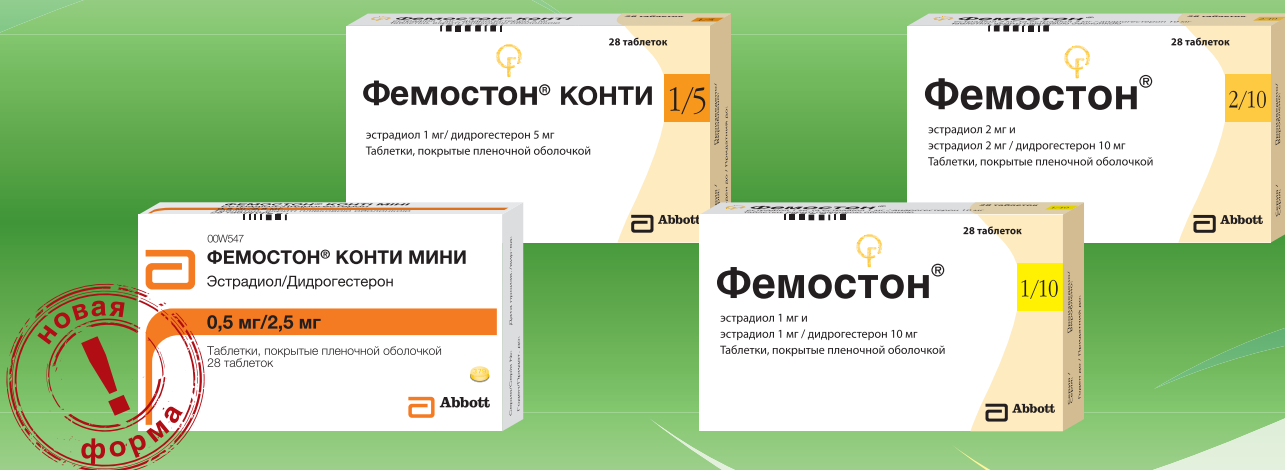


Краткая информация о препарате

# Фемостон®

Эстрадиол/Дидрогестерон

- Устраняет симптомы менопаузы<sup>1</sup>
- Снижает частоту переломов<sup>2,3</sup>
- Улучшает качество жизни<sup>4</sup>



**ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Регистрационные удостоверения. № UA/4836/01/01, № UA/4836/01/02, UA/4837/01/01 от 13.07.11. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Регистрационное удостоверение. № UA/13464/01/01 от 13.02.14. **ФЕМОСТОН®, Состав.** Таблетка эстрадиола: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг; таблетка эстрадиола/дидрогестерона: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг, дидрогестерона 10 мг. **ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Состав. 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 0,5 мг, дидрогестерона 5 или 2,5 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Комбинированные препараты, содержащие гестагены и эстрогены для последовательного применения. Код АТС G03F B08. **Показания.** **ФЕМОСТОН®.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, у женщин в постменопаузальный период не ранее, чем через 6 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. **Противопоказания.** Диагностированный в прошлом или подозреваемый рак молочных желез; диагностированные в прошлом или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например рак эндометрия); установленные или подозреваемые прогестагензависимые заболевания артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда); острые заболевания печени, а также наличие заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; известная гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата; порфирия. **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Эстроген принимают постоянно. Прогестаген добавляют последовательно в течение последних 14 дней 28-дневного цикла. Лечение начинается с приема одной таблетки, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола, 1 раз в сутки, ежедневно в течение первых 14-ти дней 28-дневного цикла; после чего в течение следующих 14 дней принимают по 1 таблетке, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, 1 раз в сутки, как указано на 28-дневной календарной упаковке. После окончания 28-дневного цикла следует сразу же начинать новый цикл. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** следует принимать без перерывов между упаковками. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных симптомов необходимо назначать минимальные эффективные дозы в течение минимального периода времени. **Побочные реакции.** В клинических исследованиях и в постмаркетинговый период сообщалось о побочных эффектах терапии со следующей частотой: частые >1/100, <1/10, нечастые >1/1000, <1/100, редкие >1/10000, <1/1000, очень редкие <1/10000, в том числе отдельные сообщения. Частые: головная боль, мигрень, тошнота, боль в животе, метеоризм, судороги в нижних конечностях, боль/чувствительность молочных желез, метроррагия и кровянистые выделения в постменопаузе, боль в области таза, астения, уменьшение или увеличение веса тела. Особенности применения. Для лечения симптомов, связанных с постменопаузой, ЗГТ следует начинать только при наличии таких симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо проводить тщательный анализ рисков и пользы, как минимум, ежегодно, и ЗГТ целесообразно продолжать, только если польза превышает риск. Доказательства относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничены. Однако, благодаря низкому уровню абсолютного риска соотношение преимуществ и рисков у женщин молодого возраста может быть более благоприятным, чем у старших женщин. **Причины для немедленного прекращения терапии.** Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказания, а также в следующих ситуациях: появление желтухи или нарушения функции печени; значительное повышение артериального давления; появление впервые мигреноподобной головной боли; беременность. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** не относятся к средствам контрацепции. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Информация предназначена для специалистов.

Для распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

Сообщить в «Абботт Лабораториз ГмБХ» о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество препарата Вы можете по телефону (круглосуточно): в Украине (и странах СНГ) +380 44 498 6080; в Республике Беларусь +375 17 256 7920, в Республике Узбекистан +998 71 129 0550.

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ. 2. Адаптировано: В.П. Сметник. Остеопороз и остеопатии//Медицинский научно-практический журнал, 1998, № 2. 3. Адаптировано: Г.Т. Сухих, В.П. Сметник. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе//Изд-во «Литера», г. Ярославль, с. 42. 4. Адаптировано: Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health//Climacteric 2013;16:316-337.

За дополнительной информацией обращайтесь  
в Представительство «Абботт Лабораториз ГмБХ» в Украине:  
01032, Киев, ул. Жилианская, 110.  
Тел.: +380 44 498 60 80, факс: +380 44 498 60 81.

 **Abbott**  
A Promise for Life