

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ СТАТЕВИХ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ЖІНОК ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

УЗГОДЖЕНА ПОЗИЦІЯ ПРОФЕСІЙНИХ МЕДИЧНИХ АСОЦІАЦІЙ:

АСОЦІАЦІЇ ГІНЕКОЛОГІВ-ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ, АСОЦІАЦІЇ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ,
АСОЦІАЦІЇ ФАРМАКОЛОГІВ УКРАЇНИ, АСОЦІАЦІЇ АНЕСТЕЗИОЛОГІВ УКРАЇНИ,
АСОЦІАЦІЇ СУДИННИХ ХІРУРГІВ, ФЛЕБОЛОГІВ ТА АНГІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Розробники:

від Асоціації гінекологів-ендокринологів України (ВГО «АГЕУ»):

член-кор. НАМНУ, д. мед. н., професор Татарчук Т.Ф.;

д. мед. н., професор Дубоссарська З.М.;

д. мед. н., професор Пирогова В.І.;

д. мед. н., професор Педаченко Н.Ю.;

к. мед. н. Тутченко Т.М.;

д. мед. н. Єфіменко О.О.;

д. мед. н., професор Косей Н.В.,

д. мед. н., професор Дубоссарська Ю.О.,

д. мед. н., професор Шатилевич К.Л.

від Асоціації акушерів-гінекологів України:

академік НАМНУ, д. мед. н., професор Запорожан В.М.;

член-кор. НАМНУ, д. мед. н., професор Камінський В.В.

від Асоціації фармакологів України:

д. мед. н., професор Зайченко А.В.

від Асоціації анестезіологів України:

д. мед. н., професор Дубров С.О.

від Асоціації судинних хірургів, флебологів та ангіологів України:

д. мед. н., професор Чернуха Л.М.

Документ схвалено на розширеному засіданні Асоціації гінекологів-ендокринологів України із залученням всіх членів правління та представників Асоціації акушерів-гінекологів України, Асоціації фармакологів України, Асоціації анестезіологів України, а також на Третій Українській школі гінекологічної та репродуктивної ендокринології за міжнародною участю ISGE 19-20.03.21.

Автор для листування: Тутченко Т.М., t.tutchenko@usge.com.ua

DOI: <https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.9-16>

ДО ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕСТРОГЕНОВІСНИХ КОМБІНОВАНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА В ЖІНОК, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА COVID-19

• Під час пандемії COVID-19 не слід обмежувати використання комбінованих гормональних контрацептивів (КГК) у здорових жінок. При призначенні необхідно враховувати всі можливі фактори ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ), в т. ч. сімейний анамнез.

• Жінки, які нині використовують КГК та мають безсимптомний перебіг COVID-19, можуть продовжувати використовувати КГК, за необхідності на фоні антикоагулянтної терапії. Деякі жінки за наявності додаткових факторів ризику можуть перейти на чисто прогестинові контрацептиви (ЧПОК), щоб спробувати зменшити ризик розвитку тромбозу, однак необхідно брати до уваги, що ризик зберігається до 2 місяців після припинення використання КГК.

• Доцільність продовження використання КГК жінками із симптомним перебігом COVID-19, які не потребують госпіталізації, повинна визначатись залежно від тяжкості захворювання, ступеня іммобілізації та появи додаткових факторів ризику ВТЕ. Слід розглянути питання про припинення прийому КГК та переходу на ЧПОК при середньотяжкій формі хвороби.

• Для поточних користувачок КГК, які потребують госпіталізації через тяжку форму COVID-19, доцільно розглянути питання припинення використання КГК з урахуванням як тромботичних ризиків, так і ризику аномальних маткових кровотеч (АМК).

• Після одужання жінка може забажати продовжити використання ЧПОК або застосувати альтернативний метод контрацепції. Відновлення прийому КГК може бути розглянуте, коли жінка перестала системно хворіти і відновила повну мобільність.

• На сьогоднішній день тривалість збереження тромбоемболічного ризику, пов'язаного із зумовленим COVID-19 системним тромбоваскулітом, невідома. Тому в процесі прийняття рішення про відновлення КГК корисною може бути лабораторна оцінка показників запалення і показників згортання крові (D-димер, С-реактивний білок та інші).

Звертаємо увагу, що викладені вище рекомендації ґрунтуються на наявних станом на березень 2021 р. даних досліджень, експертних висновках професійних товариств країн Європи та США, експертних рішеннях учасників робочої групи і підлягають перегляду в міру появи нових доказових даних.

Обґрунтування узгодженої позиції

Передумови

Згідно з даними ВООЗ, під час пандемії COVID-19 68% країн зіштовхнулись з проблемою планування сім'ї та надання медичних послуг щодо контрацепції [1]. Під час пандемії COVID-19 у світі настало 7 млн незапланованих вагітностей [2]. Надання ефективної медичної допомоги щодо контрацепції та абортів залишається важливим протягом усього періоду пандемії COVID-19, незалежно від обмежень, пов'язаних із COVID-19 [3, 4]. КГК використовуються не лише для запобігання непланованої вагітності, але й для отримання додаткових неконтрацептивних ефектів, включаючи лікування АМК, дисменореї й акне [5].

В умовах пандемії лікарі-гінекологи зіштовхнулись з дилемою: з одного боку відомі протромботичні ефекти екзогенних статевих стероїдів можуть мати додатковий ризик для жінок, які хворіють на COVID-19, а з іншого – існує теоретичне обґрунтування і з'являються клінічні дані щодо протективного ефекту естрогенів на перебіг хвороби і частоту летальних результатів при COVID-19.

Зважаючи на те, що досвід вивчення коронавірусної інфекції і асоційованих з нею станів складає 14 місяців, нижченаведені позиції ґрунтуються на наявних станом на березень 2021 р. даних досліджень, експертних висновках професійних товариств країн Європи та США, експертних рішеннях учасників робочої групи і підлягають перегляду в міру появи нових доказових даних.

Ризик тромбоемболії, пов'язаний із COVID-19

Частота інфікування SARS-CoV-2 є нижчою серед жінок, і вони мають менш тяжкі симптоми та нижчий рівень смертності від COVID-19 [6]. Отримано дані, що смертність на 72% нижча у жінок репродуктивного віку та на 49,6% нижча у жінок в постменопаузі в порівнянні з чоловіками [7]. Аналіз даних COVID-19 з Італії, Іспанії, Німеччини, Швеції, Бельгії та Норвегії показав, що серед усіх вікових груп старше 20 років рівень смертності серед чоловіків вищий, ніж серед жінок [8]. Гендерні відмінності перебігу та наслідків захворювання містять багато відкритих питань. З одного боку, відомо, що прогресування COVID-19 знижується в разі підвищення експресії ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (АПФ-2) в клітинах ендотелію, особливо в легенях або в серці, де він чинить судинорозширювальний, протизапальний і антикоагулянтний вплив, в свою чергу, активність АПФ-2 знаходиться під стимулюючим впливом естрогенів [9]. Вважається, що одним із основних механізмів проникнення SARS-CoV-2 в епітеліальні клітини дихальних шляхів, де відбувається його реплікація, є зв'язування S-білка вірусу з АПФ-2 [10]. В цілому менша вразливість жінок обумовлюється впливом естрогенів, які покращують функцію ендотелію шляхом зниження окисного стресу, модуляції ренін-ангіотензинової системи й ослаблення клітинної ендотелін-1 системи [10]. З іншого боку, екзогенні естрогени потенційно можуть підвищувати ризик тромбоемболічних подій [11]. Локально сформовані тромби в результаті масивного руйнування ендотелію, ініціації запалення і стимуляції активації каскаду зовнішньої коагуляції, ймовірно, закупорюють судини легень у людей, інфікованих COVID-19, на останній стадії захворювання. Жінки в перименопаузі, які використовують гормональну контрацепцію, як правило, знаходяться у віці трохи старше 40 років, а жінки в постменопаузі починають гормональну терапію для лікування вазомоторних симптомів до віку 60 років. У цих вікових групах смертність від COVID-19 нижча, до того ж, немає даних, що вона підвищується серед жінок, які отримують гормональні препарати [7, 12].

Згідно з сьогоднішніми науковими даними, пацієнти з COVID-19 помирають не від пошкоджень, спричинених безпосередньо реплікацією вірусу, а від наслідків так званого «цитокінового шторму» [10]. Намагаючись захистити організм від SARS-CoV-2, імунні клітини інфільтрують легені, спричиняючи надмірну активацію моноцитів та макрофагів і збільшення продукції прозапальних цитокінів. Ретроспективне дослідження когорти 552 пацієнтів із COVID-19, які перебували під спостереженням у лікарні та після виписки, проведене з метою оцінки розвитку тромботичних подій, виявило, що підвищений ризик ВТЕ виникає під час гострої фази захворювання, що збігається з часом виникнення цитокінового шторму, але після цієї фази ризик зменшується [13]. У цьому дослідженні автори підтвердили низький рівень тромботичних подій у пацієнтів із COVID-19 після виписки з лікарні [13].

COVID-19, венозна тромбоемболія і гормональна контрацепція

Деякі лікарі-гінекологи висловлюють занепокоєння щодо використання КГК під час пандемії COVID-19 через підвищений ризик розвитку тромбоемболії. Доказові дані вказують на те, що ризик тромбоемболічних подій надзвичайно високий серед осіб, госпіталізованих із тяжкою формою COVID-19 [13]. Тромбоемболічний ризик для осіб з менш тяжкою або безсимптомною формою COVID-19 чітко не встановлений. На сьогодні відсутні доказові дані, що прямо вказують на можливе підвищення ризику розвитку ВТЕ у жінок із

COVID-19, які використовують КГК (або будь-який гормональний контрацептив). Однак загалом використання КГК пов'язане з підвищеним ризиком тромбоемболії, і їх застосування не показане за наявності додаткових факторів ризику. Профіль безпеки КГК добре вивчений, а ВТЕ, пов'язана з їх використанням жінками молодого віку, виникає рідко [14, 15]. Хоча в користувачок естрогеновмісних контрацептивів ризик розвитку ВТЕ підвищений, він є невисоким і набагато нижчим за ризик розвитку ВТЕ під час вагітності та в ранньому післяпологовому періоді [4]. Важливо, щоб користувачки КГК не припиняли їх застосовувати без чіткого обґрунтування, оскільки відміна прийому КГК може призвести до підвищення ризику настання незапланованої вагітності [4, 14, 16].

Вплив естрогенів на імунну відповідь

Стероїдні гормони є імуномодуляторами, які здатні впливати на імунну та запальну реакцію, спричинену COVID-19 [6]. 17 β -естрадіол (E_2) пригнічує вироблення прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ) типу 6, ІЛ-1 β та фактору некрозу пухлини (ФНП) α), одночасно стимулюючи вироблення протизапальних цитокінів (ІЛ-4 та ІЛ-10) Т-лімфоцитами, та стимулює продукцію антитіл В-лімфоцитами [17]. Естрогени можуть протидіяти цьому підвищеному тромботичному ризику завдяки своїй антиагрегантній активності та активації оксиду азоту, який має судинорозширювальну дію і може протидіяти судинозвужувальному ефекту, викликаному запальною реакцією [10, 18]. Коливання рівня E_2 під час менструального циклу можуть зумовлювати різну імунореактивність у жінок в залежності від фази циклу [18].

Було висловлено припущення (на підставі відмінностей клінічного перебігу COVID-19 у чоловіків і жінок репродуктивного віку та в постменопаузі), що естрогени, як ендогенні, так і екзогенні, можуть потенційно відігравати захисну роль щодо супресії імунної запальної реакції, пов'язаної з найбільш серйозними ускладненнями COVID-19 [18–22]. Однак немає прямих доказів, які підтверджують захисний ефект естрогеновмісних контрацептивів. Враховуючи ці припущення, можна зробити висновок, що на сьогодні немає жодних підстав припиняти використання КГК під час пандемії, оскільки їх застосування захищає від непланованої вагітності і водночас врівноважує вплив естрогенів на імунну систему у фазі зараження з прокоагуляційною дією за наявності симптомів COVID-19 [18].

На сьогодні немає доказів щодо впливу використання КГК, що містять естрадіолу валерат або 17 β -естрадіол, у пацієток із COVID-19. Відомо, що вплив контрацептивів, які містять естрадіол, на параметри згортання крові менший, ніж вплив КГК з етинілестрадіолом [6, 23]. Протягом періоду між 7 травня та 15 червня 2020 р. дослідники з Королівського коледжу Лондона (King's College London) та компанії Zoe Global Limited (Лондон) збирали інформацію про використання гормональних препаратів і захворюваність на COVID-19 серед 1,6 млн жінок у Великій Британії за допомогою розробленого ними додатку (відстежувач симптомів COVID-19) [24]. Отримавши ці дані, вони провели дослідження типу «випадок-контроль», в яке увійшли жінки віком 18–45 років з індексом маси тіла (ІМТ) 20–35 кг/м², які застосовували КГК (64 253 жінки) та жінки, порівнянні за віком та ІМТ, які не застосовували жодних гормональних контрацептивів (231 436 жінок). В цьому ретроспективному дослідженні було виявлено нижчу прогнозовану частоту COVID-19 (відношення шансів (ВШ) 0,87 при 95% довірчому інтервалі (ДІ) 0,80–0,95, $p = 8.38E-04$) у жінок, які застосовували КГК під час пандемії, ніж у тих, хто їх не використовував [24].

Поточні рекомендації ВООЗ та профільних міжнародних товариств

ВООЗ опублікувала документ (у форматі запитань і відповідей), що стосується контрацепції, планування сім'ї та COVID-19 [25], згідно з яким під час пандемії COVID-19 можуть використовуватись усі сучасні методи контрацепції. Жінки та їхні партнери можуть обирати будь-який сучасний метод контрацепції, який є для них прийнятним і безпечним. Якщо жінка добре адаптувалася до вибраного нею методу контрацепції, вона повинна продовжувати використовувати його й надалі.

Факультет сексуального та репродуктивного здоров'я (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, FSRH) Королівського коледжу акушерів і гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) Великої Британії зазначає, що надання консультацій щодо ефективних протизаплідних засобів і екстреної контрацепції є пріоритетними медичними послугами, в тому числі під час пандемії COVID-19 [26]. Важливим є розширення дистанційного (по телефону і через Інтернет) призначення пероральних контрацептивів, контрацептивних пластирів, вагінальних кілець і засобів екстреної контрацепції [27]. КГК необхідно призначати з урахуванням медичних критеріїв прийнятності використання методів контрацепції FSRH з вимірюванням артеріального тиску та визначенням ІМТ. Це можна здійснювати дистанційно, при цьому жінка самостійно може повідомити про свій артеріальний тиск та ІМТ (жінок, які вже використовують КГК і мають задокументовані протягом останнього року вимірювання артеріального тиску та ІМТ, не потрібно оцінювати повторно) [28]. Жінкам можна рекомендувати призначення КГК терміном на 1 рік шляхом дистанційного консультування [28]. Під час пандемії COVID-19 не слід обмежувати використання КГК здоровими жінками та тими, хто має безсимптомний перебіг COVID-19. Доцільність використання КГК жінками з симптомним COVID-19, які не потребують госпіталізації, повинна визначатись залежно від тяжкості захворювання і ступеня іммобілізації жінки. У разі госпіталізації прийом КГК слід відмінити [28].

Американський коледж акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) також вважає контрацепцію важливим компонентом охорони здоров'я [4]. Жінок, які потребують контрацепції, можна консультувати дис-

танційно. На думку експертів ACOG, виходячи з наявних нині даних, лікарям-гінекологам слід продовжувати консультувати жінок і призначати естрогеновмісні препарати (гормональну терапію та КГК) з урахуванням медичних критеріїв прийнятності використання методів контрацепції, індивідуальних факторів ризику, побажань та потреб пацієнтки.

Іспанська асоціація з вивчення менопаузи (Asociacion Espanola para el Estudio de la Menopausia, AEEM), Іспанське товариство гінекології й акушерства (Sociedad Espanola de Ginecologia y Obstetricia, SEGO) та Іспанське товариство тромбозу і гемостазу (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, SETH) опублікували контроверсійні рекомендації [29], згідно з якими жінки з легкою формою COVID-19, котрі проходять лікування в домашніх умовах, можуть продовжувати використовувати КГК. За наявності додаткових факторів ризику ВТЕ слід перейти на контрацептиви, які містять лише прогестин (ЧПОК), чи альтернативні методи контрацепції з додаванням низькомолекулярного гепарину (НМГ) в профілактичних дозах. Якщо в пацієнтки на амбулаторному спостереженні і самоізоляції виявлена пневмонія і є стійкі респіраторні симптоми, рекомендується припинити застосування КГК і використовувати НМГ в профілактичних дозах. Якщо необхідна гормональна контрацепція, доцільно перейти на ЧПОК із застосуванням НМГ в профілактичних дозах (щонайменше 7 днів або до повної мобілізації пацієнтки). Госпіталізовані жінки з підтвердженим COVID-19 повинні припинити прийом КГК і почати лікування низькомолекулярним гепарином (НМГ) в профілактичних дозах або згідно з відповідним протоколом [29].

У рекомендаціях Національного коледжу викладачів медичної гінекології Франції (Collège National des Enseignants de Gynécologie Médicale, CNEGM) [30] зазначається, що не розглядається як доцільна зміна КГК на інший контрацептив, оскільки термін повернення показників згортання крові до вихідного рівня після відміни КГК складає 6–8 тижнів, крім того, жінки із симптоматичним COVID-19 можуть отримати користь від додаткового прийому НМГ. Важливо визначити рівень ризику ВТЕ у жінок із COVID-19, які не госпіталізовані: брати до уваги інші фактори ризику ВТЕ, ступінь тяжкості COVID-19, співвідношення користь/ризик призначення антикоагулянту з профілактичною метою [30].

ДО ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА В ЖІНОК, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА COVID-19

- Під час пандемії COVID-19 не слід обмежувати використання менопаузальної гормональної терапії (МГТ) у здорових жінок.
- Доцільність продовження використання МГТ у жінок із симптомним перебігом COVID-19, які не потребують госпіталізації, повинна визначатись залежно від тяжкості захворювання, ступеня іммобілізації та наявності додаткових факторів ризику ВТЕ. У разі високих тромботичних ризиків доцільно розглянути перехід з таблетованих форм на трансдермальний естроген з гестагеном паралельно із застосуванням антикоагулянтів у профілактичній дозі.
- Жінкам, які приймають МГТ і потребують госпіталізації через тяжку форму COVID-19, доцільно розглянути питання про припинення використання МГТ. Період часу після одужання, через який прийом МГТ може бути відновлений, має визначатись індивідуально на основі клініко-лабораторних показників.
- Застосування естрогенів у складі терапії COVID-19 потребує доказів на основі відповідних клінічних випробувань.

Звертаємо увагу, що викладені вище рекомендації ґрунтуються на наявних станом на березень 2021 р. даних досліджень, експертних висновків професійних товариств країн Європи та США, експертних рішень учасників робочої групи і підлягають перегляду в міру появи нових доказових даних.

Обґрунтування узгодженої позиції Передумови

Короткострокові та довгострокові позитивні ефекти МГТ доведені численними дослідженнями [31]. Протромботичні ефекти коронавірусної хвороби продемонстровані багатьма дослідженнями [32, 33]. Зважаючи на присутність протромботичних ефектів у препаратів статевих стероїдів [34–36], в лікарів та пацієнток виникають закономірні питання: а) щодо безпеки продовження/ініціації МГТ в період пандемії COVID-19; б) щодо необхідності відміни МГТ жінкам, які хворіють на COVID-19.

З іншого боку, є дані про гендерні відмінності перебігу коронавірусної хвороби, які вказують на можливий протективний ефект естрогенів від тяжкого перебігу і летальних результатів даної інфекції [38–40]. Також наявні теоретичні дані та результати експериментальних досліджень на користь протективного імуномодуючого ефекту естрогенів [38–40].

Зважаючи на те, що досвід вивчення коронавірусної інфекції й асоційованих з нею станів складає 14 місяців, нижченаведені позиції ґрунтуються на наявних даних станом на березень 2021 р. даних досліджень, експертних висновків професійних товариств країн Європи та США, експертних рішень учасників робочої групи і підлягають перегляду в міру появи нових доказових даних.

Позиції провідних товариств з менеджменту менопаузи щодо застосування МГТ в період пандемії COVID-19

Призначення і продовження використання МГТ в період пандемії COVID-19 має здійснюватись відповідно до чинних клінічних настанов [41–44]. Немає потреби обмежувати використання МГТ жінками виключно через факт пандемії, оскільки користь переважає над ризиками. Британським товариством менопаузи (British Menopause Society, BMS), Факультетом сексуального і репродуктивного здоров'я (FSRH) та Королівським коледжем акушерів-гінекологів (RCOG) у 2020 р. були розроблені рекомендації з консультування лікарями жінок щодо початку або продовження прийому МГТ переважно в дистанційному режимі [45]. Увага акцентується на тому, що припинення і відновлення МГТ є більш небезпечним, ніж її продовження. Якщо оцінка ризиків тромбоемболічних ускладнень вказує на можливість підвищеного ризику, варто перейти на найбільш безпечнішу в цьому контексті форму – трансдермальний естроген. Аналогічним чином регулярна оцінка ризиків дозволяє вибрати найбезпечніший варіант для кожного індивідуального випадку.

Іспанська асоціація з вивчення менопаузи (AEEM), Іспанське товариство гінекології й акушерства (SEGO) та Іспанське товариство тромбозу і гемостазу (SETH) в 2020 р. розробили рекомендації з менеджменту ризику тромбоемболії на фоні МГТ в період пандемії COVID-19 [29], базуючись на таких доказах:

- трансдермальні форми МГТ, як монотерапія, так і в комбінації з гестагеном, не впливають на сурогатні маркери згортання крові та не продемонстрували в дослідженнях зв'язку з підвищенням ризику тромботичних подій;
- терапія тиболоном має менший ризик тромбоемболії, ніж пероральна МГТ;
- використання вагінальних естрогенів у низьких дозах при сечостатевоїх симптомах супроводжується рівнем естрогену в сироватці крові в межах постменопаузального діапазону, їх застосування не асоційоване з підвищенням тромбоемболічних ризиків.

На основі вищезазначених доказів були сформовані наступні рекомендації щодо застосування МГТ жінками, які хворіють на COVID-19:

- Для жінок із підтвердженим COVID-19, які відповідають критеріям для госпіталізації:
 - загальна рекомендація полягає у відмові від будь-якого типу системних препаратів МГТ та негайному застосуванні нефракціонованих НМГ в профілактичних дозах;
 - якщо загальний стан не є тяжким, а симптоми менопаузи вимагають продовження МГТ, можливий перехід з пероральної на трансдермальну терапію паралельно із застосуванням НМГ в профілактичній дозі (С);

- за наявності інших факторів ризику (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія або хвороби серця), рекомендується відмінити МГТ та використовувати НМГ в профілактичних дозах (В);

- у випадках тяжкого перебігу або перебування жінки у відділенні інтенсивної терапії рекомендується скасувати МГТ, а НМГ вводити за протоколом лікарні (А).

- Для пацієнок із підтвердженим COVID-19, які лікуються вдома:
 - при перебігу помірної тяжкості рекомендовано відмінити МГТ на період ізоляції і зниження мобільності. Якщо симптоми менопаузи вимагають продовження МГТ, можна перейти на трансдермальний естроген (С);
 - якщо в пацієнтки пролікована пневмонія, але залишаються респіраторні симптоми, рекомендуються наступні дії: скасувати системну МГТ і використовувати НМГ в профілактичних дозах (С);
 - якщо менопаузальні симптоми настільки виражені, що не дозволяють відмінити МГТ, варто перейти на трансдермальний естроген із паралельним використанням НМГ в профілактичній дозі (С);
 - прийом тиболону може бути продовжений паралельно з профілактичними дозами НМГ (експертна думка);
 - терапія НМГ має продовжуватись щонайменше 7 днів.

• Для симптомних пацієнок із підозрюваною, але не підтвердженою коронавірусною інфекцією:

- при легкому перебігу COVID-19 рекомендується відмінити будь-яку форму МГТ. Якщо симптоми менопаузи тяжкі і вимагають продовження МГТ, рекомендовано перейти на трансдермальну форму естрогену;

- якщо в пацієнтки пролікована пневмонія, але залишаються респіраторні симптоми, рекомендується припинити системну МГТ і застосувати НМГ в профілактичних дозах, а в разі виражених симптомів менопаузи, що вимагають продовження МГТ, перейти на трансдермальний естроген (С);

- терапія НМГ слід продовжувати щонайменше 7 днів, поки пацієнтка повністю не відновить рухову активність [29].

Експерти Італійського товариства менопаузи (Società Italiana della Menopausa, SIM) зазначають, що на перший погляд рекомендації жінкам при діагностуванні COVID-19 припинити МГТ або прийом КГК здаються доцільними, але вони базуються лише на прокоагулянтній активності пероральних естрогенів, а не на реальних доказах [11]. Однак у пацієнтів із COVID-19 підвищення коагуляції пов'язане з масивним пошкодженням ендотелію судин (так званий «зовнішній» шлях згортання), а не з підвищенням рівня факторів коагуляції крові як таких. При цьому припинення прийому естрогенів позбавляє пацієнтку їх важливого ефекту, а саме здатності стимулювати вироблення АПФ-2 – ключового чинника зниження смертності від COVID-19. З урахуванням вищезазначеного італійські експерти рекомендують продовжувати призначати та застосовувати естрогеномісні препарати (КГК, МГТ) жінкам при інфікуванні SARS-CoV-2, якщо захворювання перебігає не в тяжкій формі. Однак не можна виключати, що відмова від гормональної терапії може прискорити прогресування COVID-19. Потрібно також пам'ятати, що різке припинення прийому гормональних контрацептивів або МГТ може призвести до кровотечі відміни [11].

Нові дані щодо впливу екзогенних гормонів на перебіг COVID-19

У ретроспективному дослідженні великої міжнародної когорти (68 466 випадків) Seeland та співавт. (2020) оцінювали вплив прийому препаратів екзогенних статевих гормонів у вигляді КГК

у жінок репродуктивного періоду (15–49 років) та гормональної терапії естрадіолом у жінок у пери- та постменопаузі (> 50 років), інфікованих SARS-CoV-2 або хворих на COVID-19 в контексті летальних результатів [46].

Дослідження показало, що ризик летальних результатів для жінок старше 50 років, які отримували терапію естрадіолом, знижувався більше ніж на 50% порівняно з жінками, які даної терапії не отримували; ВШ складало 0,33 (95% ДІ 0,18–0,62), а відносний ризик (ВР) – 0,29 (95% ДІ 0,11–0,76). У жінок вікової групи 15–49 років ризик летальності від COVID-19 був однаковим незалежно від лікування естрадіолом, ймовірно, через вищий рівень ендогенного рівня естрадіолу. Автори зробили висновок про значущий позитивний вплив регулюючої гормональної терапії естрадіолом на виживання жінки з COVID-19 в постменопаузі та перспективу майбутніх досліджень у даному напрямку [46].

Вплив естрогенів на імунні процеси

Естрадіол регулює як вроджену, так і адаптивну імунну реакцію; модулює диференціювання, генетичне програмування і тривалість життя всіх імунних клітин, включаючи нейтрофіли, макрофаги, дендритні клітини і природні клітини-кілери, оскільки рецеп-

тори естрадіолу наявні в усіх цих типах клітин [46–48]. Крім того, естрадіол може пригнічувати цитотоксичні природні клітини-кілери і регулювати вироблення багатьох цитокинів (наприклад, ІЛ-6, інтерферону і ФНП), блокуючи продукцію ІЛ-6 і послаблюючи цитокиновий шторм, який лежить в основі більшої частини пошкодження клітин і органів/тканин, викликаних COVID-19 [38, 49–51]. Віріони коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2) використовують рецептори АПФ-2, широко розповсюдженого в тканинах, включаючи епітеліальні клітини альвеолоцитів (2 типу) в легенях, ендотелій судин, серце, нирки [51, 52]. Естрадіол є модулятором ангіотензин-альдостеронової системи, відіграючи важливу роль у запальній відповіді та розриві запалення. Естрадіол пригнічує сигнальний шлях рецептора ангіотензину II першого типу, знижуючи активність АПФ, справляючи позитивний вплив на експресію білка АПФ-2. Це призводить до захисного впливу на серце, легені, нирки, центральну нервову систему і кишечник [54, 55]. Крім того, естрадіол регулює рівень ліпідних медіаторів і пептидів, що беруть участь у процесах, необхідних для адекватної імунної відповіді, підвищуючи ймовірність успішного результату в боротьбі з інфекційним агентом, таким як SARS-CoV-2 [47, 49].

ДО ПИТАННЯ НЕЗАРЕЄСТРОВАНИХ РЕЦЕПТУРНИХ БІОІДЕНТИЧНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

- Лікарям, фармацевтам і пацієнткам необхідно виявляти пильність щодо безпеки застосування незареєстрованих рецептурних гормональних засобів (compounded Bioidentical Hormonal Therapy, cBHТ) в будь-якій лікарській формі (включаючи пелети), особливо в період пандемії COVID-19, враховуючи недосліджені системні ефекти і, відповідно, можливі ризики.
- Слід віддавати перевагу офіційно зареєстрованим лікарським препаратам з добре вивченими профілем безпеки і клінічними ефектами, застосування яких дозволено за рецептом лікаря та підтримується клінічними протоколами і настановами.
- Не виключена можливість застосування і включення в клінічні настанови виготовлених екстемпорально, за індивідуальною рецептурою гормональних моно-/багатокомпонентних магістральних препаратів у майбутньому, після отримання належних доказів безпеки й ефективності в клінічних випробуваннях, проведених згідно з чинними нормативними документами і з дотриманням виробниками сучасних вимог і стандартів виробництва.

Обґрунтування узгодженої позиції Передумови

Зростання тривалості життя створює нові виклики для підтримання його якості в різних сферах, насамперед, у медичному забезпеченні. Розробка і впровадження в медичну практику менеджменту менопаузи, важливим компонентом якого є застосування МГТ, забезпечило новий період соціально активного життя для багатьох жінок. Зважаючи на значний запит населення, тривають пошуки розширення можливостей щодо покращення якості життя і здорового старіння, часто залучаючи вплив на гормональну сферу.

Останнім часом АГЕУ отримує багато запитів від лікарів щодо статусу засобів, які позиціонуються виробниками/дистриб'юторами як комплексні рецептурні біоідентичні гормональні засоби (сBHТ).

Метою цієї частини позиції є консолідація наукових даних, регламентуючих документів, позицій професійних товариств США й Європи, а також експертних позицій робочої групи щодо застосування сBHТ у медичній практиці.

Визначення термінів «біоідентична гормональна терапія» і «compounded bioidentical hormonal therapy»

Біоідентичними називають речовини, що мають хімічну структуру, аналогічну природному гормону. Ці речовини отримують шляхом хімічного синтезу з різних субстратів, часто рослинних. Прикладами біоідентичних гормональних препаратів, внесених до державної фармакопеї, є препарати мікронізованого прогестерону, препарати натуральних естрогенів та багато інших. Зареєстровані і внесені у державні фармакопеї біоідентичні препарати задовольняють відповідні вимоги цих регуляторних органів щодо інформації про умови виробництва, фармакологічні характеристики, спектри показань, протипоказань і побічних ефектів на основі проведених доклінічних і клінічних досліджень [55–57].

Слід зазначити, що останнім часом термін «біоідентичний» став використовуватись маніпулятивно і експлуатуватись в комерційних цілях у різною мірою змінений трактовці. Зокрема в поняття біоідентичності вкладають асоціацію з натуральністю і відсутністю побічних ефектів.

Відповідно до документів Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), Північно-американського товариства менопаузи (North American Menopause Society, NAMS), Управління з контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) США, Британського товариства менопаузи (British Menopause Society, BMS), Австралійського товариства менопаузи (Australian Menopause Society, AMS) термін **compounded bioidentical hormonal therapy (сBHТ)** охоплює засоби, створені фармацевтом за певною рецептурою з одного або декількох компонентів і не включені до державних

фармакопей [42, 56–59]. Якщо адаптувати до наявних в Україні визначень, це магістральні (виготовлені в аптеці) або екстемпоральні лікарські засоби, що містять синтетичні або напівсинтетичні речовини з активністю гормонів, ідентичних натуральним.

Засоби сВНТ представлені в різних формах: пероральних, сублінгвальних, перкутанних або дермальних (креми, мазі), супозиторіях, а також імплантах/пеллетах. Остання форма набула особливої популярності.

Чим відрізняються біоідентичні гормональні препарати, включені до державних фармакопей, від сВНТ?

Лікарські засоби біоідентичних гормонів	Compounded bioidentical hormonal therapy
Виробництво за стандартами GMP (Good Manufacturing Practice, належна виробнича практика) та державними вимогами до виробництва лікарських засобів, що гарантують встановлення дози діючої речовини у відповідності до попередньо проведених наукових фармакологічних, токсикологічних досліджень; фармацевтичних досліджень (чистоти, стабільності, розчинності, умов зберігання), розробки методів кількісного і якісного контролю та інших важливих характеристик препарату. Стандартизація виробництва – це гарантія передбачуваного клінічного ефекту і чіткого прогнозу побічних реакцій.	Виробництво сВНТ не стандартизоване, не розроблені методи контролю якості, ідентифікації продукту, рекомендації щодо умов та термінів зберігання.
Лікарські засоби проходять доклінічні та клінічні випробування за стандартами GLP (Good Laboratory Practice, належна лабораторна практика), зокрема ретельно вивчається специфічна фармакологічна активність, токсикологічні властивості, вплив на репродуктивні функції, канцерогенність; GCP (Good Clinical Practice, належна клінічна практика), завдяки чому є вичерпні дані щодо їх переносимості, фармакокінетичних властивостей (всмоктування, біодоступності, розподілу, метаболізму, біотрансформації та виведення з організму), встановлені діапазони терапевтичних доз, є дані щодо порівняння зі стандартними методами лікування та стосовно очікуваних побічних ефектів, чіткі протипоказання.	сВНТ не проходять доклінічні та клінічні випробування відповідно до стандартів GCP, неможливо передбачити фармакологічні та фармакокінетичні властивості, діапазон терапевтичних/токсичних доз, профіль безпеки, специфічні види токсичності (ембріо-, фето-, гонадотоксичність, тератогенність тощо), немає чітких даних щодо очікуваних клінічних і побічних ефектів. Виробники сВНТ часто безпідставно екстраполюють клінічні ефекти лікарських засобів біоідентичних гормонів на свою продукцію, при цьому опускаючи дані про фармакологічні властивості, ризики і побічні реакції.
Проводиться постійне звітування у відповідні структури національних та міжнародних структур, що здійснюють фармакогляд (FDA, Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) тощо) про частоту відомих та нових побічних реакцій лікарських засобів біоідентичних гормонів.	Звітування про побічні ефекти сВНТ регулюючим організаціям та структурам фармакогляду не проводиться.
Використання біоідентичних лікарських препаратів з тією чи іншою медичною метою або при визначеній патології (МГТ, лікування АМК) регламентується клінічними настановами, заснованими на доказах, які включають рекомендації з оцінки ефективності терапії і контролю ризиків, а також щодо обґрунтованої індивідуалізації терапії відповідно до особливостей пацієнтки.	Позиціонується індивідуалізований підхід до призначення сВНТ, часто із залученням контролю рівнів гормональних показників у сліні. При цьому інформативність цих методів контролю є сумнівною, відсутні науково обґрунтовані референтні інтервали.
Гормональні лікарські засоби системної дії, як офіційальні (промислового виробництва), так і магістральні (аптечного виробництва) мають відпускатися за рецептом лікаря, містять чітко зазначену на упаковці та в інструкції дозу діючих речовин, призначаються після відповідного обстеження, терапія ними проводиться під обов'язковим спостереженням лікаря згідно з клінічними протоколами або рекомендаціями, з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтки; відміна гормональних лікарських засобів також має здійснюватись під контролем лікаря для запобігання синдрому відміни або іншим побічним реакціям.	сВНТ відпускаються не з аптечних закладів, призначення і терапія є неконтрольованими, такими, що можуть нашкодити та мають значні ризики негативної побічної дії.

Використання засобів сВНТ жінками викликає особливе занепокоєння з огляду на наступні ризики: захист ендометрія при застосуванні комбінацій естрогени/гестагени; ризики раку молочної залози, тромбоемболічні ризики, протективний вплив на щільність кісткової тканини (не доведений). Терапія сВНТ є вкрай небезпечною через відсутність даних щодо дози (у мг, г або Од), методів визначення активності цих гормональних речовин, режиму дозування, тривалості прийому та відсутність можливості дострокової відміни гормонального засобу (пелет) [59–61].

Позиції професійних товариств США та ЄС щодо сВНТ

Комітетом з гінекологічної практики Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG) та Комітетом з практики Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM) опубліковано наступні консенсусні рекомендації:

- Недостатньо доказів для того, щоб довести переваги сВНТ, про які заявляють виробники цих засобів, над рутинно застосовуваними лікарськими препаратами для МГТ.

- Засоби сВНТ несуть додаткові ризики: вони мають різний ступінь очищення, недостатньо науково обґрунтовані дані про їхні клінічні ефекти та побічну дію.
- Через варіабельність біодоступності можливі як недостатньо ефективні дози, так і передозування.
- Слід віддавати перевагу загальноприйнятій гормональній терапії за допомогою ліцензованих лікарських препаратів, а не сВНТ.
- Недостатньо доказів на доведення вищої ефективності індивідуалізованої терапії сВНТ, що базується на оцінці рівнів гормонів у сліні, сироватці або сечі, незважаючи на такі твердження [56].

Аналогічних фінальних висновків доходять і Британське товариство менопаузи та Австралійське товариство менопаузи [57, 58].

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic: interim report (2020). Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1].
- United Nations Population Fund. Three things you need to know about contraceptives and COVID-19. Available from: [https://www.unfpa.org/news/three-things-you-need-know-about-contraceptives-and-covid-19].
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Ensuring provision of Sexual and Reproductive Healthcare (SRH) services during the third COVID-19 lockdown and beyond in the UK. Available from: [https://www.fsrh.org/documents/fsrh-guidance-essential-srh-services-third-covid-19-lockdown/fsrh-guidance-service-provision-c-19-third-lockdown-22-january-2021.pdf].
- American college of obstetrician-gynecologists. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists. Available from: [https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid19-faqs-for-ob-gyns-gynecology].
- Jones, R.K. Beyond Birth Control: The Overlooked Benefits Of Oral Contraceptive Pills. Gutt Macher Institute (2011).
- Lete, I. "Combined hormonal contraception and COVID-19." The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care (2021). DOI: 10.1080/13625187.2020.1867845
- Cagnacci, A., Xholli, A. "Age-related difference in the rate of COVID-19 mortality in women versus men." Am J Obstet Gynecol (2020). DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.039
- Scavini, M., Piemonti, L. "Gender and age effects on the rates of infection and deaths in individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection in six European countries." Available from: [https://ssrn.com/abstract=3576790].
- Cheng, H., et al. "Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19." J Med Virol 92.7 (2020): 726–30.
- Костинов, М.П., ред. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей / Под. ред. М.П. Костинова. – М.: Группа МДВ, 2020. – 112 с. Kostinov, M.P., ed. Basis of immunorehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). A guide for doctors. Moscow. Group MDV (2020): 112 p.
- Cagnacci, A., Bonaccorsi, G., Gambacciani, M.; board of the Italian Menopause Society. "Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: Should hormone therapy be discontinued?" Maturitas 138 (2020): 76–7.
- Mauvais-Jarvis, F., Sabra, L., Klein, S.L., Levin, E.R. "Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes." Endocrinology 161.9 (2020): 1–8.
- Bourguignon, A., Beaulieu, C., Belkaid, W., et al. "Incidence of thrombotic outcomes for patients hospitalized and discharged after COVID-19 infection." Thromb Res 196 (2020): 491–3.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline." Fertility and sterility 107.1 (2017): 43–51.
- Sitruk-Ware, R. "Hormonal contraception and thrombosis." Fertil Steril 106 (2016): 1289–94.
- Ferreira-Filho, E.S., et al. "Contraception and reproductive planning during the COVID-19 pandemic." Expert Review of Clinical Pharmacology 13.6 (2020): 615–22. DOI: 10.1080/17512433.2020.1782738
- Wray, S., Arrowsmith, S. "The physiological mechanisms of the sex-based difference in outcomes of COVID-19 infection." Frontiers in Physiology 12 (2021): 71.
- Grandi, G., Facchinetti, F., Bitzer, J. "The gendered impact of coronavirus disease (COVID-19): do estrogens play a role?" The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care 25.3 (2020): 233–4.
- Agrawal, H., et al. "An assessment on impact of COVID-19 infection in a gender specific manner." Stem cell reviews and reports 17.1 (2021): 94–112. DOI: 10.1007/s12015-020-10048-z
- Hamzaoglu, K., Erel, C.T. "Should estrogen be used in the co-treatment of COVID-19 patients? What is the rationale?" Maturitas 140 (2020): 80.
- Breihaupt-Faloppa, A.C., de Jesus Correia, C., Máximo Prado, C., et al. "17β-Estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infection." Clinics (Sao Paulo) 75 (2020): e1980.
- Chanana, N., Palmo, T., Sharma, K., et al. "Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality." Am J Physiol Endocrinol Metab 319.3 (2020): E562–E567.
- Lete, I., Chabbert-Buffet, N., Jamin, C., et al. "Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: a literature review." Eur J Contracept Reprod Health Care 20.5 (2015): 329–43.
- Costeira, R., Lee, K.A., Murray, B., et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: associations in women from the COVID Symptom Study. medRxiv (2020).
- World Health Organization. Contraception/Family planning and COVID-19 (2020). Available from: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/contraception-familyplanning-and-covid-19].
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. FSRH CEU clinical advice to support provision of effective contraception during the COVID-19 outbreak (2020).
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Provision of contraception during the COVID-19 pandemic: FSRH update and overview statement (2020)
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. FSRH Clinical Effectiveness Unit Statement: Use of combined hormonal contraception during the Covid-19 pandemic (2020).
- Ramírez, I., De la Viuda, E., Baquedanoet L., et al. "Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia." Maturitas 137 (2020): 57–62.
- Collège National des Enseignants de Gynécologie Médicale; L'Unité d'Hémostase Clinique de Cochon. Prévention du risque thromboembolique veineux chez les femmes COVID + non hospitalisées utilisant un traitement hormonal (Contraception, Traitement hormonal de ménopause, Tamoxifène) (2020).
- Pickar, J.H., et al. "Safety and benefit considerations for menopausal hormone therapy." Expert opinion on drug safety 16.8 (2017): 941–54.
- Roncon, L., et al. "Incidence of acute Pulmonary Embolism in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. Pulmonary Embolism and COVID-19." Europe an journal of internal medicine (2020).
- Porfida, A., et al. "Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis." Thrombosis research 196 (2020): 67–74.
- Rovinski, D., et al. "Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis." Thrombosis research 168 (2018): 83–95.
- 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 364 (2019).
- Scarabin, P.Y. "Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis." Climacteric 21.4 (2018): 341–5.
- Ding, T., et al. "Potential influence of menstrual status and sex hormones on female SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional study from multicentre in Wuhan, China." Clinical Infectious Diseases (2020).
- Al-Lami, R.A., et al. "Sex hormones and novel corona virus infectious disease (COVID-19)." Mayo Clinic Proceedings. Elsevier (2020).
- Haitao, T., et al. "COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers." Mayo Clinic Proceedings. Elsevier (2020).
- Ancochea, J., et al. "Evidence of gender differences in the diagnosis and management of coronavirus disease 2019 patients: An analysis of electronic health records using natural language processing and machine learning." Journal of Women's Health 30.3 (2021): 393–404.
- Baber, R.J., et al. "IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy." Climacteric 19 (2016): 109–50.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. "The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society." Menopause 24 (2017): 728–53.
- Lumsden, M.A. "The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management." Climacteric 19.5 (2016): 426–9. DOI: 10.1080/13697137.2016.1222483
- де Вільєрс, Т., та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнок у клімактерії / Т. де Вільєрс, Т.Ф. Татарчук [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – №27. – С. 8–25.
- de Villiers, T., Tatarчук, T.F., et al. "National consensus on the management of patients in menopause." Reproductive endocrinology 27 (2016): 8–25.
- Primary Care Women's Health Forum. How to manage HRT provision without face to face consultations during COVID-19 healthcare restrictions. Available from: [https://pcwhf.co.uk/wp-content/uploads/2020/05/PCWHF-Menopause-Management-remote-consultation-tool_V4.pdf].
- Seeland, U., Coluzzi, F., Simmaco, M., et al. "Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection." BMC Med 18 (2020): 369. DOI: 10.1186/s12916-020-01851-z
- Taneja, V. "Sex hormones determine immune response." Frontiers in immunology 9 (2018): 1931.
- Habib, P., et al. "Estrogen serum concentration affects blood immune cell composition and polarization in human females under controlled ovarian stimulation." The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 178 (2018): 340–7.
- Medina-Estrada, I., et al. "Immunomodulatory effects of 17β-estradiol on epithelial cells during bacterial infections." Journal of Immunology Research 2018 (2018).
- Breihaupt-Faloppa, A.C., et al. "17β-Estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infection." Clinics 75 (2020).
- Khan, N. "Possible protective role of 17β-estradiol against COVID-19." Journal of allergy and infectious diseases 1.2 (2020): 38.
- Cevik, M., et al. "Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2." BMJ 371 (2020).
- Foresta, C., Rocca, M.S., Di Nisio, A. "Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome." J Endocrinol Invest (2020).
- La Vignera, S., Cannarella, R., Condorelli, R.A., et al. "Sex-specific SARS-CoV-2 mortality: among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D." Int J Mol Sci 21.8 (2020).
- Whelan, A.M., Jurgens, T.M., Trinacty, M. "Defining bioidentical hormones for menopause-related symptoms." Pharmacy Practice 9.1 (2011): 16.
- American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. "Compounded bioidentical menopausal hormone therapy." Fertil Steril 98.2 (2012): 308–12.
- Panay, N., Medical Advisory Council of the British Menopause Society. "BMS – Consensus statement: bioidentical HRT." Post reproductive health 25.2 (2019): 61–3.
- Australasian Menopause Society. Bioidentical custom compounded hormone therapy. Available from: [https://www.menopause.org.au/hp/information sheets/212-bioidentical-hormones-for-menopausalsymptoms].
- Pinkerton, J.V., et al. "The National Academies of Science, Engineering, and Medicine (NASEM) Report on Compounded Bioidentical Hormone Therapy." Menopause 27.11 (2020): 1199–201.
- Santoro, N., Braunstein, G.D., Butts, C.L., et al. "Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an Endocrine Society Scientific Statement." J Clin Endocrinol Metab 101.4 (2016): 1318–43.
- Davis, R., Batur, P., Thacker, H.L. "Risks and effectiveness of compounded bioidentical hormone therapy: a case series." Journal of Women's Health 23.8 (2014): 642–8.

ON THE USE OF SEX STEROIDS IN WOMEN DURING THE COVID-19 PANDEMIC

The consensus position statement of professional medical associations: Ukrainian Society of Gynecological Endocrinology, Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine, Association of Pharmacologists of Ukraine, Association of Anesthesiologists of Ukraine, Association of Vascular Surgeons, Phlebologists and Angiologists of Ukraine

Developers:

Ukrainian Society of Gynecological Endocrinology:

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", chief researcher, Department of Reproductive Health, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", President of the Ukrainian Society of Gynecological Endocrinology, Kyiv
 Z.M. Dubossarska, MD, professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vice President of the Ukrainian Society of Gynecological Endocrinology, Dnipro
 V.I. Pyrohova, MD, head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Faculty of Postgraduate Education of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Vice President of the Ukrainian Society of Gynecological Endocrinology, Lviv
 N.Y. Pedachenko, MD, professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
 T.M. Tutchenko, PhD, senior researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv
 O.O. Yefimenko, PhD, senior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv
 N.V. Kosei, MD, professor, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of Department of Reproductive Health, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv
 Y.O. Dubossarska, MD, professor, head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Faculty of Postgraduate Education of Dnipro State Medical University, Dnipro
 K.L. Shatlyovych, MD, professor at the Obstetrics and Gynecology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine:

V.M. Zaporozhan, a academician of NAMS of Ukraine, MD, professor, Rector of Odesa National Medical University, President of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine, Odesa
 V.V. Kaminskyi, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, head of the Obstetrics, Gynecology and Reproductology Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, chairman of the Executive Committee of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine, Kyiv

Association of Pharmacologists of Ukraine:

G.V. Zaichenko, MD, professor, head of the Department of Pharmacology, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Association of Anesthesiologists of Ukraine:

S.A. Dubrov, MD, professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, O.O. Bogomolets National Medical University, Chief Specialist in anesthesiology of the Ministry of Health of Ukraine, President of the Association of Anesthesiologists of Ukraine, Kyiv

Association of Vascular Surgeons, Phlebologists and Angiologists of Ukraine:

L.M. Chernukha, MD, professor, chief researcher, Department of Vascular Surgery, O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation of the NAMS of Ukraine, Chief phlebologist of Ukraine, Vice President of the Association of Vascular Surgeons, Phlebologists and Angiologists of Ukraine, Kyiv

The document was approved at an expanded meeting of the Ukrainian Society of Gynecological Endocrinology with the involvement of all board members and representatives of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine, the Association of Pharmacologists of Ukraine, the Association of Anesthesiologists of Ukraine, as well during the Third Ukrainian School of Gynecological and Reproductive Endocrinology with international participation ISGE 19–20.03.21.

The COVID-19 pandemic has significantly impacted medical practice, in terms of organizational and clinical practices, posing a number of complex and contradictory challenges for professionals.

This document is the result of the systematization of scientific data available by March 2021 and recommendations of international medical and specialized professional societies on controversial clinical issues in gynecological practice caused by the COVID-19 pandemic, as well as certain issues of safety and ratio of using hormonal drugs. The involvement of experts from professional associations of the obstetric and gynecological field, pharmacology, anesthesiology and vascular surgery and phlebology in the working group made it possible to formulate clinically justified provisions of the position.

The position includes three thematic sections: "On the use of estrogen-containing combined hormonal contraceptives (CHC) during the COVID-19 pandemic"; "On the use of menopausal hormone therapy (MHT) during the COVID-19 pandemic"; "On the issue of unregistered compounded bioidentical hormones".

At the beginning of each thematic section, the main conclusions of the consensus position of professional medical associations are presented. According to the data available by March 2021, there is no reason to limit the use of CHC or MHT in healthy women (currently not having COVID-19). The question of CHC or MHT discontinuing or switching to other forms by women with COVID-19 should be decided depending on the severity of the disease, the total set of risk factors for thromboembolic complications and other individual characteristics of the clinical situation. Further research will provide elaboration of more detailed algorithms. Physicians need to be vigilant about the safety of compounded Bioidentical Hormonal Therapy (cBHT) in any dosage form (including pellets), especially during the COVID-19 pandemic, given the unexplored systemic effects and therefore the potential risks. Preference should be given to officially licensed medicinal products with a well-studied safety profile and clinical effects, the use of which is authorized by doctor's prescription and supported by clinical protocols and guidelines.

Keywords: combined hormonal contraceptives, menopausal hormone therapy, unregistered compounded bioidentical hormonal agents, venous thromboembolism, angiotensin-converting enzyme 2 receptors.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ У ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Согласованная позиция профессиональных медицинских ассоциаций: Ассоциация гинекологов-эндокринологов Украины, Ассоциация акушеров-гинекологов Украины, Ассоциация фармакологов Украины, Ассоциация анестезиологов Украины, Ассоциация сосудистых хирургов, флебологов и ангиологов Украины

Разработчики:

от Ассоциации гинекологов-эндокринологов Украины:

T.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», главный научный сотрудник отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», президент ВОО «АГЕУ», г. Киев
 Z.M. Дубоссарская, д. мед. н., профессор кафедры семейной медицины ФПО Днепропетровского государственного медицинского университета, вице-президент ВОО «АГЕУ», г. Днепр
 V.I. Пирогова, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского НМУ им. Данила Галицкого, вице-президент ВОО «АГЕУ», г. Львов
 N.Y. Педаченко, д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины им. П.Л. Шуплика, г. Киев
 T.M. Тутченко, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев
 O.A. Ефименко, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев
 N.V. Косей, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», заведующая отделом репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев
 Y.O. Дубоссарская, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровского государственного медицинского университета, г. Днепр
 E.L. Шатлиович, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Львовского НМУ им. Данила Галицкого, г. Львов

от Ассоциации акушеров-гинекологов Украины:

V.M. Запорожан, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор, ректор Одесского национального медицинского университета, президент Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, г. Одесса
 V.V. Каминский, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Национального университета здравоохранения Украины им. П.Л. Шуплика, председатель исполнительного комитета Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, г. Киев

от Ассоциации фармакологов Украины:

A.V. Зайченко, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

от Ассоциации анестезиологов Украины:

S.A. Дубров, д. мед. н., профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, главный специалист по анестезиологии МЗ Украины, президент Ассоциации анестезиологов Украины, г. Киев

от Ассоциации сосудистых хирургов, флебологов и ангиологов Украины:

L.M. Чернуха, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии сосудов Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, главный флеболог Украины, вице-президент Ассоциации сосудистых хирургов, флебологов и ангиологов Украины, г. Киев

Документ одобрен на расширенном заседании Ассоциации гинекологов-эндокринологов Украины с привлечением всех членов правления и представителей Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, Ассоциации фармакологов Украины, Ассоциации анестезиологов Украины, а также на Третьей Украинской школе гинекологической и репродуктивной эндокринологии с международным участием ISGE 19–20.03.21.

Пандемия COVID-19 существенно повлияла на медицинскую практику в организационном и клиническом аспектах, поставив перед специалистами ряд сложных и противоречивых задач.

Данный документ представляет собой результат систематизации имеющихся по состоянию на март 2021 г. научных данных и рекомендаций международных медицинских и профильных профессиональных обществ по спорным клиническим вопросам в гинекологической практике, обусловленным пандемией COVID-19, а также отдельных вопросов безопасности и целесообразности применения гормональных средств. Привлечение в рабочую группу экспертов от профессиональных ассоциаций акушерско-гинекологического направления, фармакологии, анестезиологии, сосудистой хирургии и флебологии позволило сформулировать клинически обоснованные положения позиции.

Позиция включает три тематических раздела: «К вопросу применения эстрогеносодержащих комбинированных гормональных контрацептивов (КК) во время пандемии COVID-19»; «К вопросу применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) во время пандемии COVID-19»; «К вопросу незарегистрированных рецептурных биоидентичных гормональных препаратов».

В начале каждого тематического раздела представлены основные заключения согласованной позиции профессиональных медицинских ассоциаций. По имеющимся на март 2021 г. данным, нет оснований ограничивать применение КК или МГТ у здоровых женщин (которые сейчас не болеют COVID-19). Вопрос о прекращении или продолжении применения КК либо МГТ или перехода на другие формы женщинами, которые болеют COVID-19, должен решаться в зависимости от степени тяжести заболевания, общей совокупности факторов риска тромбоэмболических осложнений и других индивидуальных особенностей клинической ситуации. Дальнейшие исследования позволят сформировать более подробные алгоритмы. Врачам необходимо проявлять бдительность в отношении безопасности терапии незарегистрированными рецептурными гормональными средствами (compounded Bioidentical Hormonal Therapy, cBHT) в любой лекарственной форме (включая pellets), особенно в период пандемии COVID-19, учитывая неисследованные системные эффекты и, соответственно, возможные риски. Следует отдавать предпочтение официально зарегистрированным лекарственным препаратам с хорошо изученными профилем безопасности и клиническими эффектами, применение которых разрешено по рецепту врача и поддерживается клиническими протоколами и рекомендациями.

Ключевые слова: комбинированные гормональные контрацептивы, менопаузальная гормональная терапия, незарегистрированные рецептурные биоидентичные гормональные средства, венозная тромбоэмболия, рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2.