

## ЗА И ПРОТИВ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Зиновьев А.А., Лохмачева А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**DOI:** 10.61634/2782-3024-2023-9-59-70

### **Авторы:**

Зиновьев Александр Александрович, студент 301 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Лохмачева Алена Валерьевна, к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

### **Автор, ответственный за переписку:**

Зиновьев Александр Александрович, студент 301 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. alexander.zinovevo2@mail.ru

В литературном обзоре рассмотрены положительные эффекты и возможные риски заместительной гормональной терапии. Для оценки эффективности и безопасности гормональной терапии были изучены материалы по теме, представленные в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed, российской научной электронной библиотеке КиберЛенинка, Государственном реестре лекарственных средств. Представлены результаты клинических исследований заместительной гормональной терапии для лечения ранних симптомов и предупреждения развития у женщин в более поздние сроки постменопаузы остеопороза, остеопении, пародонтита и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Оценены риски заболевания определенными видами рака при терапии гормонами. Существуют многочисленные споры по поводу безопасности применения гормональной терапии в целях лечения климакса и андропаузы. Сторонники данной терапии считают, что она необходима для лечения ранних симптомов и предупреждения развития у женщин в более поздние сроки постменопаузы остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вторая группа полагает, что прием гормонов связан с повышением риска заболевания определенными видами рака. Имеются данные о том, что заместительная гормональная терапия может провоцировать риск развития рака молочной железы, рака эндометрия, рака предстательной железы. Целью данного обзора явилась актуализация заместительной гормональной терапии как способа лечения климакса и андропаузы. По результатам исследуемых данных, можно сделать вывод, что заместительная гормональная терапия в целом имеет как существенные преимущества, так и недостатки. В настоящее время нельзя сказать, что заместительная гормональная терапия является абсолютно безопасным способом

лечения, потому как до сих пор появляются новые исследования, в которых могут появляться разногласия авторов по поводу безопасности терапии эстрогеном или тестостероном. Данный метод лечения целесообразен не для каждого пациента, поэтому врач должен учитывать индивидуальные особенности больного и иметь хорошее представление о возможных рисках и последствиях применения заместительная гормональная терапия. Для подтверждения безопасности заместительной гормональной терапии необходимо дальше продолжать исследования и находить новые фармакологические варианты к подходу гормональной терапии.

**Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, менопаузальная гормональная терапия, тестостероновая гормональная терапия, бazedоксифен.

## PROS AND CONS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Zinoviev A.A., Lokhmacheva A.V.  
Omsk State Medical University

This literature review considered the positive effects and possible risks of hormone replacement therapy. To assess the efficacy and safety of hormone therapy, the materials on the topic presented in the biomedical research search engine PubMed, the Russian scientific electronic library CyberLeninck, and the State Registry of Medicines were studied. The results of clinical trials of hormone replacement therapy to treat early symptoms and prevent later postmenopausal women from developing osteoporosis, osteopenia, periodontal disease, and cardiovascular disease are presented. Risks of certain cancers from hormone therapy have been assessed. There is much debate about the safety of hormone therapy for the treatment of menopause and andropause. Proponents of this therapy believe it is necessary to treat early symptoms and prevent women from developing osteoporosis and cardiovascular disease later in postmenopause. A second group believes that taking hormones is associated with an increased risk of certain cancers. There is evidence that hormone replacement therapy can provoke the risk of developing breast cancer, endometrial cancer, and prostate cancer. The purpose of this review was to update hormone replacement therapy as a treatment option for menopause and andropause. According to the results of the studied data, we can conclude that hormone replacement therapy in general has both significant advantages and disadvantages. At this time we can not say that hormone replacement therapy is absolutely safe method of treatment, because there are still new studies in which there may be disagreement among authors about the safety of estrogen or testosterone therapy. This method of treatment is not advisable for every patient, so the doctor should take into account the individual characteristics of the patient and have a good understanding of the possible risks and consequences of hormone replacement therapy. Further research is needed to confirm the safety of hormone replacement therapy and to find new pharmacological options for the hormone therapy approach.

**Key words:** hormone replacement therapy, menopausal hormone therapy, testosterone hormone therapy, bazedoxifene.

В процессе онтогенеза организм человека претерпевает изменения. В частности, происходят изменения органов как женской, так и мужской эндокринной системы. С периода новорожденности до начала половой зрелости поверхность яичников гладкая, в последующем, на протяжении репродуктивного периода их поверхность становится неровной, бугристой. В начале полового созревания яичники у девочек увеличиваются в размерах, изменяется ширина, толщина и длина органа. В старости функционирование яичников прекращается, и они снова становятся маленькими. В возрасте после 20 лет в корковом веществе яичников отмечается очаговое разрастание коллагеновых волокон, к 30 годам начинается постепенный фиброз стромы коркового вещества. В 50–60-летнем возрасте поверхность яичников становится крупнобугристой, белочная оболочка утолщается, отмечается склероз стромы. В более старшем возрасте в результате полной атрофии яичники превращаются в плоские фиброзные пластинки [1]. После 40 лет происходят физиологические обратные изменения репродуктивной системы – прекращение детородной и менструальной функции, этот процесс называется климакс, или климактерический период, который включает 3 периода:

Пременопауза – период за несколько лет до последней менструации и один год после неё.

Менопауза – стойкое прекращение менструаций, спустя год отсутствия менструации.

Постменопауза – период после наступления менопаузы.

На фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма возникает климактерический синдром – комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений [17].

С возрастом эндокринные железы мужчины также претерпевают структурные и функциональные изменения: в течение жизни происходит увеличение белочной оболочки, разрастание соединительной ткани, в следствии чего увеличивается строма органа, диаметр и плотность семенных канальцев уменьшается [2,3]. После 40 лет происходит снижение уровня тестостерона на 1%, в 50 эти процессы прогрессируют, а теряет свою репродуктивную функцию мужской организм к 60–70 годам. Если эти процессы происходят раньше, то начинается ранняя андропауза.

Климакс и андропауза могут существенно снижать уровень жизни людей, так, например, через 1-2 года после наступления менопаузы происходят следующие изменения:

- истончение, сухость и ранимость слизистой половых и мочевыводящих путей;
- болезненность половых контактов;
- учащение мочеиспускания, недержание мочи;
- увядание кожи, её сухость и шелушение, снижение тургора, возникновение морщин, ухудшение состояния волос и ногтей (тусклость, ломкость, замедление роста) за счёт снижения синтеза коллагена;
- в это же время могут появиться стоматологические проблемы, например, пародонтит [7].

В качестве консервативного метода лечения данных состояний используется заместительная гормональная терапия (ЗГТ), которая представляет собой замещение недостающих гормонов в организме путем приема лекарственных средств без восстановления физиологической функции органа. Существуют множество споров по поводу безопасности в приеме ЗГТ. Сторонники данной терапии считают, что она необходима для лечения ранних симптомов и предупреждения развития у женщин в более поздние сроки

постменопаузы остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы [5,6,12,14,29]. Вторая группа полагает, что прием гормонов связан с повышением риска заболевания определенными видами рака [8,10]. Ввиду постоянного развития фармакологии и изменения подходов к фармакотерапии целью данного обзора явилась актуализация заместительной гормональной терапии как способа лечения климакса и андропаузы. Для оценки пользы и рисков гормональной терапии были изучены материалы по теме, представленные в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed, российской научной электронной библиотеке КиберЛенинка, Государственном реестре лекарственных средств, а также в открытых источниках сети Интернет.

## **Результаты и обсуждение**

### **ЗГТ у женщин**

Известно, что среди пациентов, ставших на прием к врачу-пародонтологу, основную массу составляют женщины, у которых в период постменопаузы возникают заболевания тканей пародонта. В репродуктивном периоде женского организма эстрогены являются регуляторным звеном в различных органах и системах, следовательно, недостаток этих гормонов может привести к патологическим изменениям, в том числе к пародонтиту. При недостатке эстрогенов происходит изменение структуры ротовой жидкости, нарушения метаболизма и гемодинамики, иммунологические и нейрорегуляторные нарушения и сдвиги микробиоценоза, что способствует развитию хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести [4].

В исследовании «Влияние назначения заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе на состояние тканей пародонтального комплекса», опубликованном в 2018 году, было проанализировано 100 поликлинических историй болезни стоматологических

стоматологической поликлиники СтГМУ. Были сформированы 2 группы. В первую (основную) группу входили 23 истории болезни пациенток в постменопаузе с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести на фоне заместительной гормональной терапии эстрогеном. Во вторую группу (контрольная) входили истории болезни 77 пациенток с таким же диагнозом, но без заместительной гормональной терапии. При этом у больных обеих групп выявлялись признаки хронического воспаления десен. Результаты исследований показали, что уже после пяти процедур пародонтального лечения, главным образом, у пациентов основной группы не было выявлено свидетельства местного воспаления десневого края, в то время как у женщин контрольной группы в 43% случаев сохранялось воспаление десны. По данным ортопантограмм в основной группе через 6 месяцев рентгенологически определялись активные репаративные процессы костных структур, в то время как в контрольной группе происходили лишь незначительные изменения костной архитектоники [4].

Еще одно исследование, с использованием данных 4-го и 5-го Корейского национального обследования здоровья и питания (KNHANES), показывает значимость использования ЗГТ в профилактике пародонтита. В исследование были включены данные 2070 женщин в постменопаузе в возрасте 45-74 лет в 2007-2012 годах KNHANES. Участниц разделили на две группы по 1035 человек, одна группа принимала ЗГТ (ЗГТ+), другая нет – (ЗГТ-). По результатам исследования группа ЗГТ-показала более высокую распространенность заболеваний пародонта, что составило 39,23% среди исследуемых первой группы. Риск развития заболеваний во второй ЗГТ+ группе составил 33,72% [15].

Такие результаты могут свидетельствовать о том, что включение заместительной гормональной терапии в схему лечения женщин в постменопаузе позволяет снизить риск развития осложнений со стороны тканей пародонта и повысить эффективность терапевтических мероприятий.

Известно, что при гипоэстрогемии повышается риск развития остеопороза из-за повышенной деминерализации костной ткани, вследствие чего повышается риск возникновения переломов. С целью оценки эффективности применения препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в профилактике и лечении остеопении и остеопороза было обследовано 80 женщин в постменопаузе в возрасте от 43 до 63 лет. Все пациентки были разделены на две группы: первую группу составляли 38 женщин, которые получали гормональную терапию эстрогеном, вторая группа обходилась без МГТ. Обе группы получали препараты кальция и витамина Д в стандартных дозировках. На основании результатов наблюдалось снижение минерализации плотности костной ткани у 40% пациенток, не получающих гормональную терапию, в то время как у первой группы снижение минерализации плотности костной наблюдалось у 33,7% [6].

В исследованиях Women's Health Initiative принимало участие 25389 женщин в постменопаузе в возрасте 50-79 лет. Целью этого исследования было сравнение эффективности гормонотерапии в период менопаузы и эффективности лечения переломами в зависимости от исходного анамнеза падений или вероятности риска переломов, оцененных FRAX, в комбинированном анализе двух исследований гормонотерапии в рамках. FRAX - это компьютерный алгоритм, используемый для определения вероятности переломов у мужчин и женщин на основе нескольких легко идентифицируемых клинических факторов риска, включая

предшествующий перелом, перелом шейки бедра у родителей, текущее курение и пероральный прием глюкокортикоидов. На начальном этапе женщинам были предложены опросники для сбора информации об истории падений в течение последних 12 месяцев и клинических факторах риска. Клинические случаи переломов были подтверждены с использованием медицинских записей. В этих исследованиях изучалось либо влияние только конъюгированного лошадиного эстрогена по сравнению с плацебо, либо комбинации конъюгированного лошадиного эстрогена и медроксипрогестерона ацетата по сравнению с плацебо. Результаты исследования показали, что в течение  $4,3 \pm 2,1$  лет менопаузальная гормональная терапия, по сравнению с плацебо, значительно снижала риск любого клинического перелома и перелома [14]. Таким образом, своевременное назначение и дальнейшее применение препаратов МГТ позволяет снизить риск развития остеопении и остеопороза в период менопаузы [12].

Помимо влияния на минеральный обмен снижение уровня эстрогенов в крови оказывает влияние и на обмен липидов. При нарушении метаболизма липидов увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эстрогены увеличивают число печеночных рецепторов к липопротеидам высокой плотности, что приводит к усилению их метаболизма, помимо этого уменьшается активность печеночной триглицеридлипазы. В результате повышается содержание липопротеидов высокой плотности, что снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследования EUROASPIRE, у женщин в постменопаузе в среднем на 25% снижается уровень фракции липопротеидов высокой плотности, одновременно повышается уровень фракции липопротеидов низкой плотности и особенно липопротеина (а). Наличие липопротеина (а) предполагает

его участие в процессе воспаления в стенке сосуда или створках аортального клапана, также увеличение липопротеина (а) приводит к 10% повышению риска развития бластпрогрессирующего стеноза аортального клапана. Результаты мета-анализа, включившего данные 10 исследований (общее число пациентов-13541, из них 5660 имели в анамнезе тромбоз глубоких вен и/или легочную эмболию), свидетельствуют об увеличении риска развития венозных тромбозов в 1,5 раза при концентрации ЛП (а) более 30 мг/дл [5]. Для МГТ применяют как монопрепараты эстрогенов: эстриол (Овестин в таблетках, креме и свечах вагинальных) [33], так и комбинированные, такие как дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон), дроспиренон + эстрадиол (Анжелик), норгестрел + эстрадиола (Циклопрогинова), эстрадиол и левоноргестрел+эстрадиол (Климонорм). В качестве эстрогенового компонента в комбинациях применяется эстрадиол, идентичный эндогенному эстрадиолу человека. Он восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы и обеспечивает эффективное лечение психоэмоциональных и вегетативных климактерических симптомов: «приливы», повышенное потоотделение, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, головокружение, головная боль, инволюции кожи и слизистых оболочек, особенно слизистых оболочек мочеполовой системы [29, 34, 35, 36]. Данные препараты показаны в качестве ЗГТ при расстройствах, обусловленных естественной или наступившей вследствие хирургического вмешательства менопаузой, а также в качестве профилактики менопаузального остеопороза. Таким образом, выявленное в ходе клинических исследований снижение уровня липопротеидов низкой плотности, липопротеина (а) и триглицеридов, а также повышение уровня липопротеидов высокой

плотности, может свидетельствовать о положительной роли МГТ в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, климактерических симптомов и регуляции липидного обмена при ЗГТ.

Однако, в литературе описаны факты того, что ЗГТ может приводить к серьезным нежелательным осложнениям, среди которых рак молочной железы, рак эндометрия и развитие венозной тромбоэмболии.

Индивидуальный мета-анализ, в ходе которого использовались данные отдельных участников из всех приемлемых исследований по всему миру, показал, что менопаузальная гормональная терапия повышает риск развития рака молочной железы. В исследовании запрашивалась информация о типе и сроках применения МГТ, исследования проводились путем поиска информации в различных источниках с 1 января 1992 года по 1 января 2018 года. Во время наблюдения у 108647 женщин, находившихся в постменопаузе в возрасте 65 лет, развился рак молочной железы, при этом 55 575 участниц использовали МГТ, что составило 51% всех опрошенных. Риск развития рака возрастал с продолжительностью применения и был выше для комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов, чем для препаратов, содержащих только эстрогены [10]. В то же время прогестагены добавляются с целью защиты эндометрия от избыточного влияния эстрогенов, потому как неконтролируемые воздействия этих гормонов увеличивают риск гиперплазии и рака эндометрия [13]. В исследовании WHI наблюдалось небольшое незначительное снижение риска рака эндометрия при использовании эстрогена и прогестина в непрерывном комбинированном режиме по сравнению с циклическим режимом [13]. В заявлении Североамериканского общества менопаузы (NAMS) от 2017 года утверждается, что на риск изменения тканей молочной железы влияют

различные типы эстрогенов или гестагенов, а также различные составы, дозы, продолжительность, время начала и индивидуальные характеристики пациента [13]. Как было описано выше, при комбинированной терапии эстрогенным компонентом обычно является эстрадиол, но препараты могут содержать разнообразие прогестинов (дидрогестерон, дроспиренон, норгестрел, левоноргестрел), которые могут влиять на риск развития рака молочной железы.

Чтобы избежать пролиферативного действия эстрогена на ткани молочной железы и эндометрий, был разработан новый класс молекул. TSEC (тканеселективные эстрогенные комплексы) представляют собой комбинацию эстрогенов и SERM (селективных модуляторов рецепторов эстрогенов). К таким лекарственным препаратам относится базедоксифен [13]. Базедоксифен входит в состав комбинированного таблетированного препарата Duavive американской фармацевтической компании Pfizer (МНН: конъюгированные эстрогены+базедоксифен). Данный препарат представлен на американском и европейском фармацевтических рынках. В РФ пока не зарегистрирован. Препарат предназначен для терапии вазомоторных симптомов у женщин в период менопаузы, а также для профилактики менопаузального остеопороза. Использование Дуави способствует увеличению минеральной плотности костной ткани шейки бедра и поясничного отдела позвоночника. Нежелательными эффектами исходя из жалоб пациенток могут быть мышечные спазмы, тошноту, диарею, боль в животе, боль в горле, боль в шее и головокружения. Противопоказаниями являются аллергические реакции на компоненты, беременность и кормление грудью. Препарат не рекомендуется принимать женщинам, у которых ранее были зафиксированы случаи тромбообразования [30].

Еще одним из рисков, связанных с приемом ЗГТ, является венозная тромбоэмболия, но как показали исследования с использованием баз данных QResearch и Clinical Practice Research Datalink (CPRD), вероятность данного осложнения можно снизить. Исследовалась база данных 80396 женщин в возрасте 40-79 лет с первичным диагнозом венозной тромбоэмболии в период с 1998 по 2017 год, при этом коэффициенты шансов развития тромбоэмболии были скорректированы с учетом демографических данных, статуса курения, употребления алкоголя, сопутствующих заболеваний, недавних медицинских событий и других назначенных лекарств. При объединении баз данных QResearch и CPRD было обнаружено, что 5795 (7,2%) женщин с венозной тромбоэмболией и 21670 (5,5%) женщин контрольной группы подвергались ЗГТ за 90 дней до даты индекса.

Из этих двух групп 4915 (85%) и 16938 (78%) женщин использовали пероральную терапию, соответственно, что было связано с повышенным риском венозной тромбоэмболии. У женщин, подвергшихся воздействию ЗГТ, 4915 (85%) и 16938 (78%) контрольных использовали пероральные препараты, в том числе 102 (1,8%) и 312 (1,4%) контрольных из этих же групп, также получали трансдермальные препараты; контрольная группа из 880 (14%) и 4731 (19%) человек использовали только трансдермальную ЗГТ. Большинство трансдермальных препаратов назначались в виде пластырей и лишь небольшая часть женщин получала подкожные и гелевые препараты. Результаты исследования показали, что в группах, которые принимали пероральные препараты, риск развития венозной тромбоэмболии был повышен на 70%, по сравнению с группой, принимающей ЗГТ трансдермально [24]. Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что трансдермальная ЗГТ, является более безопасной в отношении

риска развития тромбоза по сравнению с пероральной ЗГТ.

### **ЗГТ у мужчин**

Основным мужским половым гормоном является тестостерон – половой стероидный гормон на основе холестерина. Под действием гонадотропин-релизинг фактора гипоталамуса происходит высвобождение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов передней доли гипофиза. ЛГ стимулирует образование тестостерона клетками Лейдига, а ФСГ, воздействуя на клетки Сертоли, способствует интенсификации сперматогенеза [9]. Тестостерон обладает анаболическими эффектами, которые оказывают влияние на мускулатуру тела и распределения жира. Он стимулирует рост костей, поддерживает плотность костной ткани и закрытие эпифиза, поддерживает сперматогенез, отвечает за развитие вторичных половых признаков, сексуальное влечение, способствует хорошей памяти и настроению [9]. В кровеносном русле тестостерон может быть свободным, слабо связанным с альбумином или быть плотно связанным с глобулином. Организмом используется свободно или слабо связанный с альбуминами тестостерон. Плотно связанный тестостерон с глобулинами организмом использоваться не может, соответственно, состояния, сопровождающиеся увеличением глобулинов в организме, будут снижать доступность тестостерона [26]. Уровни тестостерона в сыворотке постепенно снижаются с возрастом примерно на 1% в год после третьего десятилетия жизни. С возрастом в организме повышается уровень глобулинов, снижается количество клеток Лейдига, что приводит к снижению сывороточных концентраций тестостерона и в некоторых случаях могут достигать до такой степени, что их классифицируют как гипогонадные [18]. У пожилых людей снижение уровня тестостерона способствует нарушению обмена веществ, потере мышечной и костной

массы и увеличению жира, что приводит к саркопении, саркопеническому ожирению и слабости [23]. В целях профилактики и лечения данных осложнений используется ЗГТ.

Трехлетнее клиническое исследование, проведенное Томасом Сторером и его коллегами, подтвердило влияние заместительной терапии тестостероном с использованием 7,5 г 1% геля тестостерона на мышечную массу тела у 135 пожилых мужчин старше 60 лет, проживающих по месту жительства, с исходными уровнями общего тестостерона 100-400 нг/дл и свободного тестостерона < 50 пг/мЛ. Результаты показали увеличение силы жима от груди и мощности у лиц принимающих тестостерон, чем у мужчин из группы плацебо. Мышечная масса тела значительно увеличилась в группе, получавшей тестостерон [22].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что эндогенные половые гормоны играют жизненно важную роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа, однако существуют разногласия по этому поводу. Так, например, одни исследования показывают, что низкий уровень тестостерона связан с высоким риском сахарного диабета 2 типа у мужчин, другие, напротив, отрицают связь тестостерона и сахарного диабета 2 типа [27]. Взаимосвязь между дефицитом тестостерона и диабетической предрасположенностью подразумевает, что прием тестостерона может применяться в целях профилактики у конкретных лиц. Исследование, проведенное Кангуеном и его коллегами, показало, что терапия тестостероном может снизить уровень гликированного гемоглобина, общего холестерина и триглицеридов у пожилых мужчин с гипогонадизмом, что уменьшает риск развития диабета у этих людей [11]. Питер Джей Снайдер и его коллеги провели исследование с целью определить, увеличивает ли лечение тестостероном пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона объемную минеральную плотность костной ткани

(МПКТ) и расчетную прочность кости. В исследовании приняли участие 211 человек, средний возраст которых составил 72,3 года. Препаратом тестостерона был Андрогель (МНН тестостерон) 1% во флаконе с помпой. Гель плацебо был аналогичным. Начальная доза составляла 5 г в день. Концентрацию тестостерона в сыворотке измеряли через 1, 2, 3, 6 и 9 месяцев в центральной лаборатории, и дозу геля тестостерона корректировали после каждого измерения, чтобы попытаться сохранить концентрацию в пределах нормы. Всем участникам было дано указание принимать по 1 таблетке, содержащей 600 г элементарного кальция и 400 единиц витамина D 3 раза в день во время еды. Лечение тестостероном показало значительное большую МПКТ позвоночника и бедренной кости, по сравнению с плацебо [19]. Препарат Андрогель представляет из себя гель для наружного применения, действующим веществом которого является тестостерон, который связывается с эндогенными внутриядерными рецепторами и вызывает эффекты, аналогичные эндогенному тестостерону [31,32]. Применяется в качестве ЗГТ при гипогонадизме у мужчин. Среди нежелательных эффектов выделяют кожные реакции на месте нанесения, эритема, акне, сухость кожи. Терапия высокими дозами тестостерона обратимо подавляет или уменьшает сперматогенез, тем самым уменьшается размер яичек. Возможна задержка воды и формирование отеков, в очень редких случаях может быть желтуха и нарушение функций печени [31, 32]. В целом, гормональная терапия тестостерона оказывает положительное влияние на рост и развитие организма благодаря тому, что способствует увеличению мышечной силы и массы у мужчин при гипогонадизме, уменьшает риск развития сахарного диабета 2 типа, увеличивает минерализацию костей. В то же время есть мнение, что тестостерон может провоцировать развитие рака

простаты [18]. В 1941 году Хаггинс и Ходжес экспериментально продемонстрировали, что тестостерон является онкогенным стимулирующим гормоном при раке предстательной железы [18].

Однако в настоящее время нет существенных доказательств того, что высокий уровень тестостерона в крови повышает риск развития рака предстательной железы, тем не менее есть исследования, которые опровергают риски развития этого заболевания.

Так, например, было проведено исследование типа "случай-контроль" в Национальном регистре рака предстательной железы Швеции, которое включает все 38570 случаев рака предстательной железы, диагностированных с 2009 по 2012 год, и 192838 мужчин соответствующего возраста, не страдающих раком предстательной железы. Из первой группы 1% исследуемых выполнили предписания на тестостероновую гормональную терапию (ТГТ), в контрольной группе, куда входили лица, не страдающие раком предстательной железы, на ТГТ также согласились 1% обследуемых. По результатам исследования не было обнаружено существенного риска развития рака предстательной железы на основе приема ЗГТ [16].

В двух других исследованиях изучалась взаимосвязь между ТГТ и частотой положительных биопсий рака простаты. Первое исследование показало, что из 999 мужчин, у которых клинически был диагностирован гипогонадизм, 750 начали заместительную терапию тестостероном, 55 мужчин прошли биопсию при подозрении на рак простаты. Процент положительных результатов биопсии предстательной железы среди мужчин, получавших гормональную терапию, был равен проценту среди пациентов, которые не получали ЗГТ [25]. Исследование с использованием данных британской клинической практики также не выявили риски развития рака

предстательной железы у пациентов, принимающих ЗГТ [20].

В феврале 2019 года была опубликована статья, в которой авторы показали, что заместительная тестостероновая терапия может даже снизить риск развития рака предстательной железы, облегчает эректильную дисфункцию и уменьшает возникновение сердечно-сосудистых осложнений [21]. Однако некоторые опубликованные источники указывают на то, что ЗГТ способствует развитию рака предстательной железы. Так, в Японии было проведено исследование, показывающее, что, высокий уровень сывороточного тестостерона провоцирует развитие рака предстательной железы [8].

Таким образом, несмотря на то, что большинство исследований подтверждает мнение, что ТГТ не увеличивает риск рака простаты, в тоже время единого мнения о безопасности гормональной терапии нет.

### Выводы

По результатам исследуемых данных, можно сделать вывод, что заместительная гормональная терапия в целом имеет как существенные преимущества, так и недостатки. Использование гормональной терапии эстрогенами позволяет снизить риски развития в период менопаузы таких заболеваний, как остеопороз, остеопения, пародонтит. Также снижается риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, благодаря уменьшению концентрации липопротеинов низкой плотности и липопротеида (а) за счет увеличения эстрогенами числа печеночных

рецепторов к липопротеидам высокой плотности. Конечно, МГТ может приводить к таким осложнениям, как рак молочной железы или рак тела матки, венозная тромбоэмболия, но при правильном подходе к лечению и комбинации эстрогенов с селективными молекулами риски развития этих заболеваний можно снизить.

Для подтверждения безопасности МГТ необходимо дальше продолжать исследования и находить новые фармакологические варианты к подходу ЗГТ.

Вопросы о безопасности терапии тестостероном остаются актуальными, однако некоторые исследования доказывают, что лечение раннего гипогонадизма тестостероном в пожилом возрасте улучшает состояние мышечной и костной ткани, регулирует липидный обмен и позволяет снизить риск развития сахарного диабета 2 типа. Однако, разногласия исследователей по поводу влияния тестостерона на пролиферацию клеток предстательной железы имеются и по сей день, что является проблемой как для лечащего врача, в рамках назначения ЗГТ, так и для пациента, который не может быть уверен в безопасности проводимой фармакотерапии.

В настоящее время нельзя сказать, что ЗГТ является абсолютно безопасным способом лечения. Данный метод лечения целесообразен не для каждого пациента, поэтому врач должен учитывать индивидуальные особенности больного и иметь хорошее представление о возможных рисках и последствиях применения ЗГТ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Alekseev Yu.D., Ivakhina S.A., Efimov A.A. et al. Modern problems of science and education 2016; №4. Russian (Алексеев Ю.Д., Ивахина С.А., Ефимов и соавт. Современные проблемы науки и образования 2016; №4).
2. Alekseev, Yu. D., Savenkova, E. N., Efimov, A. A. et al. Comparative analysis of the organometric indicators of the male genital glands of a person at various age periods. Bulletin of Medical Internet Conferences 2015; 5: 993-996. Russian (Алексеев, Ю. Д., Савенкова, Е. Н., Ефимов, А. А. и соавт.

Сравнительный анализ органомерических показателей мужских половых желез человека в различные возрастные периоды. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2015; 5: 993-996).

3. Efimov A.A., Alekseev Yu. D., Savenkova E.N. et al. "Thickness of the protein sheath of human testicles as an indicator of the age status of connective tissue" Bulletin of Russian Universities 2015; 4: 821-823. Russian (Ефимов А.А., Алексеев Ю. Д., Савенкова Е. Н. и соавт. "Толщина белочной

оболочки яичек человека как показатель возрастного статуса соединительной ткани" Вестник российских университетов 2015; 4, 821-823).

4. Karakov K. G., Savel'ev P. A., Mordasov N. A., et al. "Vlijanie naznachenija zamestitel'noj gormonal'noj terapii u zhenshin v postmenopauze na sostojanie tkaney parodontal'nogo kompleksa" *Glavnyj vrach Juga Rossii* 2018; 61: 43-45. Russian (Караков К. Г., Савельев П. А., Мордасов Н. А., и соавт. "Влияние назначения заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе на состояние тканей пародонтального комплекса" *Главный врач Юга России* 2018; 61: 43-45).

5. Podzolkova N. M., Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I. "Menopausal hormone therapy in the prevention of lipid metabolism disorders" *Consilium Medicum* 2019; 6, 81-85. Russian (Подзолкова Н. М., Подзолков В. И., Тарзимова А. И. "Менопаузальная гормональная терапия в профилактике нарушений липидного обмена" *Consilium Medicum* 2019; 6, 81-85).

6. Sejidova Ch.I., Shalina M.A., Jarmolinskaja M.I.. "Vlijanie menopauzal'noj gormonal'noj terapii na sostojanie kostnoj tkani v postmenopauze" *Osteoporoz i osteopatii* 2020; 2: 156-156. Russian (Сейидова Ч.И., Шалина М.А., Ярмолинская М.И.. "Влияние менопаузальной гормональной терапии на состояние костной ткани в постменопаузе" *Остеопороз и остеопатии* 2020; 2: 156-156).

7. Yureneva SV, Averkova VG. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(5):43-48. Russian (Юренева С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):43-48).

8. Ando K, Sakamoto S, Takeshita N, Fujimoto A, Maimaiti M, Saito S, Sanjyon P, Imamura Y, Sato N, Komiya A, Akakura K, Ichikawa T. Higher serum testosterone levels predict poor prognosis in castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel. *Prostate*. 2020; 80(3): 247-255. doi: 10.1002/pros.23938.

9. Çatakoğlu AB, Kendirci M. Testosterone replacement therapy and cardiovascular events. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017; 45(7): 664-672. doi: 10.5543/tkda.2017.00531.

10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019; 394(10204): 1159-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X.

11. Canguven O, Talib RA, El Ansari W, Yassin DJ, Salman M, Al-Ansari A. Testosterone therapy has positive effects on anthropometric measures, metabolic syndrome components (obesity, lipid

profile, Diabetes Mellitus control), blood indices, liver enzymes, and prostate health indicators in elderly hypogonadal men. *Andrologia*. 2017; 49(10). doi: 10.1111/and.12768. 22

12. Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021; 35(6): 101551. doi: 10.1016/j.beem.2021.101551.

13. D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Current Evidence of the Oncological Benefit-Risk Profile of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(9): 573. doi: 10.3390/medicina55090573.

14. Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Crandall CJ, Cauley JA, LeBoff MS, McCloskey EV, Kanis JA. Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability-results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Osteoporos Int*. 2022; 33(11) :2297-2305. doi: 10.1007/s00198-022-06483-y. 10

15. Lee Y, Kim I, Song J, Hwang KG, Choi B, Hwang SS. The relationship between hormone replacement therapy and periodontal disease in postmenopausal women: a cross-sectional study the Korea National Health and Nutrition Examination Survey from 2007 to 2012. *BMC Oral Health*. 2019 ; 19(1): 151. doi: 10.1186/s12903-019-0839-9.

16. Loeb S, Folkvaljon Y, Damber JE, Alukal J, Lambe M, Stattin P. Testosterone Replacement Therapy and Risk of Favorable and Aggressive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(13): 1430-1436. doi: 10.1200/JCO.2016.69.5304.

17. Miller VM, Kling JM, Files JA, Joyner MJ, Kapoor E, Moyer AM, Rocca WA, Faubion SS. What's in a name: are menopausal "hot flashes" a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? *Menopause*. 2018; 25(6): 700-703. doi: 10.1097/GME.0000000000001065.

18. Miah S, Tharakan T, Gallagher KA, Shah TT, Winkler M, Jayasena CN, Ahmed HU, Minhas S. The effects of testosterone replacement therapy on the prostate: a clinical perspective. 2019; 8. doi: 10.12688/f1000research.16497.

19. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE, Lewis CE, Barrett-Connor E, Schwartz AV, Lee DC, Bhasin S, Cunningham GR, Gill TM, Matsumoto AM, Swerdloff RS, Basaria S, Diem SJ, Wang C, Hou X, Cifelli D, Dougar D, Zeldow B, Bauer DC, Keaveny TM. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(4): 471-479. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):600.

20. Santella C, Renoux C, Yin H, Yu OHY, Azoulay L. Testosterone Replacement Therapy and the Risk of Prostate Cancer in Men With Late-Onset Hypogonadism. *Am J Epidemiol*. 2019; 188(9): 1666-1673. doi: 10.1093/aje/kwz138.

21. Saad F, Caliber M, Doros G, Haider KS, Haider A. Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality. *Aging Male*. 2020;23(1):81-92. doi: 10.1080/13685538.2019.1575354.
22. Storer TW, Basaria S, Traustadottir T, Harman SM, Pencina K, Li Z, Travison TG, Miciek R, Tsitouras P, Hally K, Huang G, Bhasin S. Effects of Testosterone Supplementation for 3 Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):583-593. doi: 10.1210/jc.2016-2771.
23. Saad F, Röhrig G, von Haehling S, Traish A. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology*. 2017;63(2):144-156. doi: 10.1159/000452499.
24. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019; 364: 162. doi: 10.1136/bmj.k4810.
25. Xie T, Song XL, Wang C, Yu YZ, Wang JQ, Chen ZS, Zhao SC. The role of androgen therapy in prostate cancer: from testosterone replacement therapy to bipolar androgen therapy. *Drug Discov Today*. 2021; 26(5): 1293-1301. doi: 10.1016/j.drudis.2021.01.034.
26. Yabluchanskiy A, Tsitouras PD. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging*. 2019; 36(11): 981-989. doi: 10.1007/s40266-019-00716-2.
27. Yao QM, Wang B, An XF, Zhang JA, Ding L. Testosterone level and risk of type 2 diabetes in men: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*. 2018; 7(1): 220-231. doi: 10.1530/EC-17-0253.
28. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Dידroгестерон+Jестрадиол. <https://goo.su/27pnQpt>. Data poslednego obnovenija: October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Дидрогестерон+Эстрадиол. <https://goo.su/27pnQpt>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
29. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii. Femoston. <https://www.rlsnet.ru/drugs/femoston-8927>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Регистр лекарственных средств России. Фемостон. <https://www.rlsnet.ru/drugs/femoston-8927>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
30. Kachestvennaja klinicheskaja praktika. Preparat Duavi dlja lechenija vazomotornyh simptomov i profilaktiki osteoporozа kompanii PFIZER poluchil odobrenie FDA. [https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/2630?locale=ru\\_RU](https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/2630?locale=ru_RU). Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Качественная клиническая практика. Препарат Дуави для лечения вазомоторных симптомов и профилактики остеопороза компании PFIZER получил одобрение FDA. [https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/2630?locale=ru\\_RU](https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/2630?locale=ru_RU). Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
31. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii. Androgel'. <https://www.rlsnet.ru/drugs/androgel-29406>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Регистр лекарственных средств России. Андрогель. <https://www.rlsnet.ru/drugs/androgel-29406>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
32. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Androgel'. <https://goo.su/TABz>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Андрогель. <https://goo.su/TABz>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
33. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Ovestin. <https://goo.su/HvLZPu3>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Овестин. <https://goo.su/HvLZPu3>. Дата последнего обновления Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
34. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Anzhelik. <https://goo.su/jn1hiR>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Анжелик. <https://goo.su/jn1hiR>. Дата последнего обновления Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
35. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Klimonorm. <https://goo.su/UlPRIwP>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Климонорм. <https://goo.su/UlPRIwP>. Дата последнего обновления Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
36. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Ciklo-Proginova. <https://goo.su/8zDwaQ>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Цикло-Прогинова. <https://goo.su/8zDwaQ>. Дата последнего обновления Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).