

Влияние пероральной и трансдермальной терапии эстрогенами на сексуальную функцию в период ранней постменопаузы

Hugh S. Taylor, MD; Aya Tal, PhD; Lubna Pal, MD; Fangyong Li, MPH; Dennis M. Black, MD; Eliot A. Brinton, MD; Matthew J. Budoff, MD; Marcelle I. Cedars, MD; Wei Du, MS; Howard N. Hodis, MD; Rogerio A. Lobo, MD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; George R. Merriam, MD; Virginia M. Miller, PhD; Frederick Naftolin, MD; Genevieve Neal-Perry, MD, PhD; Nanette F. Santoro, MD; Sherman M. Harman, MD, PhD

Дополнительное исследование: Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)

Опубликовано 28 августа 2017 года.

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шуряк

Сексуальная дисфункция является важной детерминантой здоровья и качества жизни женщин и обычно связана со снижением уровня эстрогенов в период менопаузального перехода.

Цель. Определить влияние пероральной и трансдермальной терапии эстрогенами в сравнении с плацебо на сексуальную функцию у женщин в постменопаузе.

Дизайн, параметры и участники. Дополнительное исследование Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), четырехлетнее проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование менопаузальной гормональной терапии у здоровых женщин в ранней постменопаузе. Из 727 участников KEEPS 670 согласились принять участие в этом многоцентровом вспомогательном исследовании. Включали женщин от 42 до 58 лет в течение 36 месяцев от их последнего менструального цикла. Данные были собраны в период с июля 2005 года по июнь 2008 года и проанализированы с июля 2010 года по июнь 2017 года.

Вмешательства. Женщины были рандомизированы на прием либо 0,45 мг/сут конъюгированных лошадиных эстрогенов (о-СЕЕ), либо на 50 мкг/день трансдермального 17 β -эстрадиола (t-E2), либо на плацебо. Участники также получали 200 мг перорального микронизированного прогестерона (если они были рандомизированы на о-СЕЕ или t-E2) или плацебо (если принимали плацебо-эстрогены) в течение 12 дней в месяц.

Основные результаты и измерения. Аспекты сексуальной функции (желание, возбуждение, смазка, оргазм, удовлетворенность и боль) оценивались с использованием опросника Female Sexual Function Inventory (FSFI, диапазон – 0–36 баллов, более высокие оценки – лучшая сексуальная функция). Низкая сексуальная функция (LSF) была определена как общий балл FSFI менее 26,55. Дисстресс, связанный с низкой оценкой FSFI, не оценивали.

Результаты. У 670 участников был средний возраст 52,7 (2,6) года. Прием t-E2 был связан со значительным улучшением общей оценки FSFI во всех временных точках по сравнению с плацебо (средняя эффективность 2,6; 95% ДИ: 1,11–4,10; скорректированная P=0,002). При приеме о-СЕЕ существенной разницы в общем балле FSFI не было по сравнению с плацебо (средняя эффективность 1,4; 95% ДИ: -0,1 до 2,8; скорректированная P=0,13). Не было разницы в общем балле FSFI между группами t-E2 и о-СЕЕ в среднем за 48 месяцев (скорректировано P=0,22). В отдельных областях половой функции лечение t-E2 ассоциировалось со значительным улучшением, например увеличением количества смазки (0,61; 95% ДИ: 0,25–0,97; P=0,001) и уменьшенной

болью (0,67; 95% ДИ: 0,25–1,09; P=0,002) по сравнению с плацебо. В целом доля женщин с LSF была значительно ниже после лечения t-E2 по сравнению с плацебо (67%; 95% ДИ: 55–77% против 76%; 95% ДИ: 67–83%; P=0,04). В группе о-СЕЕ существенного снижения LSF не было.

Заключение. Лечение t-E2 характеризовалось умеренным улучшением половой функции у женщин в постменопаузе, но неизвестно, облегчило ли это симптомы дисстресса.

Регистрация исследования

Идентификатор: NCT00154180

Гипоэстрогемия является эндокринным признаком менопаузы и характеризуется 5–10-кратным снижением циркулирующих уровней эстрадиола (Е). Со временем низкие уровни [2] Е2 приводят к сухости и диспареунии влагалища, часто сопровождаются симптомами вульвовагинальной атрофии [2]. Эти симптомы значительно способствуют увеличению частоты половых расстройств у женщин в менопаузе [3–5]. Эстрадиол также является модулятором серотонинергической функции, влияющим на области мозга, которые, как известно, регулируют настроение и желание, которые могут оказывать прямое или косвенное воздействие на сексуальную функцию [1, 6]. По меньшей мере, 23% женщин с естественной менопаузой испытывают трудности из-за их низкого сексуального желания [7], тогда как женщины среднего возраста с более высокими уровнями наслаждения от сексуальной активности испытывают более высокое чувство цели в жизни [8]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов недавно определило женскую сексуальную дисфункцию (FSD) как серьезное состояние с неудовлетворенными потребностями в рамках своей программы по развитию лекарств, ориентированных на пациентов [9].

Недавний мета-анализ показал, что лечение только эстрогенами или в сочетании с прогестагенами связано с небольшим или умеренным улучшением сексуальной функции по сравнению с плацебо (особенно при наличии боли) при использовании у женщин с симптомами менопаузы или в ранней постменопаузе (то есть в течение 5 лет после аменореи) [10]. Однако анализ не стратифицировал используемые эстрогены по способу введения или составу. Мы предположили, что трансдермальный эстрадиол (t-E2) может быть более эффективным для лечения сексуальной дисфункции у женщин в менопаузе, чем пероральные эстрогены из-за фармакокинетики, что приводит к соотношению Е2 к эстрону, которое приближается к тому, которое

наблюдалось до менопаузы [11]. Действительно, концентрация в плазме свободного E2 при использовании t-E2 в два раза больше, чем при пероральных препаратах [12].

Исследование Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, первоначально разработанное для проверки того, снижает ли лечение эстрогенами прогрессирование атеросклероза в течение 36 месяцев после последнего менструального цикла [13]. В KEEPS трансдермальный 17 β -эстрадиол (t-E2) был непосредственно сопоставлен с пероральным конъюгированным конским эстрогеном (o-CЕЕ), чтобы определить, оказывают ли они эквивалентное воздействие на симптомы, связанные с менопаузой [14]. Дополнительное исследование KEEPS-sex изучало изменения в сексуальной функции с течением времени у женщин с недавно наступившей менопаузой, которые были рандомизированы на прием o-CЕЕ или t-E2 в течение 4 лет.

МЕТОДЫ

Женщины в менопаузе из 9 сайтов в Соединенных Штатах Америки приняли участие в KEEPS. Все они были рекрутированы в течение 3 лет после их последнего менструального цикла, и все предоставили письменное информированное согласие. Институциональные наблюдательные советы на участках одобрили процедуры исследования. Опубликовано подробное описание набора, участвующих клинических центров, критериев включения и исключения, мониторинга безопасности, а также протоколов рандомизации и ослепления для KEEPS [15–17]. Женщины, имеющие право на участие, находились в возрасте от 42 до 58 лет и в период не менее 6 месяцев и не более 36 месяцев от последнего менструального цикла. Причем уровень фолликулостимулирующего гормона в плазме составлял не менее 35 мМЕ/мл (чтобы конвертировать в МЕ на литр, умножить на 1,0) и/или уровни E2 – менее 40 пг/мл (для преобразования в пикомоли на литр умножить на 3,671). Из исследования исключали пациенток, которые имели:

- в анамнезе гистерэктомию или хирургически вызванную менопаузу;
 - аномальный результат маммограммы;
 - тяжелые психические заболевания, включая тяжелую депрессию;
 - клиническую историю сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, стенокардию, застойную сердечную недостаточность или тромбоемболическую болезнь;
 - кальцификацию коронарной артерии и оценку Агатстона не менее 50 U (что указывает на значительную субклиническую болезнь коронарной артерии);
 - текущее умеренное или тяжелое курение (>10 сигарет в день путем самоотчета);
 - тяжелое ожирение (индекс массы тела >35), дислипидемию (липопротеины низкой плотности >190 мг/дл – для превращения в миллимоль на литр умножить на 0,0259);
 - гипертриглицеридемию (триглицериды >400 мг/дл – для превращения в миллимоль на литр умножить на 0,0113);
 - неконтролируемую гипертензию (систолическое артериальное давление >150 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление >95 мм рт.ст.);
 - уровень глюкозы натощак выше 126 мг/дл (для превращения в миллимоль на литр умножить на 0,0555).
- Участники KEEPS были рандомизированы в соотношении 4:4:5 к пероральному o-CЕЕ, 0,45 мг/сут; t-E2,

50 мкг/день; или плацебо. Обнаружено, что вводимая доза 50 мкг/день t-E2 эквивалентна 0,3–0,625 мг/сут o-CЕЕ в отношении изменений в экскреции кальция в моче, вагинального эпителиального созревания и облегчения симптомов; 0,45 мг/дл o-CЕЕ выбирали для приближения эквивалентной дозы и обеспечения адекватного облегчения симптомов [17, 18].

Данные о сексуальных функциях собирали на 4 визитах: базовом и через 18, 36 и 48 месяцев. Уровни глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), были проанализированы на исходном уровне и через 36 и 48 месяцев [19]. Участники заполняли опросник Female Sexual Function Inventory (FSFI) – проверенный инструмент, оценивающий ключевые аспекты сексуальной функции по 6 областям, включая желание, возбуждение, смазку, оргазм, удовлетворенность и боль [20, 21]. Вкратце: каждый домен имеет диапазон оценки, который при умножении на доменспецифический фактор дает оценку отдельного домена. Общая оценка шкалы FSFI равна сумме баллов по 6 областям, причем более высокие баллы отражают высокую сексуальную функцию (диапазон общей оценки FSFI 0–36). Несмотря на то что общий балл FSFI менее 26,55 был признан оптимальным показателем исключения для выявления женщин (возрастной диапазон 18–74 года) с сексуальной дисфункцией, [22] диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (четвертое издание) требует наличия клинически значимого дистресса, связанного с сексуальными симптомами, чтобы иметь возможность использовать его в качестве диагностического критерия [9, 23]. Поскольку мы не оценивали дистресс, мы определяли общую оценку FSFI менее 26,55 как низкую сексуальную функцию (LSF), а не сексуальную дисфункцию.

Статистический анализ

Описательные анализы с использованием χ^2 -тестов и анализ ковариации проводили для сравнения демографических и клинических характеристик участников на исходном уровне. Анализ повторных измерений смешанной модели использовался в основном для оценки эффективности лечения. Был использован подход, предложенный Fitzmaurice и соавторами [24]. Неструктурированная ковариационная матрица использовалась для учета корреляции между повторными оценками одного и того же человека. В качестве основного эффекта было включено взаимодействие времени и групп. Линейные контрасты были выполнены для сравнения изменений от базовой линии в каждый момент времени между группами. Преимущество этого подхода заключалось в использовании метода максимального правдоподобия для статистической эффективности и способности использовать все доступные данные для обработки недостающих значений при отсутствии случайного предположения [25]. Продолжительность менопаузы до включения, возраст при зачислении, история лечения гормонами менопаузы, образование, этническая принадлежность и доход были включены в корректировку ковариаций, поскольку эти переменные являются либо концептуальными, либо связанными с отсутствующими данными. Общий балл FSFI был основной конечной точкой, в то время как 6 поддоменов уровня FSFI и SHBG служили вторичными результатами.

Первичный анализ оценивал общую эффективность o-CЕЕ и t-E2 в улучшении общей оценки FSFI по сравнению с плацебо и эффективность o-CЕЕ по сравнению с t-E2. Коррекция Вонфеггонн использовалась для контроля этих сравнений. Поэтому исходные значения R умножали

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Таблица 1

Демографические характеристики участников при рандомизации

Характеристика	Участники, n=670			Значение P
	o-CEE, n=209	t-E2, n=204	Плацебо, n=257	
Возраст, среднее значение, годы	52,8 (2,6)	52,7 (2,6)	52,5 (2,5)	37
Время от последнего менструального цикла до рандомизации, среднее значение, дни	654,7 (306,3)	668,7 (263,2)	639,3 (284,6)	54
<i>Базовые оценки сексуальных доменов, среднее (SD)</i>				
Желание	2,7(1,1)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)	46
Возбуждение	2,8(2,0)	2,7 (2,0)	2,8 (2,0)	70
Количество смазки	2,9(2,2)	2,8 (2,3)	3,0 (2,2)	54
Уменьшение боли	3,1(2,6)	2,9 (2,6)	3,1 (2,6)	68
Оргазм	3,0 (2,2)	2,8 (2,4)	3,0 (2,2)	68
Удовлетворение	3,4 (1,7)	3,4 (1,7)	3,5 (1,7)	62
FSFI	19,1 (9,5)	18,4(10,2)	19,1 (9,6)	70
Уровень SHBG	62,3 (28,8)	62,7(29,8)	58,9(28,0)	28
<i>Использование гормонов, n (%)</i>				
Никогда	155 (74,2)	168 (82,4)	207 (80,5)	10
В прошлом	54 (25,8)	36 (17,6)	50 (19,5)	
<i>Курение, n (%)</i>				
Да	46 (22,0)	42 (20,6)	58 (22,6)	87
Нет	163 (78,0)	162 (79,4)	199 (77,4)	
<i>Образование, n (%)</i>				
Колледж и выше	151 (72,2)	154 (75,5)	185 (72,0)	58
Другое	58 (27,8)	50 (24,5)	72 (28,0)	
<i>Этничность, n (%)</i>				
Белые	164 (78,5)	155 (76,0)	198 (77,0)	83
Афроамериканцы	14 (6,7)	14 (6,9)	21 (8,2)	
Латиноамериканцы	15 (7,2)	14 (6,9)	19 (7,4)	
Другие	16 (7,7)	21 (10,3)	19 (7,4)	
<i>Доход, n (%), \$</i>				
<20 000	3 (1,4)	3 (1,5)	8 (3,1)	85
20 000-40 000	15 (7,2)	15 (7,4)	11 (4,3)	
40 000-60 000	21 (10,0)	21 (10,3)	26 (10,1)	
60 000-100 000	31 (14,8)	27 (13,2)	36 (14,0)	
>100 000	35 (16,7)	32 (15,7)	49 (19,1)	
Не ответили	104 (49,8)	106(52,0)	127 (49,4)	
<i>Семейное положение, n (%)</i>				
В браке или есть партнер	147 (70,3)	127 (62,3)	179 (69,6)	14
Другое	62 (29,7)	77 (37,7)	78 (30,4)	
Симптомы менопаузы				
<i>Депрессивные симптомы</i>				
Нет	127 (60,8)	127 (62,3)	164 (63,8)	90
Легкие	60 (28,7)	60 (29,4)	72 (28,0)	
От умеренного до тяжелого	22 (10,5)	17 (8,3)	21 (8,2)	
<i>Бессонница</i>				
Нет	68 (32,5)	73 (35,8)	83 (32,3)	40
Легкие	80 (38,3)	60 (29,4)	87 (33,9)	
От умеренного до тяжелого	61 (29,2)	71 (34,8)	87 (33,9)	
<i>Раздражительность</i>				
Нет	85 (40,7)	88 (43,1)	105 (40,9)	74
Легкие	87 (41,6)	78 (38,2)	113 (44,0)	
От умеренного до тяжелого	37 (17,7)	38 (18,6)	39 (15,2)	
<i>Приливы</i>				
Нет	37 (17,7)	28 (13,7)	31 (12,1)	41
Легкие	80 (38,3)	90 (44,1)	107 (41,6)	
От умеренного до тяжелого	92 (44,0)	86 (42,2)	119 (46,3)	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

<i>Перепады настроения</i>				
Нет	87 (41,6)	90 (44,1)	108 (42,0)	92
Легкие	90 (43,1)	79 (38,7)	108 (42,0)	
От умеренного до тяжелого	32 (15,3)	35 (17,2)	41 (16,0)	
<i>Ночная потливость</i>				
Нет	74 (35,4)	65 (31,9)	79 (30,7)	48
Легкие	61 (29,2)	74 (36,3)	85 (33,1)	
Умеренно	58 (27,8)	47 (23,0)	77 (30,0)	
Тяжелые	16 (7,7)	18 (8,8)	16 (6,2)	
<i>Учащенное сердцебиение</i>				
Нет	143 (68,4)	151 (74,0)	183 (71,2)	36
Легкие	52 (24,9)	46 (22,5)	55 (21,4)	
От умеренного до тяжелого	14 (6,7)	7 (3,4)	19 (7,4)	
<i>Влагалищная сухость</i>				
Нет	85 (40,7)	83 (40,7)	95 (37,0)	70
Легкие	68 (32,5)	70 (34,3)	88 (34,2)	
Умеренно	39 (18,7)	35 (17,2)	59 (23,0)	
Тяжелые	17 (8,1)	16 (7,8)	15 (5,8)	

на 3 для управления частотой ошибок типа I для теста первичной эффективности и обозначали как скорректированные значения P. Вспомогательные анализы проводились с использованием того же подхода для 6 доменов FSFI. Кроме того, участники были классифицированы как имеющие или не имеющие дихотомию – LSF по шкале FSFI [26, 55, 20, 21].

Изменение вероятности FSD было проанализировано с использованием регрессионного анализа смешанного эффекта, регулирующего индивидуальный базовый статус FSD. Общая доля LSF и 95% доверительного интервала была оценена как вспомогательное доказательство, вторичное по отношению к тесту эффективности первичного исхода. Была также оценена умеренность эффекта лечения по базовым характеристикам для определения подгрупп, которые могут получить наибольшую пользу от лечения. Все вспомогательные и поисковые анализы использовали двухсторонний $P < 0,05$ как уровень значимости. SAS, версия 9.4 (Институт SAS), была использована для проведения статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование началось в июле 2005 года, с полным охватом 727 участников основного исследования к июню 2008 года. Сбор данных завершился к марту 2012 года. Шестьсот семьдесят из 727 кандидатов в KEEPS согласились участвовать во вспомогательном исследовании сексуальной функции ($n=209$ в группе о-СЕЕ, $n=204$ в группе t-E2 и $n=257$ в группе плацебо). Демографические характеристики участников для популяции исследования KEEPS-sex представлены в табл. 1. Никаких существенных различий в исходных характеристиках среди групп не наблюдалось. Не было также существенных различий между группами лечения в оценках для каждого отдельного домена сексуальной функции, а также общего показателя сексуальной функции или уровней SHBG в начале исследования. Наконец, оценки общего и субдоменов FSFI, а также уровни SHBG были сопоставимы по базовым показателям в трех группах лечения, когда участники были стратифицированы по LSF (табл. 2).

Таблица 2

Домены сексуальной функции и оценка женской сексуальной функции (FSFI) на базовом уровне у участников с низкой сексуальной функцией (LSF) и без нее

LSF	n ^b	Среднее значение (SD)						FSFI
		Желание	Возбуждение	Количество смазки	Уменьшение боли	Оргазм	Удовлетворение	
<i>Нет</i>								
о-СЕЕ	50	3,8(0,8)	5,0 (0,8)	5,1(1,1)	5,7(0,7)	5,2(0,8)	5,2(0,8)	30,1 (2,5)
t-E2	53	3,7(1,2)	5,1(0,6)	5,4(0,7)	5,4(1,0)	5,3(1,0)	5,2 (0,9)	30,1 (2,5)
Плацебо	61	3,9(1,0)	5,0(0,8)	5,1(1,0)	5,7(0,5)	5,2(0,9)	5,4 (0,7)	30,3(2,4)
Значение p		64	63	22	08	75	62	93
<i>Да</i>								
о-СЕЕ	140	2,4(0,9)	2,4(1,7)	2,5(2,0)	2,5(2,4)	2,5(2,0)	2,7(1,4)	15,1(7,8)
t-E2	129	2,2(1,0)	2,0(1,6)	2,1(1,9)	2,3(2,4)	2,2(2,0)	2,7(1,4)	13,5(7,9)
Плацебо	173	2,3(0,9)	2,3(1,7)	2,6(2,0)	2,6(2,4)	2,5(2,0)	2,9(1,4)	15,1(8,0)
Значение p		10	12	08	69	30	32	14

Примечания: о-СЕЕ – пероральные конъюгированные лошадиные эстрогены; t-E2 – трансдермальный 17β-эстрадиол; b – поскольку 64 участника не имели баллов для 1 или 2 доменов, их базовый статус LSF не определяли.

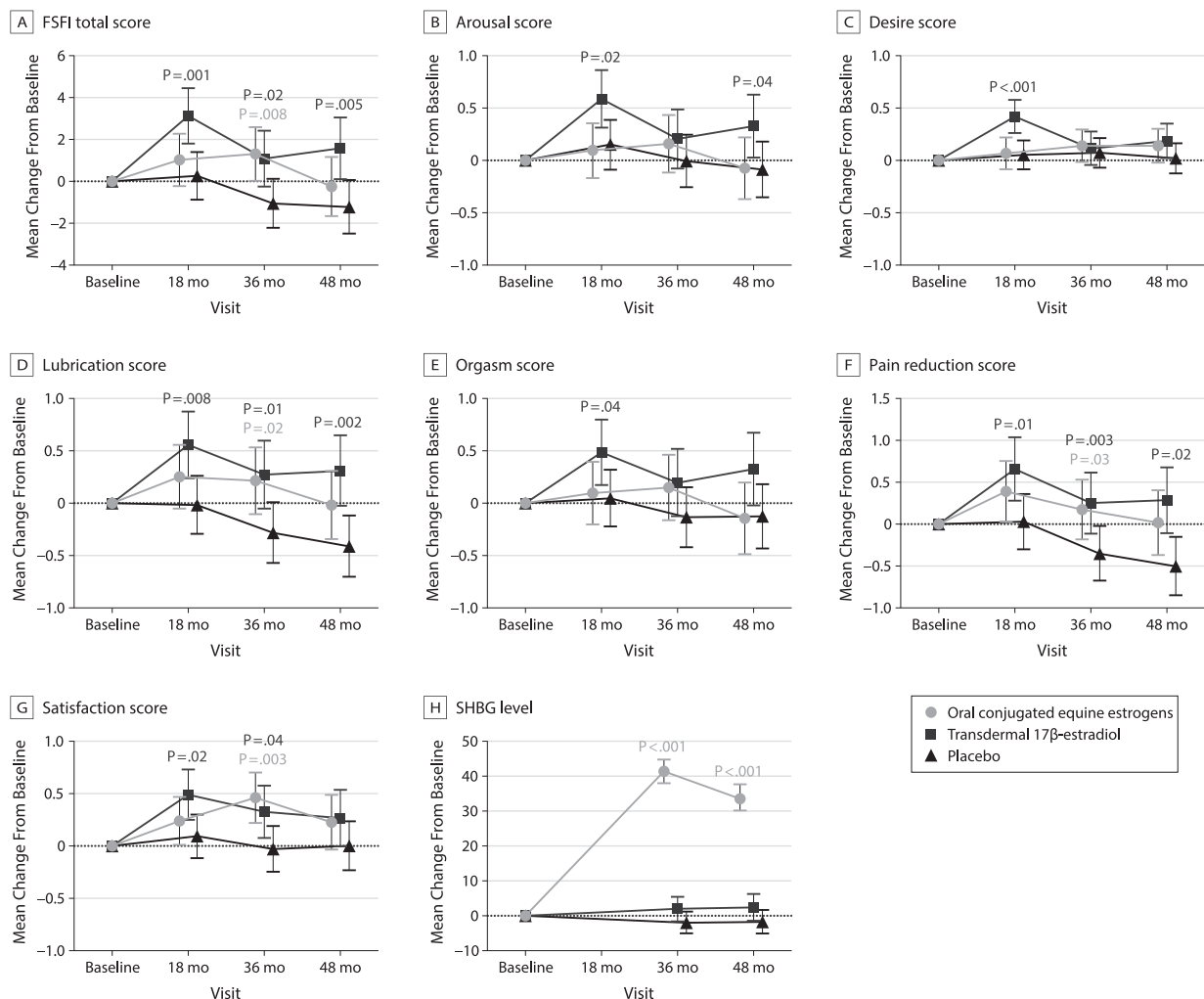


Рис. 1. Среднее изменение по сравнению с базовым значением в разных областях сексуальной функции, общий показатель женской сексуальной функции (FSFI) и уровни SHBG

Значительные улучшения были отмечены в общих оценках FSFI для участников, которые получали лечение о-СЕЕ и т-Е2 по сравнению с теми, кто получал плацебо. Мы также наблюдали значительное улучшение во всех оценках субдоменов через 18 месяцев в группе лечения т-Е2 (рис. 1).

Общий балл FSFI

Средний балл FSFI значительно увеличился на 2,6 пункта (95% ДИ: 1,1–4,1; скорректированная P=0,002) от исходного уровня в группе лечения т-Е2 по сравнению с таковой в группе плацебо в среднем за 48 месяцев, что соответствует улучшению на 7,2% по сравнению с плацебо в диапазоне 36 пунктов FSFI. Средний балл FSFI увеличился с использованием т-Е2 по сравнению с плацебо, с последовательным размером эффекта 2,9, 2,1 и 2,8 пункта в 18, 36 и 48 месяцев соответственно (P=0,001, P=0,02 и P=0,005 соответственно, P=0,63 для разницы между визитами), хотя в обеих группах – т-Е2 и плацебо средний абсолютный балл FSFI отклонялся вниз со временем (рис. 1А).

При лечении о-СЕЕ средний балл FSFI увеличился на 1,4 пункта по сравнению с плацебо (95% ДИ: -0,1 до 2,8; скорректированная P=0,13), что на 3,9% больше. Однако увеличение достигло максимума в течение 36 месяцев (среднее значение – 2,3 балла, 95% ДИ: 0,6–4,1; P=0,008) с

возвращением к исходным уровням через 48 месяцев (среднее изменение от базовой линии -0,3; 95% ДИ: -1,7 до 1,1; P=0,70).

Не было никакого различия в FSFI с т-Е2 по сравнению с о-СЕЕ (скорректировано P=0,22). Однако через 18 месяцев в группе т-Е2 наблюдалось улучшение на 2,1 пункта больше, чем в группе о-СЕЕ (95% ДИ: 0,3–4,0; P=0,02). Наконец, наблюдалось незначительное изменение в эффективности лечения и различия между группами эстрогенов по контролю за приливами в исследуемых временных точках (36 и 48 месяцев, данные не показаны).

Субшкалы FSFI для 6 доменов

Изменения в оценках для 6 доменов FSFI показаны на рис. 1В-Г. По сравнению с плацебо группа т-Е2 продемонстрировала значительное улучшение показателей желания, возбуждения, оргазма и удовлетворенности через 18 месяцев (P<0,001, P=0,02, P=0,04 и P=0,02 соответственно), а также значительное улучшение показателей наличия смазки и боли во всех 3 временных точках. Группа т-Е2 также показала улучшенные оценки относительно группы о-СЕЕ в областях желания и возбуждения, но только через 18 месяцев (P=0,01 и P=0,002 соответственно). Лечение о-СЕЕ продемонстрировало меньшее количество значительных улучшений по сравнению с плацебо.

Уровни SHBG

Поскольку уровни SHBG были доступны для анализа только на базовом уровне и через 36 и 48 месяцев, анализ был ограничен этими временными точками. Как и ожидалось, уровни SHBG были стабильными с течением времени в группах, получавших плацебо и t-E2, без существенных различий в уровнях между этими двумя группами (рис. 1H). И наоборот, уровни SHBG значительно увеличились при лечении o-CEE по сравнению с исходными и другими группами лечения через 36 и 48 месяцев ($P < 0,001$), хотя и наблюдалось значительное снижение в период с 36 до 48 месяцев (в среднем 7,5; 95% ДИ: 4,3–10,6 нмоль/л).

Низкая сексуальная функция (LSF)

На исходном уровне распространенность LSF составила 74% (140 из 190), 71% (129 из 182) и 74% (173 из 234) среди групп o-CEE, t-E2 и плацебо соответственно ($P = 0,76$) (см. табл. 2). Только лечение t-E2 значительно уменьшало общую долю LSF по сравнению с плацебо (скорректированная частота 67%; 95% ДИ: 55–77 против 76%; 95% ДИ: 67–83%; $P = 0,04$). Низкая сексуальная функция была единственной базовой характеристикой, которая влияла на общую эффективность лечения t-E2. Общий средний эффект лечения t-E2 на баллы FSFI по сравнению с плацебо составил 3,7 балла (95% ДИ: 2,0–5,4) для женщин с LSF на исходном уровне ($P < 0,001$). Напротив, эффект был -0,2 пункта (95% ДИ: -3,0 до 2,6; $P = 0,88$) для женщин без LSF в начале исследования. Значение P для взаимодействия было 0,02 (рис. 2), что указывает на существенную модификацию эффекта по базовому статусу LSF. Аналогично общий эффект o-CEE на балл FSFI был значительным только в подгруппе LSF (2,1 балла; 95% ДИ: 0,5–3,7; $P = 0,01$ против -0,3 балла; 95% ДИ: -3,1 до 2,4; $P = 0,81$ для женщин без LSF). Однако разница не была статистически значимой ($P = 0,14$ для взаимодействия).

Обсуждение

Важность вспомогательного исследования KEEPS заключается в возможности сравнить эффекты лечения t-E2 против o-CEE в нескольких областях женской сексуальной функции, а также на LSF у женщин в постменопаузе. Симптомы, связанные непосредственно с тканевыми эффектами эстрогенов на репродуктивный тракте, такие, как наличие смазки и боль при проникновении, продемонстрировали прогрессирующее обострение со временем в группе без лечения и были смягчены при использовании t-E2 во всех временных точках.

Более субъективные области, такие, как желание, возбуждение, оргазм и сексуальное удовлетворение, демонстрировали относительно устойчивое состояние с течением времени в группе без лечения и были улучшены только через 18 месяцев лечения t-E2. Это может указывать на то, что влияние t-E2 на психологические аспекты сексуально-го ответа не зависит от его влияния на физиологические аспекты. Аналогичным образом, общее улучшение FSFI в группе, получавшей o-CEE через 36 месяцев, по-видимому, обусловлено значительным улучшением физических аспектов сексуальной функции (смазка и боль), хотя и не связано с либидо.

Степень улучшения FSFI, которая наблюдалась при использовании t-E2, может быть клинически значимой. Временно t-E2, по-видимому, эффективен раньше по сравнению с o-CEE (среднее значение составляет 2,1 балла за 18 месяцев, что соответствует 11,6% разницы в улучшении оценки FSFI) и больше (в среднем на 1,8 балла лучше на 48 месяцев, разница в 10,3%). Эта эффективность может быть

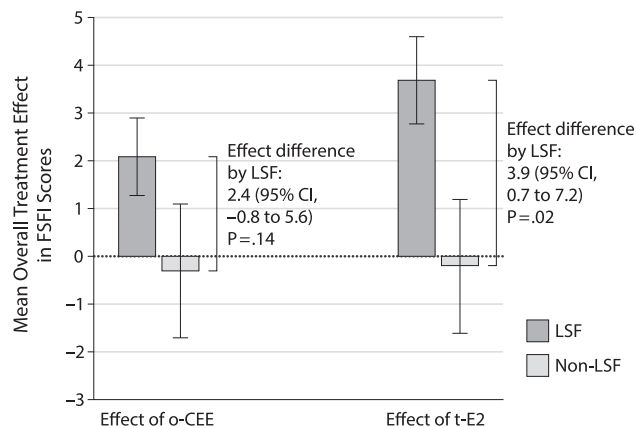


Рис. 2. Эффект лечения, стратифицированный по статусу низкой сексуальной функции (LSF)

вызвана последовательно повышенными уровнями E2, выявленными у участников KEEPS, получавших t-E2, относительно плацебо и женщин, получавших o-CEE [19]. Тем не менее, через 36 месяцев не было существенной разницы в улучшении между двумя группами.

Хотя эффективность лечения t-E2 была ограничена женщинами с LSF, эта популяция составляла большинство здоровых женщин в менопаузе в когорте KEEPS. Женщины с LSF, возможно, были мотивированы для участия в исследовании на основании ранее заявленных преимуществ гормональной терапии для лечения LSF, тем самым увеличивая долю женщин в исследовании с LSF. Кроме того, наше определение LSF основывалось исключительно на баллах FSFI, а именно – менее 26,55. Поскольку мы не собирали информации о дистрессе, связанном с сексуальной функцией, которая требуется для диагностики LSF, доля женщин с LSF в общей популяции может быть намного ниже [26]. Женщины, не имевшие ранее LSF на основании FSFI в KEEPS, показали постепенное снижение сексуальной функции после менопаузы независимо от режима лечения. В то время как женщины с LSF в начале лечения получали терапию гормонами в период менопаузы, у тех пациенток, которые не страдали дисфункцией, не наблюдалось улучшения сексуальной функции на основании FSFI.

Терапия эстрогенами облегчает симптомы, связанные с менопаузой, включая приливы, ночную потливость, учащенное сердцебиение, бессонницу, раздражительность и атрофию влагалища [27, 28]. Наличие приливов ранее ассоциировалось с низкой сексуальной функцией [29–32]. Поэтому мы стремились выяснить, улучшает ли сексуальную функцию облегчение этих симптомов со временем. Однако контроль за изменениями в приливах не оказал существенного влияния на изменения общего балла FSFI или групповых сравнений, что свидетельствует о том, что облегчение симптомов после лечения не вносит существенного вклада в улучшения, наблюдаемые в сексуальной функции.

Отсутствие улучшения при лечении o-CEE в областях желания и возбуждения по сравнению с плацебо согласуется с ассоциацией печеночной индукции SHBG (опосредуемой пероральными эстрогенами), результирующим снижением свободных (биодоступных) андрогенов и снижением либидо у женщин в постменопаузе [33–36]. Напротив, физические симптомы, наличие смазки и боль кажутся связанными с увеличением уровня SHBG. Поэтому мы пришли к выводу, что потенциальное снижение биодоступности тестостерона может объяснить только низкую

эффективность о-СЕЕ относительно т-Е2 в содержащих данные, связанные с либидо, доменах, но не может учитывать различия в физических аспектах сексуальной функции. В поддержку улучшения в физических аспектах сексуальной функции женщины в постменопаузе при получении низких доз т-Е2 не подвергались влиянию эндогенных уровней тестостерона [37].

Ограничения

Преимущества исследования KEEPS-секс включают большой размер выборки и рандомизированный плацебо-контролируемый дизайн исследования, а также уникальную природу изучаемого населения (женщины в ранней менопаузе в течение 3 лет после появления менопаузы), причем последний минимизирует потенциальные факторы, связанные со старением, которые ранее были связаны с сексуальной дисфункцией [38–41]. Ограничения включают ограниченную обобщаемость результатов для других этнических групп или женщин с более низким уровнем образования и социально-экономическим статусом, поскольку популяция KEEPS состояла преимущественно из белых женщин с высшим образованием, чем общее население США.

Кроме того, хотя изменение отношения, как известно, влияет на сексуальную функцию при переходе в менопаузу [42, 43], контрольные измерения статуса партнера не были доступны для нашей когорты, исключая анализ влияния

изменения статуса партнера на эффективность гормональной терапии. Более того, это исследование не учитывало отсутствие сексуальной активности, а также женщин, которые предпочитают альтернативные формы сексуальной активности, что в обоих случаях может привести к недооценке общего балла FSFI.

Другим потенциальным ограничением является оценка исключения, используемая для определения LSF, которая подтверждена для женщин в возрасте от 18 до 74 лет [22]. Поэтому дополнительные измерения, такие как дистресс, связанный с сексуальной функцией, или клиническое интервью с квалифицированным специалистом по сексуальной функции, возможно, были бы информативными, поскольку они могут потенциально «исправить» показатель FSFI, определяющий сексуальную дисфункцию у женщин в постменопаузе.

Выводы

Таким образом, в рандомизированном клиническом исследовании гормональной терапии у женщин в постменопаузальный период лечение с помощью т-Е2 обеспечивало умеренные преимущества для сексуальной функции. Эффективность лечения о-СЕЕ, по-видимому, была меньше, чем т-Е2, особенно в подгруппе женщин с LSF, хотя статистически значимой разницы между группами гормонов в терапии общей сексуальной функции не наблюдалось.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. *J Sex Med.* 2005; 2 (suppl 3): 133–145.
- Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol.* 1990; 75(4) (suppl): 26S–30S.
- Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas.* 2000; 34(1): 17–23.
- Castelo-Branco C, Blumel JE, Araya H, et al. Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women: influences of menopause and hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol.* 2003; 23(4): 426–430.
- Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril.* 2001; 76(3): 456–460.
- Coelho G, Frange C, Siegler M, Andersen ML, Tufik S, Hachul H. Menopause transition symptom clusters: sleep disturbances and sexual dysfunction. *J Womens Health (Larchmt).* 2015; 24(11): 958–959.
- Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med.* 2006; 3(2): 212–222.
- Prairie BA, Scheier MF, Matthews KA, Chang CC, Hess R. A higher sense of purpose in life is associated with sexual enjoyment in midlife women. *Menopause.* 2011; 18(8): 839–844.
- Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16 (6): 875–887.
- Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-E-Silva AC, Figueiredo JB, Martins WP. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (6): CD009672.
- Coelingh Bennink HJ. Are all estrogens the same? *Maturitas.* 2004; 47(4): 269–275.
- Shifren JL, Desindes S, McIlwain M, Doros G, Mazer NA. A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause.* 2007; 14 (6): 985–994.
- Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2003; 349(6): 535–545.
- Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(2): 255–264.
- Mille VM, Black DM, Brinton EA, et al. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res.* 2009; 2(3): 228–239.
- Wharton W, Gleason CE, Miller VM, Athana S. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEEPS Cognitive and Affective sub study (KEEPS Cog). *Brain Res.* 2013; 1514: 12–17.
- Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric.* 2005; 8(1): 3–12.
- Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med.* 1986; 314(25): 1615–1620.
- Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014; 161(4): 249–260.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000; 26(2): 191–208.
- Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther.* 2003; 29 (1): 39–46.
- Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther.* 2005; 31(1): 1–20.
- Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, et al. Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric.* 2010; 13(2): 103–120.
- Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied Longitudinal Analysis.* New York, NY: John Wiley & Sons; 2012.
- Allison PD. Handling missing data by maximum likelihood. Paper presented at: SAS Global Forum 2012; April 22–25, 2012; Orlando, Florida.
- Addis IB, Van Den Eeden SK, Wassell-Fyr CL, Vittinghoff E, Brown JS, Thom DH; Reproductive Risk Factors for Incontinence Study at Kaiser Study Group. Sexual activity and function in middle-aged and older women. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(4): 755–764.
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4): CD002978.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4): CD001500.
- Politano CA, Valadares AL, Pinto-Neto A, Costa-Paiva L. The metabolic syndrome and sexual function in climacteric women: a cross-sectional study. *J Sex Med.* 2015; 12(2): 455–462.
- Merghati-Khoei E, Sheikhan F, Shamsalizadeh N, Haghani H, Yousofnia Pasha YR, Killeen T. Menopause negatively impacts sexual lives of middle-aged Iranian women: a cross-sectional study. *J Sex Marital Ther.* 2014; 40(6): 552–560.
- Valadares AL, Pinto-Neto AM, de Souza MH, Osis MJ, da Costa Paiva LH. The prevalence of the components of low sexual function and associated factors in middle-aged women. *J Sex Med.* 2011; 8 (10): 2851–2858.

32. Valadares AL, Pinto-Neto AM, Osis MJ, Sousa MH, Costa-Paiva L, Conde DM. Prevalence of sexual dysfunction and its associated factors in women aged 40-65 years with 11 years or more of formal education: a population-based household survey. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(6):775-782.
33. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(8): 2832-2838.
34. Ambler DR, Bieber EJ, Diamond MP. Sexual function in elderly women: a review of current literature. *Rev Obstet Gynecol*. 2012;5(1):16-27.
35. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7): 3847-3853.
36. Nappi RE. To be or not to be in sexual desire: the androgen dilemma. *Climacteric*. 2015;18(5):672-674.
37. Huang A, Yaffe K, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on sexual function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):265.e1-265.e7.
38. Reay Jones NH, Healy JC, King LJ, Saini S, Shousha S, Allen-Mersh TG. Pelvic connective tissue resilience decreases with vaginal delivery, menopause and uterine prolapse. *Br J Surg*. 2003; 90(4):466-472.
39. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281(6):537-544.
40. Nascimento ER, Maia AC, Pereira V, Soares-Filho G, Nardi AE, Silva AC. Sexual dysfunction and cardiovascular diseases: a systematic review of prevalence. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(11): 1462-1468.
41. Alexander JL-KK, Dennerstein L, Davis SR. The systemic nature of sexual functioning in the postmenopausal woman: crossroads of psychiatry and gynecology. *Prim Psychiatry*. 2003; 10: 53-57.
42. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF-Jr, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16(3):442-452.
43. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Mogul M. Hormones and sexuality during transition to menopause. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(4): 831-840.
44. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther*. 2002;28(4):317-330.