

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 1

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.379>

Резолюция Совета экспертов «Дискуссионные вопросы применения локального эстриола»

01.10.2022 в Москве состоялся Междисциплинарный Совет экспертов, посвященный дискуссионным вопросам применения локальных форм эстриола.

В Совете экспертов приняли участие 10 ведущих экспертов Российского общества акушеров-гинекологов и Российского общества урологов:

1. Андреева Елена Николаевна (Москва), д.м.н., профессор, заместитель директора Центра – директор Института репродуктивной медицины, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

2. Аполихина Инна Анатольевна (Москва), д.м.н., профессор, зав. отделением эстетической гинекологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, президент ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ), член правления Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), член Международной урогинекологической ассоциации (IUGA), Международного общества по изучению заболеваний вульвы и влагалища (ISSVD).

3. Артымух Наталья Владимировна (Кемерово), д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России, президент КРОО «Ассоциация акушеров-гинекологов», главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии и репродуктивному здоровью женщин в Сибирском федеральном округе (СФО).

4. Беженарь Виталий Федорович (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный специалист акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, член правления Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ).

5. Гаджиева Заида Камалудиновна (Москва), д.м.н., начальник отдела анализа кадровой политики, образовательных программ и научных исследований НМИЦ по профилю «урология» ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, научный редактор журнала «Урология», зам. исполнительного директора Российского общества урологов (РОУ).

6. Ермакова Елена Ивановна (Москва), к.м.н., старший научный сотрудник отделения гинекологической

эндокринологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, вице-президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе.

7. Касян Геворг Рудикович (Москва), д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, член президиума Европейской школы урологов, член президиума Европейской секции по функциональной и женской урологии.

8. Перепанова Тамара Сергеевна (Москва), д.м.н., профессор, руководитель группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, председатель Московского общества урологов, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», член Президиума РОУ, член Правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU).

9. Сметник Антонина Александровна (Москва), к.м.н., зав. отделением гинекологической эндокринологии, президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе, член правления Европейского общества по менопаузе и андропause (European Menopause and Andropause Society, EMAS).

10. Ярмолинская Мария Игоревна (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор РАН, профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Президент Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона.

Совет экспертов открыла профессор Аполихина И.А., которая представила доклад, посвященный сравнительному анализу международных и российских клинических рекомендаций по менопаузе. Эксперт выделила основные отличия в подходах к терапии генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) в международных и российских клинических рекомендаций, а именно:

– в российских клинических рекомендациях не выделен отдельно раздел, посвященный локальным

формам эстрогенов; не выделен раздел «Урогинекология»; не выделен раздел, посвященный лечению ГУМС у женщин с сопутствующими онкологическими заболеваниями;

– локальные и системная формы менопаузальной гормональной терапии (МГТ) объединены в один раздел для купирования проявлений ГУМС: уровень убедительности рекомендаций (УУР) С, уровень достоверности доказательств (УДД) 5;

– локальные эстрогены являются второй линией терапии (при неэффективности лубрикантов).

Аполихина И.А. отметила, что существенная разница в рекомендациях по купированию симптомов ГУМС в Российской Федерации (РФ) и зарубежных странах связана с отсутствием регистрации на территории РФ ряда препаратов, (например, эстрадиол, эстрон, конъюгированные эстрогены в различных дозах и формах введения, интравагинальный тестостерон в режиме монотерапии или в комбинации с вагинальным эстрогеном, интравагинальный дегидроэпиандростерон).

Из всех рекомендованных международными клиническими рекомендациями локальных эстрогенов в РФ зарегистрированы **только локальные формы эстриола**. **Только** в российские клинические рекомендации включены локальные формы эстриола в различных дозировках в комбинации с лактобактериями.

Эксперт подчеркнула, что локальные эстрогены в ряде международных клинических рекомендаций – EMAS (2021) [1] и Международного общества по менопаузе (2016) (International Menopause Society, IMS) [2] рекомендуются в качестве препаратов первой линии терапии, подчеркнув, что данная рекомендация имеет место при наличии у женщины в постменопаузе **только симптомов ГУМС**. Беженарь В.Ф. отметил, что лубриканты не являются лекарственными средствами, поэтому для купирования симптомов вульвовагинальной атрофии (ВВА) и ГУМС должны использоваться лекарственные препараты, содержащие локальные эстрогены.

Гаджиева З.К. добавила, что при возникновении *симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе* также необходимо назначать локальные эстрогены, а не лубриканты, что отражено в *Клинических рекомендациях Российского общества урологов «Недержание мочи»* [3] и *«Цистит у женщин»* [4].

Эксперты отметили, что уровни доказательности локальных эстрогенов в международных клинических рекомендациях варьируют от А до В. Например, эксперты IMS присваивают локальным эстрогенам уровень доказательности А [2], а эксперты Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) – уровень доказательности В [5].

Аполихина И.А. также предложила внедрить *диспансерное наблюдение при ГУМС с интервалом 1 раз в год*.

В ходе дискуссии эксперты обсудили следующие вопросы:

- Есть ли основания для разделения форм эстрогенов на локальные и системные?
- Есть ли основания для выделения отдельного раздела, посвященного локальным эстрогенам для купирования ГУМС (с выделением подразделов: вагинальные эстрогены и безопасность, вагинальные эстрогены и мочевые симптомы, дозы эстриола и классификации доз)?
- Есть ли основания для пересмотра УУР и УДД для локальных форм эстрогенов?
- Есть ли основания для перевода локальных форм эстрогенов в первую линию терапии ГУМС вместо лубрикантов?
- Есть ли основания для включения диспансеризации пациенток с ГУМС в клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины»?

По итогам дискуссии большинством голосов эксперты пришли к следующим выводам:

- Есть основания для разделения в клинических рекомендациях «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» локальной и системной МГТ, назначаемой с целью купирования проявлений ГУМС.
- Есть основания выделить отдельный раздел про локальные формы эстрогенов для купирования симптомов ГУМС.
- Есть основания для пересмотра УДД для локальных форм эстрогенов с УДД 5 до УДД 1 или УДД 2 (со ссылкой на систематический обзор РКИ с применением метаанализа и отдельные РКИ и на систематические обзоры исследований любого дизайна).
- Есть основания для пересмотра УУР для локальных форм эстрогенов с УУР С до УУР В или А (со ссылкой на систематический обзор РКИ с применением метаанализа и на отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна).
- Есть основания для перевода локальных эстрогенов в первую линию терапии проявлений ГУМС вместо лубрикантов.

Андреева Е.Н. выступила с докладом, посвященным актуальным вопросам классификации доз локальных форм эстрогенов для купирования проявлений ГУМС.

Эксперт подчеркнула, что эффекты локального эстриола являются дозозависимыми [6].

Эксперты EMAS ссылаются на данные систематического обзора С. Rueda с соавт. (2017), где изучались суточные дозы локальных форм эстриола от 0,5 до 1,0 мг. В обзор были включены 188 исследований, 1217 участниц (эстриол, эстрадиол, конъюгированные эстрогены) [7].

Эксперты IMS ссылаются на метаанализ L.D. Cardozo с соавт. (1998), где изучались суточные дозы эстриола в диапазоне от 0,5 до 3,5 мг. В метаанализ были включены 77 публикаций, из них 10 рандомизированных контролируемых исследований и 54 без группы контроля [8].

В свою очередь эксперты IMS и NAMS ссылаются на Кохрейновский обзор A. Lethaby с соавт. (2016), в который были включены суточные дозы локальных форм эстриола от 0,5 до 5 мг [9].

Таким образом, **Андреева Е.Н.** подчеркнула, что наиболее изученной минимальной суточной дозой локального эстриола, включенной в метаанализы, на которые ссылаются эксперты международных клинических рекомендаций IMS [2], NAMS [5] и EMAS [1], является доза эстриола 0,5 мг.

Андреева Е.Н. напомнила экспертам, что для системных эстрогенов существует четырехступенчатая классификация суточных доз: ультранизкие, низкие, стандартные и высокие суточные дозы (**табл. 1**), отметив, что общепринятой классификации локальных форм эстрогенов в настоящее время не существует.

На обсуждение членов экспертного совета **Андреева Е.Н.** вынесла четырехступенчатую классификацию

суточных доз локального эстриола (**табл. 2**), отметив при этом, что **высокие дозы локального эстриола (1–5 мг) не зарегистрированы в РФ.**

В ходе дискуссии эксперты обсудили следующие вопросы:

- Есть ли основания для экстраполяции классификации суточных доз системных эстрогенов на локальные формы (ультранизкая, низкая, стандартная, высокая)?
- Можно ли использовать для локальных форм эстрогенов трехуровневую классификацию (без указания высоких доз)?
- Есть ли основания считать суточную дозу локальных форм эстриола 0,5 мг стандартной?

По итогам дискуссии большинством голосов эксперты пришли к следующим выводам:

- Есть основания для экстраполяции классификации суточных доз системных эстрогенов на локальные формы (ультранизкая, низкая, стандартная, высокая).
- Есть основания использовать для локальных эстрогенов трехуровневую классификацию доз.
- Есть основания считать суточную дозу локального эстриола 0,5 мг наиболее изученной и стандартной.

Таблица 1. Классификация суточных доз системной менопаузальной гормональной терапии [10].

Table 1. Daily dosage classification in systemic menopausal hormone therapy [10].

Препарат Drug	Ультранизкая доза Ultra-low dose	Низкая доза Low dose	Стандартная доза Standard dose	Высокая доза High dose
Эстрадиол Estradiol	0,5 мг/сут 0.5 mg/day	1,0 мг/сут 1.0 mg/day	2,0 мг/сут 2.0 mg/day	3–4 мг/сут 3–4 mg/day
Эстрадиола валерат Estradiol valerate	–	–	2,0 мг/сут 2.0 mg/day	3–4 мг/сут 3–4 mg/day
Накожный пластырь с эстрадиолом Estradiol transdermal patch	–	–	50 мкг/сут 50 µg/day	100 мкг/сут 100 µg/day
Гель эстрадиола 0,1 % Estradiol gel 0.1 %	–	0,5 мг/сут 0.5 mg/day	1,0 мг/сут 1.0 mg/day	1,5 мг/сут 1.5 mg/day
Гель эстрадиола 0,06 % Estradiol gel 0.06 %	–	0,75 мг/сут 0.75 mg/day	1,5 мг/сут 1.5 mg/day	3,0 мг/сут 3.0 mg/day

Таблица 2. Классификация доз локального эстриола для купирования симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома (предложение эксперта).

Table 2. Local estriol dosage classification for symptom relief in genitourinary menopausal syndrome (expert's suggestion).

Состав препарата Drug composition	Ультранизкая доза Ultra-low dose	Низкая доза Low dose	Стандартная доза Standard dose	Высокая доза High dose
	0,03 мг 0.03 mg	0,2 мг 0.2 mg	0,5 мг 0.5 mg	1–5 мг 1–5 mg
Состав зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов Composition of drugs registered in the Russian Federation	Эстриол 0,03 мг + лиофилизат <i>Lactobacillus acidophilus</i> (50 мг) Estriol 0.03 mg + <i>Lactobacillus acidophilus</i> lyophilisate (50 mg)	Эстриол 0,2 мг + прогестерон 2 мг + лиофилизированная культура лактобактерий <i>L. caseirhamnosus Doderleini</i> Estriol 0.2 mg + progesterone 2 mg + <i>L. caseirhamnosus Doderleini</i> lyophilized culture	Эстриол 0,5 мг Estriol 0.5 mg	Препараты, содержащие высокие дозы, не зарегистрированы в РФ Preparations containing high doses are not registered in the Russian Federation

При этом Аполихина И.А. считает, что нет оснований для экстраполяции классификации суточных доз системных эстрогенов на локальные формы и внедрения новой классификации, так как это усложнит работу врачей.

Касян Г.Р. и Перепанова Т.С. отметили, что нет прямых клинических исследований сравнения представленных доз, поэтому стоит рассмотреть, как минимум, проведение фармакокинетических исследований различных доз эстрогенов.

Ярмолинская М.И. предложила экспертам обсудить возможности комбинированного использования системных и локальных эстрогенов для купирования симптомов ГУМС, так как данный вопрос недостаточно освещен в существующих клинических рекомендациях, как российских, так и зарубежных (IMS, 2016 [2]; NAMS, 2020 [5]; EMAS, 2021 [1]); доказательная база по назначению комбинации системной и локальной МГТ при ГУМС ограничена.

Согласно существующим международным и российским клиническим рекомендациям, локальная (вагинальная) терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна для женщин в пери- и постменопаузальном периодах с жалобами только на симптомы ГУМС.

Согласно позиции зарубежных экспертов (NAMS [5] и EMAS [1]), а также согласно российским клиническим рекомендациям, следует учесть для пациенток, принимающих системную МГТ, что она может быть недостаточно эффективна для купирования симптомов ГУМС, и это может потребовать дополнительно назначения локальной терапии эстрогенами. Применение **крема, содержащего эстроген**, в комплексе с аппликатором может оказать более быстрое успокаивающее влияние на симптомы, возможно из-за смягчающего характера вспомогательных веществ [5].

Хотя в настоящее время отсутствуют убедительные данные, позволяющие предположить преимущество для старта комбинированного использования системных и вагинальных эстрогенов в случаях тяжелого ГУМС, основаниями для назначения комбинированной терапии предложены следующие клинические ситуации:

- ГУМС в сочетании с вазомоторными симптомами умеренной и тяжелой степени;
- ГУМС в сочетании со снижением плотности костной ткани;
- ГУМС в сочетании с сексуальной дисфункцией.

Перед назначением комбинированной МГТ необходим сбор анамнеза и проведение стандартного комплексного обследования согласно клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (2021) [10]. Дополнительного обследования не требуется.

Инициация системной МГТ у пациенток в пери- и постменопаузе рекомендуется с минимальной эф-

фективной дозы. В случае комбинированной терапии рекомендовано назначение стандартной дозы вагинальных форм эстриола 0,5 мг/сут на 2–4 недели, затем поддерживающая доза эстриола в дозе 0,5 мг 2 раза в неделю.

Эксперт подчеркнула, что данные по длительности назначения комбинированной терапии ограничены, должны определяться индивидуально, **но не менее 4 мес**, опираясь на данные исследования S. Palacios с соавт. [11].

В ходе дискуссии эксперты обсудили следующие вопросы:

- Какие существуют основания для назначения комбинации локальных и системных эстрогенов?
- Какой режим дозирования локальных и системных эстрогенов для комбинированной терапии является оптимальным?
- Целесообразно ли внести в российские клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» более конкретные рекомендации по комбинированному применению системной МГТ и локальных эстрогенов?

По итогам дискуссии большинством голосов эксперты согласились как с предложенными клиническими ситуациями, так и подходом к режиму дозирования локальных и системных эстрогенов при комбинированном назначении, а также с предложением внести в клинические рекомендации более конкретные рекомендации по комбинированному применению системной МГТ и локальных эстрогенов.

При этом Касян Г.Р. предложил учитывать тот факт, что **системная МГТ негативно влияет на симптомы недержания мочи**, что необходимо учитывать при выборе терапии. Аполихина И.А. обратила внимание экспертов на то, что системная и локальная МГТ имеют в показаниях разные симптомы и разные окна терапевтических возможностей. По мнению эксперта, назначение локальной МГТ в клинической ситуации при сочетании сексуальной дисфункции и ГУМС может быть оптимальной опцией.

Беженарь В.Ф. в своем докладе подчеркнул роль локальных эстрогенов при пролапсе тазовых органов (ПТО) и подход международных (NICE) [12] и российских экспертов [13] к назначению локальных форм эстрогенов при консервативном лечении ПТО при сочетании с ВВА, а также при лечении осложнений, связанных с сетчатыми имплантатами: лечение кремом с эстрогеном для местного применения у женщин. По результатам собственного исследования, в комплекс профилактических мероприятий, позволяющих минимизировать вероятность имплантат-ассоциированных осложнений, необходимо включать назначение в послеоперационном периоде методов и средств противовоспалительного действия и **длительное профилактическое (не менее 6 мес) назначение локальных эстрогенов** [14].

По результатам собственного исследования, экспертом был представлен алгоритм ведения послеоперационного периода после хирургической коррекции генитального пролапса с использованием синтетических имплантатов, где предлагается использовать вагинальный эстриол 0,5 мг/сут за 1 мес до операции (терапия насыщения) и, как минимум, 6 мес после операции в качестве поддерживающей терапии 0,5 мг/сут 2 раза в неделю [15].

В ходе дискуссии эксперты обсудили следующие вопросы:

- клинические ситуации и цель назначения локальных форм эстриола пациенткам с ПТО и ВВА в постменопаузе при консервативном и хирургическом лечении;
- оптимальная доза локального эстриола для подготовки слизистой оболочки влагалища до и после оперативного вмешательства влагалищным доступом при ПТО на фоне ВВА;
- предложенный экспертом алгоритм ведения послеоперационного периода после хирургической коррекции генитального пролапса на фоне ВВА.

В ходе дискуссии выяснилось, что, по мнению профессора Аполихиной И.А., локальный эстриол необходимо назначать не только перед подбором пессария, но и во время его использования. Гаджиевой З.К. предложено *определить* длительность предоперационной подготовки, придерживаясь индивидуального подхода, *с учетом того, что, по данным исследований, существенные изменения в слизистой оболочке (нивелирование атрофических изменений) наступают через 3–6 мес терапии локальным эстриолом*. Ермакова Е.И. добавила, что положительные изменения слизистой влагалища наступают уже через 1 мес.

По итогам дискуссии эксперты единогласно согласились считать оптимальной стандартную дозу эстриола 0,5 мг для восстановления слизистой оболочки влагалища до и после оперативного вмешательства влагалищным доступом при ПТО на фоне ВВА, отметив при этом, что необходимо дополнительно указать, на какой день после операции можно начинать лечение эстриолом, а также дополнительно обсудить продолжительность назначения эстриола после операции.

С докладом по вопросам безопасности применения локального эстриола у женщин в постменопаузе с онкологическими заболеваниями выступила Сметник А.А.

Ссылаясь на Международные клинические рекомендации EMAS [1] и NAMS [5], эксперт подчеркнула, что не следует отказывать пациенткам в длительном применении локальных эстрогенов, если они чувствуют, что это лечение приносит им пользу, поскольку имеются обнадеживающие данные по безопасности. В докладе Сметник А.А. были отражены зарубежные данные о назначении локальных эстрогенов у онко-

логических больных. Экспертом предложено считать доступными методами лечения ВВА у женщин с эстроген-независимыми новообразованиями негормональные препараты, а также (по согласованию с онкологом) локальные эстрогены, в случае эстрогензависимых новообразований – негормональные препараты. Последние следует выбирать в качестве первой линии терапии ВВА у женщин, получающих адъювантную терапию по поводу гормонозависимого злокачественного новообразования.

В ходе дискуссии эксперты обсудили следующие вопросы:

- Есть ли необходимость выделить отдельный раздел «Злокачественные новообразования и терапия локальными эстрогенами» в клинических рекомендациях?
- Есть ли необходимость выделить отдельно каждый из подразделов: 1) рак молочной железы (РМЖ); 2) рак яичников/эндометрия; 3) рак шейки матки/влагалища/вульвы?

В ходе дискуссии эксперты отметили более тяжелое течение ВВА у онкологических пациентов и высокую вероятность получения отрицательного заключения от онколога на назначение локального эстриола женщинам с эстрогензависимым злокачественным новообразованием в анамнезе, например, РМЖ, в отличие, например, от рака шейки матки, влагалища и вульвы, которые не являются эстрогензависимыми.

Эксперты пришли к выводу, что не следует назначать локальную гормональную терапию пациенткам с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями репродуктивной системы, пока не накоплено достаточно данных о ее безопасности у данной категории пациенток и не внесены соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению локальных эстрогенов. *При этом назначение локального эстриола пациенткам с эстроген-независимыми онкологическими заболеваниями органов женской репродуктивной системы не является противопоказанием согласно инструкции по медицинскому применению локального эстриола* [16].

По результатам дискуссии большинством голов экспертов отметили необходимость выделения в клинических рекомендациях «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» отдельного раздела «Злокачественные новообразования и терапия локальными эстрогенами» с выделением отдельных подразделов, таких как: 1) рак молочной железы; 2) рак яичников/эндометрия; 3) рак шейки матки/влагалища/вульвы.

При этом Андреева Е.Н., Гаджиева З.К. и Касян Г.Р. считают, что в настоящее время недостаточно данных для выделения отдельного раздела «Злокачественные новообразования и терапия локальными эстрогенами» в клинических рекомендациях. Экспертами было предложено проведение клинических исследо-

ваний по применению локального эстриола у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе.

Ярмолинская М.И. обратила внимание экспертов на то, что для внесения в клинические рекомендации подраздела «Рак молочной железы» необходимо проведение дополнительных исследований и внесение соответствующих изменений в инструкцию по применению всех локальных форм эстриола, зарегистрированных в РФ.

Гаджиева З.К. в своем докладе представила данные по применению локальных эстрогенов при лечении пациенток в постменопаузе с недержанием мочи в международных и российских клинических рекомендациях, а также собственные данные.

Эксперт подчеркнула, что в отличие от системной МГТ только локальные эстрогены улучшают симптомы недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) при наличии ВВА. Международные и российские клинические рекомендации по недержанию мочи рекомендуют класс локальных эстрогенов без указания доз. Эксперт подчеркнула, что клинические рекомендации ссылаются на Кохрейновский обзор J.D. Cody с соавт. (2012), где дозы локального эстриола варьируют от 0,5 до 3,0 мг [17], и предложила экспертам обсудить следующие вопросы:

- Какова оптимальная доза локального эстриола при недержании мочи?
- Какая доза локального эстриола рекомендуется в комбинации с М-холиноблокаторами или бета-3-адреномиметиком как терапия первой линии у женщин в постменопаузе с симптомами ГМП (с или без ургентного недержания мочи)?
- Какова рекомендованная длительность назначения локальных форм эстриола?
- Возможный алгоритм совместного ведения пациентки с недержанием мочи гинекологом и урологом на фоне ВВА.

По итогам дискуссии эксперты единогласно согласились:

- Считать дозу эстриола 0,5 мг стандартной для назначения пациентке в постменопаузе с недержанием мочи.
- Считать дозу эстриола 0,5 мг стандартной для комбинации с М-холиноблокаторами или бета-3-адреномиметиком у женщин в постменопаузе с симптомами ГМП (с или без ургентного недержания мочи).

Дискуссию вызвал вопрос маршрутизации пациентки с недержанием мочи на фоне ВВА при совместном ведении пациентки урологом и акушером-гинекологом. В результате эксперты пришли к заключению, что алгоритмы взаимодействия акушера-гинеколога и уролога при совместном ведении пациентки в постменопаузе требуют дополнительного обсуждения.

Перепанова Т.С. в своем докладе предложила экспертам обсудить особенности назначения локальных

эстрогенов при рецидивирующем цистите у женщин в постменопаузе согласно международным и российским клиническим рекомендациям.

Эксперт отметила, что имеется обширная доказательная база назначения локальных эстрогенов, в том числе и при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе.

Однако цели назначения локальных эстрогенов и уровень доказательности в международных и российских клинических рекомендациях имеют небольшие отличия. Так, российские эксперты рекомендуют локальные эстрогены при хроническом (рецидивирующем) цистите для профилактики рецидивов бактериального цистита, дизурии, уменьшения выраженности симптомов и улучшения качества жизни (УУР В, УДД 1) [4]. Клинические рекомендации EAU рекомендуют локальные эстрогены для профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, они помогают восстанавливать уробиом и наличие лактобацилл, восстанавливают иммунитет хозяина (уровень доказательности 1В, настоятельная рекомендация) [18]; Американское общество урологов (American Urological Association, AUA) рекомендует локальные эстрогены для снижения риска и предотвращения рецидивов инфекций мочевыводящих путей (уровень доказательности не указан) [19, 20]; Корейское общество урологов рекомендует локальные эстрогены при рецидивирующем цистите (степень убедительности рекомендаций А) [21]; Общество урологов стран Латинской Америки рекомендует локальные эстрогены для профилактики рецидивов инфекции мочевыводящих путей (уровень доказательности В) [22]. Все эти подходы стоит принять во внимание при определении цели назначения локальных эстрогенов.

В российских и международных клинических рекомендациях речь идет о назначении локальных эстрогенов без указания препаратов и дозировок. При этом авторы клинических рекомендаций ссылаются на результаты рандомизированного клинического исследования, где было показано значительное, статистически значимое снижение количества эпизодов инфекций мочевых путей в группе эстриола в дозе 0,5 мг по сравнению с плацебо (0,5 vs. 5,9 эпизодов на пациенто-год; $p < 0,001$) [23].

В результате дискуссии эксперты единогласно согласились с предложением считать дозу эстриола 0,5 мг стандартной для назначения пациентке в постменопаузе с ВВА с целью профилактики рецидивов хронического цистита.

Дискутабельным оказался вопрос, какой курс считать минимальным и какой курс считать оптимальным для назначения локального эстриола в стандартной дозе 0,5 мг с целью профилактики рецидивов цистита у женщин в постменопаузе.

Шесть экспертов из 10 согласились с предложением считать минимальным курсом назначение ло-

кального эстриола в дозе 0,5 мг на 1–3 мес (режим дозирования согласно инструкции по медицинскому применению).

Эксперты Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Ермакова Е.И., Сметник А.А. не согласились с предложенным минимальным курсом, предложив минимальным считать курс 3–6 мес (0,5 мг на 2–4 нед ежедневно, затем поддерживающая доза эстриола 0,5 мг 2 раза в неделю), далее на усмотрение врача, длительно.

Гаджиева З.К. добавила, что при определении длительности терапии локальным эстриолом необходимо основываться на патогенетическом подходе, так как урогенитальная атрофия может сопровождать недержание мочи и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. В таком случае лечение локальным эстриолом должно быть длительным, так как при отмене локальной гормональной терапии атрофические процессы и проблемы с инфекцией мочевыводящих путей и различными нарушениями мочеиспускания также могут возобновиться.

Основанием для шестимесячного курса терапии, по мнению экспертов, могут быть рекомендации, изложенные в Латиноамериканском консенсусе 2018 г., где локальные эстрогены рекомендуются в монотерапии или в комбинации с ОМ-89 (пероральный экстракт *лиофилизированный лизат Escherichia coli*) в течение 6 мес для профилактики рецидива мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе [22].

Обсуждая вопрос о максимальной длительности терапии локальным эстрогеном, эксперты акушеры-гинекологи отметили, что длительное применение локальных эстрогенов (**в течение 6–24 мес**) является безопасным для женщины в постменопаузе ввиду отсутствия влияния на эндометрий [10, 13].

Так, в клиническом исследовании, включавшем 80 женщин в постменопаузе, 48 (60 %) из которых получали долгосрочное лечение локальным эстриолом в дозе 0,5 мг/сут в течение 2 нед, затем 2 раза в неделю, **длительность наблюдения составила 10 лет** [24]. Все участницы исследования имели симптомы ВБА, недержания мочи или рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей; у 7 из 48 женщин применение эстриола сопровождалось пролиферативными изменениями эндометрия легкой степени (по данным морфологического исследования после биопсии эндометрия); 75 % женщин сообщили о снижении симптомов стрессового недержания мочи (согласно Bonney test).

В когортном исследовании Women's Health Initiative Observational Study (n = 45 663), где средний период наблюдения составил **7,2 года**, было показано, что за период наблюдения риски инсульта, инвазивного РМЖ, колоректального рака, рака эндометрия и тромбоза легочной артерии/тромбоза глубоких вен существенно не различались между теми, кто использовал вагинальный эстроген, и участниками, не принимавшими эстроген. Информация о конкретном типе

вагинального эстрогена (крем, кольцо или таблетка) или дозе в данном исследовании не собиралась [25].

Заключение Совета экспертов / Experts Council Conclusion

1. Локальная и системная МГТ, назначаемые с целью купирования проявлений ГУМС/ВБА у женщин в постменопаузе, имеют разные окна терапевтических возможностей, поэтому целесообразно их рассматривать отдельно.

2. Пересмотреть уровень достоверности доказательств и уровень убедительности рекомендаций для локальных эстрогенов после разделения их с системной МГТ.

3. Перевести локальные эстрогены в первую линию терапии проявлений ГУМС/ВБА.

4. Необходимо рассматривать трехуровневую классификацию доз локальных эстрогенов (ультранизкие, низкие, стандартные).

5. Считать дозу локального эстриола 0,5 мг стандартной для купирования проявлений ГУМС/ВБА.

6. Считать дозу локального эстриола 0,5 мг стандартной для восстановления слизистой оболочки влагалища и вульвы до и после оперативного вмешательства влагалищным доступом при ПТО на фоне ВБА.

7. Считать дозу эстриола 0,5 мг стандартной для купирования симптомов недержания мочи у женщин в постменопаузе; минимальный курс лечения составляет 3–6 мес, в дальнейшем – длительно, индивидуально. Режим дозирования – согласно инструкции по медицинскому применению.

8. Считать дозу эстриола 0,5 мг стандартной для назначения женщинам в постменопаузе с *симптомами гиперактивного мочевого пузыря (с или без ургентного недержания мочи) в комбинации с М-холинблокаторами или бета-3-адреномиметиком*.

9. Считать дозу эстриола 0,5 мг стандартной для назначения пациентке в постменопаузе с ГУМС/ВБА с целью профилактики рецидивов хронического цистита; минимальный курс лечения составляет 3–6 мес. Режим дозирования – согласно инструкции по медицинскому применению.

10. Рекомендовать локальный эстриол в стандартной дозе 0,5 мг перед началом применения урогинекологического pessaria и при лечении осложнений, связанных с сетчатыми имплантатами, при сочетании с ГУМС/ВБА; минимальный курс лечения составляет не менее 6 мес. Режим дозирования – согласно инструкции по медицинскому применению.

11. Рекомендовать совместное назначение системной МГТ и локального эстриола при ГУМС/ВБА в сочетании с вазомоторными симптомами умеренной и тяжелой степени тяжести, а также при ГУМС/ВБА в сочетании со снижением плотности костной ткани. В данном случае следует использовать минималь-

ную эффективную дозу системной МГТ и локальный эстриол в стандартной дозе 0,5 мг ежедневно в течение 2–4 нед, затем в поддерживающей дозе 0,5 мг 2 раза в неделю; минимальный курс лечения эстриолом составляет не менее 4 мес.

12. Не рекомендуется назначать локальный эстриол пациенткам с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями репродуктивной системы, пока не накоплено достаточно данных о безопасности у данной категории пациенток и не внесены соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению лекарственных препаратов.

13. Выделить отдельно раздел «Злокачественные новообразования и терапия локальными эстрогена-

ми» и предусмотреть в нём подразделы: рак молочной железы; рак яичников/эндометрия; рак шейки матки/влагалища/вульвы.

Таким образом, по результатам проведенного экспертного совета, учёные-исследователи пришли к единому консенсусу о ключевой роли локального эстриола для купирования симптомов не только ВВА, но и других проявлений ГУМС, таких как недержание мочи и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Эксперты пришли к единому решению, что локальный эстриол также необходим при консервативном (урогинекологические пессарии) и хирургическом лечении пролапса тазовых органов/недержания мочи на фоне ВВА.

Опубликовано при поддержке ООО «Аспен Хэлс» / The publication funded by Aspen Health

Литература:

- Hirschberg A.L., Bitzer J., Cano A. et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- Клинические рекомендации. Недержание мочи. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 36 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/71730_kr20N39p3R32mz.pdf. [Дата обращения: 10.10.2022].
- Клинические рекомендации. Цистит у женщин. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 28 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/101014_kr21N30mz.pdf. [Дата обращения: 10.10.2022].
- The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–92. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
- Griesser H., Skonietzki S., Fischer T. et al. Low dose estradiol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estradiol. *Maturitas*. 2012;71(4):360–8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.022>.
- Rueda C., Osorio A.M., Avellaneda A.C. et al. The efficacy and safety of estradiol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321–30. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>.
- Cardozo L.D., Bachmann G., McClish D. et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 Pt 2):722–7. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00175-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00175-6).
- Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>.
- Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 86 с. Режим доступа: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenshiny-kr-2021.pdf>. [Дата обращения: 10.10.2022].
- Palacios S., Castelo-Branco C., Cancelo M.J., Vázquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas*. 2005;50(2):98–104. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.04.007>.
- NICE Guidance – Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. *BJU Int*. 2019;123(5):777–803. <https://doi.org/10.1111/bju.14763>.
- Клинические рекомендации. Выпадение женских половых органов. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 49 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr647.pdf>. [Дата обращения: 10.10.2022].
- Беженарь В.Ф., Паластин П.М., Толибова Г.Х. Эрозии влагалища в отдаленные сроки после постановки синтетических имплантатов при гинекологических операциях. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(10):17–21.
- Паластин П.М. Пути профилактики эрозий стенки влагалища при коррекции генитального пролапса синтетическими имплантатами: Автореф. дис... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2019. 25 с.
- Овестин. Инструкция по медицинскому применению. РУ П N013327/02, РУ П N013327/01. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8c7b496-d52d-4db8-af7d-967a9313bd4f. [Дата обращения: 10.10.2022].
- Cody J.D., Jacobs M.L., Richardson K. et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10(10):CD001405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001405.pub3>.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. et al. EAU Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*, 2022. 78 p. Режим доступа: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>. [Дата обращения: 10.10.2022].
- Brusch J.L., Bavaro M.F., Tessier J.M. et al. Urinary Tract Infection (UTI) and Cystitis (Bladder Infection) in Females Guidelines. The American Urological Association (AUA). *Medscape*, 2020. Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/233101-guidelines>. [Дата обращения: 10.10.2022].
- Brusch J.L., Bronze M.S., Talavera F. Prevention of Urinary Tract Infection (UTI). *Medscape*, 2019. Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/2040239-overview>. [Дата обращения: 10.10.2022].
- Lee S.-J., Choe H.-S., Na Y.-G. et al. 2017 Guidelines of The Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation: recurrent urinary tract infection. *Urogenit Tract Infect*. 2017;12(1):7–14. <https://doi.org/10.14777/uti.2017.12.1.7>.
- Haddad J.M., Ubertazzi E., Cabrera O.S. et al. Latin American consensus on uncomplicated recurrent urinary tract infection-2018. *Int Urogynecol J*. 2020;31(1):35–44. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04079-5>.
- Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estradiol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J*

Med. 1993;329(11):753–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309093291102>.

24. Iosif C.S. Effects of protracted administration of estril on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 1992;251(3):115–20. <https://doi.org/doi:10.1007/bf02718372>.

References:

- Hirschberg A.L., Bitzer J., Cano A. et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- Clinical guidelines. Urinary incontinence. [Klinicheskie rekomendacii. Niderzhannie mochi]. Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. 36 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_ld/7/730_kr20N39p3R32mz.pdf. [Accessed: 10.10.2022].
- Clinical guidelines. Cystitis in women. [Klinicheskie rekomendacii. Cistit u zhenshchin]. Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 28 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_ld/10/1014_kr21N30mz.pdf. [Accessed: 10.10.2022].
- The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–92. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
- Griesser H., Skonietzki S., Fischer T. et al. Low dose estril pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estril. *Maturitas*. 2012;71(4):360–8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.022>.
- Rueda C., Osorio A.M., Avellaneda A.C. et al. The efficacy and safety of estril to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321–30. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>.
- Cardozo L.D., Bachmann G., McClish D. et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 Pt 2):722–7. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00175-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00175-6).
- Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>.
- Clinical guidelines. Menopause and climacteric in women. [Klinicheskie rekomendacii. Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchin]. Moscow: Health Ministry of Russian Federation, 2021. 86 p. (In Russ.). Available at: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-zhenshchin-kr-2021.pdf>. [Accessed: 10.10.2022].
- Palacios S., Castelo-Branco C., Cancelo M.J., Vázquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas*. 2005;50(2):98–104. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.04.007>.
- NICE Guidance – Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. *BJU Int*. 2019;123(5):777–803. <https://doi.org/10.1111/bju.14763>.
- Clinical guidelines. Prolapse of the female genital organs. [Klinicheskie rekomendacii. Vypadenie zhenskikh polovykh organov]. Moscow: Health Ministry of Russian Federation, 2021. 49 p. (In Russ.). Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr647.pdf>. [Accessed: 10.10.2022].
- Bezhenar V.F., Palastin P.M., Tolibova G.Kh. Vaginal erosions in the long term after the placement of synthetic implants in gynecological surgeries. [Erozii vlagalishcha v otdannyye sloki posle postanovki sinteticheskikh implantatov pri ginekologicheskikh operatsiyah]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2018;2(10):17–21. (In Russ.).
- Palastin P.M. Ways to prevent erosion of the vaginal wall during the correction of genital prolapse with synthetic implants. [Puti profilaktiki erozii stenki vlagalishcha pri korrektsii genital'nogo prolapsa sinteticheskimi implantantami: Avtoref. dis...kand. med. nauk]. *Sankt Peterburg*, 2019. 25 p. (In Russ.).
- Ovestin. Instruction for medical use. [Ovestin. Instruktsiya po medicinskomu primeneniyu. RU P N013327/02, RU P N013327/01]. (In Russ.). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8c7b496-d52d-4db8-af7d-967a9313bd4f. [Accessed: 10.10.2022].
- Cody J.D., Jacobs M.L., Richardson K. et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10(10):CD001405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001405.pub3>.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. et al. EAU Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*, 2022. 78 p. Available at: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>. [Accessed: 10.10.2022].
- Brusch J.L., Bavaro M.F., Tessier J.M. et al. Urinary Tract Infection (UTI) and Cystitis (Bladder Infection) in Females Guidelines. The American Urological Association (AUA). *Medscape*, 2020. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/233101-guidelines>. [Accessed: 10.10.2022].
- Brusch J.L., Bronze M.S., Talavera F. Prevention of Urinary Tract Infection (UTI). *Medscape*, 2019. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/2040239-overview>. [Accessed: 10.10.2022].
- Lee S.-J., Choe H.-S., Na Y.-G. et al. 2017 Guidelines of The Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation: recurrent urinary tract infection. *Urogenit Tract Infect*. 2017;12(1):7–14. <https://doi.org/10.14777/uti.2017.12.1.7>.
- Haddad J.M., Ubertazzi E., Cabrera O.S. et al. Latin American consensus on uncomplicated recurrent urinary tract infection-2018. *Int Urogynecol J*. 2020;31(1):35–44. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04079-5>.
- Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estril in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309093291102>.
- Iosif C.S. Effects of protracted administration of estril on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 1992;251(3):115–20. <https://doi.org/doi:10.1007/bf02718372>.
- Crandall C.J., Hovey K.M., Andrews C.A. et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11–20. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>.