

Менопауза или менооптимизм: современная концепция активного долголетия

У подавляющего большинства женщин период менопаузального перехода и ранняя постменопауза сопровождаются выраженным климактерическим синдромом. Рассмотрению аспектов менопаузы, возможностей своевременно назначенной менопаузальной гормональной терапии, направленной на купирование климактерических симптомов, повышение качества жизни и снижение риска развития болезней старения, был посвящен круглый стол, организованный в рамках XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя».



Профессор, д.м.н.
С.В. Юренева

Ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор Светлана Владимировна ЮРЕНЕВА сфокусировала свое выступление на объединенном анализе исследований эффективности и безопасности ультра- и низкодозовой комбинированной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (Фемостон® мини и Фемостон® конти) у женщин в постменопаузе, а также на результатах исследова-

МГТ и альтернативная терапия климактерического синдрома: как применить результаты клинических исследований в реальной клинической практике

ния Pineamin-HRT и их значимости в реальной клинической практике.

Как известно, у россиянок возраст наступления менопаузы составляет 49–51 год. Около 75% женщин в возрасте 45–55 лет предъявляют жалобы на приливы, причем в 28,5% случаев средней и тяжелой степени. Как правило, вазомоторные симптомы (приливы, потливость, озноб) чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в ранней постменопаузе. Безусловно, вазомоторные симптомы продолжительностью в среднем 7,4 года существенно снижают качество жизни женщин.

В пери- и постменопаузе вазомоторные симптомы ассоциируются с нарушением сна, раздражительностью, неспособностью концентрировать внимание, плохим самочувствием. Кроме того, вазомоторные симптомы являются ранними предвестниками риска сердечно-сосудистых событий,

остеопоротических переломов, снижения когнитивных функций. Сегодня МГТ считается наиболее эффективным и безальтернативным терапевтическим методом уменьшения выраженности вазомоторных симптомов и профилактики тяжелых хронических заболеваний^{1–4}.

МГТ назначается строго по показаниям. Основные из них – вазомоторные симптомы с изменением настроения/нарушением сна, профилактика остеопороза у женщин с повышенным риском остеопоротических переломов, генитоуринарный синдром, сексуальная дисфункция, преждевременная и ранняя менопауза, в том числе из-за двусторонней овариэктомии, низкое качество жизни, обусловленное климактерием, включая артралгию и мышечную боль⁵.

Среди абсолютных противопоказаний для назначения МГТ прежде всего выделяют рак молочной железы (РМЖ) и эндометрия, тяже-

¹ The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2017. Vol. 24. № 7. P. 728–753.

² Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A. et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study // Circulation. 2008. Vol. 118. № 12. P. 1234–1240.

³ Crandall C.J., Aragaki A., Cauley J.A. et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 2. P. 524–534.

⁴ Maki P.M. Verbal memory and menopause // Maturitas. 2015. Vol. 82. № 3. P. 288–290.

⁵ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М., 2016.

люю дисфункцию печени и порфирию, а также менингиому, которая является абсолютным противопоказанием для назначения гестагенов. При назначении МГТ помимо абсолютных противопоказаний следует учитывать и ряд относительных: миома матки/эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз и эмболию, семейную гипертриглицеридемию, желчнокаменную болезнь, эпилепсию.

Безопасность МГТ имеет не меньшее значение, чем ее эффективность, поэтому женщины в постменопаузе должны использовать минимально оптимальную дозу гормональных препаратов. Согласно отечественным клиническим рекомендациям (2016 г.), дозу препарата необходимо титровать до самой низкой эффективной дозы, поскольку низко- и ультранизкодозовые пероральные эстрогены так же эффективны, как стандартные дозы МГТ, но характеризуются более благоприятным профилем безопасности.

Профессор С.В. Юренива уточнила, что женщинам в переходном периоде и перименопаузе с аменореей от шести и более месяцев назначается циклический режим комбинированной терапии эстроген-гестагенными препаратами в низкодозовой и стандартной форме: эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 10 мг (Фемостон® 1) с возможным последующим переходом на эстрадиол 2 мг/дидрогестерон 10 мг (Фемостон® 2).

При длительности постменопаузы 12 месяцев и более терапию эстроген-гестагенными препаратами назначают в непрерывном

режиме без менструальноподобного кровотечения: эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг (Фемостон® конти) или эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг (Фемостон® мини). В случае гистерэктомии проводят монотерапию эстрогенами в непрерывном режиме⁶.

Эффективность и безопасность МГТ препаратами Фемостон® конти и Фемостон® мини изучали в ряде исследований. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании участвовали 313 женщин в постменопаузе с тяжелым климактерическим синдромом. Они были рандомизированы на три группы. Пациентки первой группы получали Фемостон® мини (эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг), пациентки второй – Фемостон® конти (эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг). В третьей группе назначали плацебо (три цикла) с последующим переходом на Фемостон® мини. Длительность терапии составила 52 недели⁷.

Согласно полученным данным, на фоне применения обоих эстроген-гестагенных препаратов значительно снизилось количество умеренных и тяжелых приливов. Прием препарата Фемостон® мини ассоциировался с высокой частотой аменореи и хорошим профилем переносимости: среднее количество дней с кровотечениями в группе Фемостона мини было в два раза меньше, чем в группе Фемостона конти.

В открытом многоцентровом исследовании оценивали безопасность непрерывной терапии препаратом Фемостон®

мини в отношении эндометрия у 446 женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом и интактной маткой. Длительность терапии составила 52 недели⁸. Результаты исследования продемонстрировали эффективность и хороший профиль безопасности ультранизкодозового препарата Фемостон® мини: общая частота аменореи составила 68%, у 14% пациенток имели место один-два случая кровяных выделений. Только у одной женщины отмечалась простая гиперплазия эндометрия.

Полученные данные позволили сделать вывод, что непрерывный прием препарата Фемостон® мини эффективно защищает эндометрий у женщин в постменопаузе с благоприятным показателем частоты аменореи.

В 2020 г. был опубликован объединенный анализ регистрационных исследований по оценке эффективности и безопасности препарата Фемостон® мини⁹. Оценка проводилась с учетом возраста пациенток (от 45 до 55 лет и от 55 лет и старше), длительности менопаузы (от > 12 месяцев до < 60 месяцев и от ≥ 60 месяцев), индекса массы тела (ИМТ) (< 25, от 25 до < 30, ≥ 30 кг/м²).

Объединенный анализ показал преимущество непрерывного приема препарата Фемостон® мини: зафиксирована статистически значимая разница в эффективности снижения приливов по сравнению с плацебо во всех исследуемых подгруппах. Наилучший ответ на ультранизкодозовую терапию препаратом Фемостон® мини продемонстрировали жен-

⁶ Sturdee D.W., Pines A., International Menopause Society Writing Group, Archer D.F. et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // Climacteric. 2011. Vol. 14. № 3. P. 302–320.

⁷ Stevenson J.C., Durand G., Kahler E., Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study // Maturitas. 2010. Vol. 67. № 3. P. 227–232.

⁸ Bergeron C., Nogales F.F., Rechberger T. et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate // Maturitas. 2010. Vol. 66. № 2. P. 201–205.

⁹ Tsiligiannis S., Wick-Urban B.C., van der Stam J., Stevenson J.C. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms // Maturitas. 2020. Vol. 139. P. 20–26.

щины старше 55 лет с длительно-стью постменопаузы более пяти лет с нормальной и избыточной массой тела.

Согласно метаанализу общей выборки для оценки безопасности, терапия ультранизкими дозами эстрадиола/дидрогестерона хорошо переносилась во всех подгруппах, не выявлено ни одного случая РМЖ по данным маммографии, зарегистрирован один случай простой гиперплазии эндометрия. Минимальное число дней с кровотечениями отмечалось у женщин с продолжительностью менопаузы более пяти лет.

Таким образом, результаты мета-анализов подтвердили эффективность и благоприятный профиль безопасности ультранизкодозовой терапии препаратом Фемостон® мини в разных терапевтических группах.

Сотрудники отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова провели исследование, результаты которого, по мнению докладчика, могут помочь практическим врачам при ведении пациенток с климактерическим синдромом. В открытом проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании комбинированной терапии, включавшей комплекс низкомолекулярных полипептидных фракций (PPG-пептиды) и низкодозовый эстроген-гестагенный препарат Фемостон® конти, участвовали 35 пациенток возрасте 45–59 лет с ИМТ $\leq 30,0$ кг/м², естественной менопаузой не менее 12 месяцев¹⁰. У всех пациенток имела место менопауза с тяжелыми проявлениями климактерического синдрома (> 20 баллов по шкале Грина). Пациентки были рандомизированы на две группы. В первой группе назначали монотерапию препаратом Фемостон® конти (эстра-

диол 1 мг/дидрогестерон 5 мг), во второй – терапию препаратом Фемостон® конти в комбинации с PPG-пептидами 10 мг. Длительность лечения составила 12 недель.

Оценка степени тяжести климактерического синдрома по шкале Грина к концу лечения продемонстрировала достоверное снижение тяжести климактерического синдрома в обеих группах, но более выраженное в группе комбинированной терапии (-75 и -67% соответственно). Оценка по шкале MRS, которая используется при head-to-head-исследовании, показала более значимое различие между группами в уменьшении выраженности климактерического синдрома – в группе комбинированной терапии – на 73%, в группе монотерапии – на 59% (p = 0,038).

К 12-й неделе лечения в обеих группах зафиксировано достоверное снижение тяжести приливов (п. 19, 20 по шкале Грина) и нарушений сна (п. 3 по шкале Грина). На фоне комбинированной терапии у большинства пациенток снижалась выраженность климактерических симптомов.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что на фоне низкодозовой комбинированной МГТ + PPG можно достичь более значимого клинического эффекта без повышения дозы МГТ.

Резюмируя сказанное, профессор С.В. Юренева перечислила основные результаты объединенных исследований ультра- и низкодозовой эстроген-гестагенной МГТ у женщин в постменопаузе, которые следует учитывать в клинической практике:

- женщины старше 55 лет с длительно-стью менопаузы более пяти лет демонстрируют лучший ответ на ультранизкодозовую МГТ эстрадиолом 0,5 мг/дидрогестероном 2,5 мг;

- ультранизкодозовая МГТ (эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг) эффективна у женщин с нормальной и избыточной массой тела;

- непрерывный прием эстрадиола 0,5 мг/дидрогестерона 2,5 мг защищает эндометрий у женщин в постменопаузе с благоприятной частотой аменореи;

- минимальное число дней с кровотечениями наблюдается при длительности постменопаузы более пяти лет;

- использование низкодозовой комбинированной терапии «эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг + PPG-пептиды» позволяет достичь более значимого клинического эффекта без повышения дозы МГТ.

Возможности использования результатов исследования PPG-HRT в клинической практике профессор С.В. Юренева проиллюстрировала на примерах.

Клиническая ситуация 1. МГТ начинается с использования ультранизкодозового препарата Фемостон® мини. Если через два-три месяца симптомы уменьшились, но не исчезли, без повышения дозы эстрадиола терапию можно дополнить курсом PPG-пептидов для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Клиническая ситуация 2. МГТ начинается с применения низкодозового препарата Фемостон® конти. Если через два-три месяца симптомы уменьшились, но не исчезли, можно, не прекращая МГТ и не меняя дозу эстрадиола, провести дополнительное лечение PPG-пептидами для достижения терапевтической цели.

«Надеюсь, что это поможет нам быть более гибкими в лечении пациенток с климактерическим синдромом и использовать минимальные дозы гормонального препарата с высокой эффективностью и максимальной безопасностью», – резюмировала профессор С.В. Юренева.

¹⁰ Юренева С.В., Иванец Т.Ю., Ермакова Е.И., Аверкова В.Г. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат Пинеамин, у женщин в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20. № 2. С. 86–94.

Здоровье и качество жизни в постменопаузе

Как отметила Наталия Михайловна ПОДЗОЛКОВА, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, прогрессивное увеличение ожидаемой продолжительности жизни женщин (в России она составляет около 77,8 года) делает крайне актуальной проблему сохранения их здоровья и обеспечения высокого качества жизни.

По оценкам, российских женщин в возрасте 50–60 лет часто беспокоят стоматологические проблемы, заболевания дыхательных путей, менопаузальные симптомы, болезни сердечно-сосудистой системы, остеоартриты, снижение либидо. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти женщин в мире.

Установлено, что с возрастом существенно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых событий: почти у 72% российских женщин в возрасте 55–64 лет он высокий или очень высокий¹¹. Россия возглавляет первые десять стран с самым высоким уровнем смертности от заболеваний сердца, инсульта, высокого артериального давления на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин в возрасте 35–74 лет^{12, 13}. Согласно данным ВОЗ, вклад в преждевременную смертность в России вносят

такие факторы, как артериальное давление, гиперхолестеринемия, курение, недостаток в пищевом рационе фруктов и овощей, избыточная масса тела, алкоголь и гиподинамия.

В исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации)¹⁴, опубликованном в 2014 г., продемонстрирована линейная зависимость между возрастом женщины и избыточной массой тела. Если в возрасте 25–34 лет только 12,4% женщин имеют ИМТ $\geq 30,0$ кг/м², то в возрасте 55–64 лет их доля достигает 46,9%. Причем в нашей стране распространенность ожирения среди женщин значительно выше, чем среди мужчин.

Препятствует ли МГТ развитию ожирения? В 2019 г. был проведен метаанализ по оценке изменения массы тела у женщин после менопаузы, включавший 11 исследований с участием 2472 женщин, находившихся в перименопаузе, а затем и в постменопаузе¹⁵. У женщин, применявших МГТ, отмечалось значительное снижение накопления абдоминального жира (-3,65%; 95%-ный доверительный интервал -5,91--1,38; $p = 0,0016$). Исследователи пришли к выводу, что МГТ потенциально может иметь значение в профилактике абдоминального типа ожирения у женщин в постменопаузе.

Наследственная предрасположенность, избыточный вес или ожирение, возраст, малоподвиж-



Профессор, д.м.н.
Н.М. Подзолкова

ный образ жизни, преобладание в питании рафинированных углеводов и жиров, урбанизация рассматриваются как генетические и эпигенетические факторы риска развития нарушений углеводного обмена. Данные эпидемиологических исследований показывают, что распространенность гипергликемии (уровень глюкозы > 7 ммоль/л) достигает более высоких показателей у женщин в возрасте 55–64 лет, когда уже имеет место клиническая манифестация сахарного диабета (СД) 2-го типа¹⁴.

Инсулинорезистентность служит таким же значимым предиктором сердечно-сосудистого риска, как и курение¹⁵. Инсулинорезистентность лежит в основе патофизиологических аспектов тромбообразования и атеросклеротических изменений у больных с нарушением углеводного обмена¹⁶.

Проведенные рандомизированные исследования демонстрируют эффективность МГТ в снижении уровня глюкозы и профилак-

¹¹ Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т. 15. № 4. С. 29–37.

¹² Данные Росстата за 2014 г. // www.gks.ru.

¹³ Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2015. Vol. 131. № 4. P. e29–322.

¹⁴ Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 6. С. 4–11.

¹⁵ Ambikairajah A., Walsh E., Tabatabaei-Jafari H., Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 221. № 5. P. 393–409.e50.

¹⁶ Feinglos M.N., Bethel M.A. Type 2 diabetes mellitus. An evidence-based approach to practical management. Springer, 2008.

ке риска развития СД 2-го типа. Метаанализ 107 исследований показал, что у женщин без диабета МГТ снижает риск заболевания диабетом на 30%, а у женщин с диабетом – уровень глюкозы натощак на 15%¹⁷.

В ряде масштабных долгосрочных исследований (HERS, WHI, NHS) отмечалось уменьшение риска развития диабета у женщин, получавших МГТ¹⁸.

В обновленных рекомендациях по менопаузе и сахарному диабету (2018 г.) указано, что МГТ положительно влияет на гликемический профиль у женщин как без диабета, так и с СД 2-го типа. Своевременно начатая МГТ способна отсрочить развитие сахарного диабета. Из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД 2-го типа предпочтительны прогестерон и дидрогестерон¹⁹. Особое значение в увеличении риска ССЗ имеет повышенный уровень общего холестерина, ко-

торый, по данным исследования ЭССЕ-РФ, наблюдается у 74,5% женщин в возрасте 55–64 лет¹⁴. Как известно, эстрогены позитивно влияют на липидный профиль. Они снижают концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеина, который признан независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, и повышают концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Безусловно, гестаген в составе МГТ не должен нивелировать положительные эффекты пероральной эстрогенной терапии, поэтому необходимо выбирать высокоселективный гестаген с учетом профиля безопасности. Таким гестагеном является дидрогестерон.

W. Hänggi и соавт. оценивали влияние МГТ на концентрацию липопротеина и индекс атерогенности. Показано, что пероральная МГТ дидрогестероном снижает концентрацию липопротеина на 30%, а индекс атерогенности – на 20%²⁰.

Не случайно в новых рекомендациях по менопаузе и дислипидемии (2020 г.) предпочтение отдается метаболически нейтральным гестагенам – дидрогестерону или прогестерону²¹.

Адекватное назначение МГТ в ранней постменопаузе и выбор оптимального режима дозирования в каждом конкретном случае не только позитивно влияют на показатели липидного обмена, но и снижают риск развития ССЗ. Профессор Н.М. Подзолкова завершила выступление фразой из статьи D.B. Ehrental и J.M. Catov²²: «Для большинства женщин в возрасте 18–64 года посещение гинеколога является первым и единственным шагом на пути установления контакта с врачами. Как ни парадоксально, на плечи врачей именно этой специальности ложится основная ответственность по раннему выявлению сердечно-сосудистых факторов риска и собственно сердечно-сосудистых заболеваний».

Международный подход к назначению и дальнейшему управлению менопаузальной гормональной терапией

Серж РОЗЕНБЕРГ (Serge ROSENBERG), профессор, заведующий отделением акушерства и гинекологии клиники Сан-Пьер, глава клиники менопаузы и остеопороза в Свободном университете Брюсселя, экс-президент Европейского об-

щества по менопаузе и андропаузе (EMAS), член Бельгийской ассоциации по менопаузе, акцентировал внимание специалистов на основных принципах назначения МГТ и целесообразности раннего начала менопаузальной гормонотерапии.

Более трети жизни современной женщины проходит в условиях дефицита половых гормонов. Ассоциированные с климаксом расстройства способствуют развитию ряда патологических состояний, прежде всего ССЗ, рака, остеопороза.

По оценкам, свыше 50% женщин в постменопаузе имеют легкие (24,6%), умеренные (17,6%) или тяжелые (8,1%) вазомоторные симптомы²³. Большинство женщин

¹⁷ Salpeter S.R., Walsh J.M.E., Ormiston T.M. et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women // *Diabetes Obes. Metab.* 2006. Vol. 8. № 5. P. 538–554.

¹⁸ Mauvais-Jarvis F., Manson J.A.E., Stevenson J.C., Fonseca V.A. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications // *Endocr. Rev.* 2017. Vol. 38. № 3. P. 173–188.

¹⁹ Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide // *Maturitas.* 2018. Vol. 117. P. 6–10.

²⁰ Hänggi W., Lippuner K., Riesen W. et al. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997. Vol. 104. № 6. P. 708–717.

²¹ Anagnostis P., Bitzer J., Cano A. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide // *Maturitas.* 2020. Vol. 135. P. 82–88.

²² Ehrental D.B., Catov J.M. Importance of engaging obstetrician/gynecologists in cardiovascular disease prevention // *Curr. Opin. Cardiol.* 2013. Vol. 28. № 5. P. 547–553.

²³ Dibonaventura M.D., Chandran A., Hsu M.-A., Bushmakina A. Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom // *Int. J. Womens Health.* 2013. Vol. 5. P. 261–269.

с умеренными и тяжелыми вазомоторными симптомами являются кандидатами на назначение МГТ, однако лишь 25% женщин обращаются за медицинской помощью. Считается, что МГТ безопасна для здоровых женщин с симптомами, у которых постменопауза длится менее десяти лет, и для женщин моложе 60 лет, не имеющих противопоказаний к назначению МГТ.

Показаниями к назначению МГТ также являются лабильность настроения/депрессия, боль в суставах, вульвовагинальная атрофия (менопаузальный генитоуринарный синдром), профилактика и лечение остеопороза. Профессор С. Розенберг констатировал, что сегодня все большее распространение получают принципы оказания клинической помощи женщинам в постменопаузе, сформулированные еще в 1990-е гг.

Эстрогенный компонент в составе МГТ предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой. В исследовании WHI (Women's Health Initiative) на фоне применения МГТ отмечалось снижение числа переломов²⁴. На основании данных об эффективности и безопасности МГТ ведущие европейские эксперты в области остеопороза признали МГТ методом профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе моложе 60 лет²⁵.

Существует гипотеза «окна возможностей» – все зависит от возраста женщины и стадии репродуктивного старения. Своевременно начатая МГТ (во время менопаузального перехода или ранней менопаузы, когда у женщины еще здоровые артерии) способна предотвратить

развитие атеросклероза. Подтверждение тому – результаты исследования I. Lambrinouadaki и соавт.²⁶, в котором установлена обратная зависимость между концентрацией антимюллерова гормона и субклиническим атеросклерозом и уровнем общего холестерина у женщин.

Углубленный анализ данных WHI показал, что у женщин в возрасте до 60 лет в ранней постменопаузе на фоне комбинированной МГТ и терапии эстрогенами снижаются смертность от любой причины (- 5,0 и -5,5 случая на 1000 пациенток за более чем пятилетний период применения МГТ), риск сахарного диабета (- 5,5 и -13,0 случая), а также всех видов рака (-0,5 и -4,0 случая)²⁴. По мнению профессора С. Розенберга, в условиях клинической практики для оценки факторов риска у женщины в постменопаузе можно использовать интернет-калькулятор, в который следует ввести необходимые данные о пациентке. Докладчик проиллюстрировал сказанное на примерах оценки десятилетнего риска возникновения ССЗ у взрослых с помощью калькулятора (по данным Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА) за 2013 г.).

Пример 1. Женщина европеоидной расы, 53 года, общий уровень холестерина – 200 мг/дл, холестерина ЛПВП – 55 мг/дл, систолическое артериальное давление – 130 мм рт. ст., не курит, диабета нет. Результат: очень низкий десятилетний риск развития ССЗ. Назначение МГТ для такой пациентки безопасно и эффективно.

Пример 2. Женщина европеоидной расы, 63 года, высокий уровень общего холестерина – 320 мг/дл, низкий уровень холестерина ЛПВП – 25 мг/дл, систолическое артериальное давление – 160 мм рт. ст., курит, страдает диабетом. Результат: женщина имеет высокий десятилетний риск развития ССЗ (один шанс из двух). Безусловно, такой пациентке не стоит назначать гормонотерапию.

Как известно, МГТ может увеличивать риск венозной тромбоэмболии. В исследовании WHI на фоне применения комбинированной МГТ абсолютный риск составил 5,5 случая на 1000 пациенток за более чем пятилетний период применения МГТ, а на фоне терапии эстрогеном – 2,5 случая на 1000 пациенток за аналогичный период²⁴. Поэтому, по словам докладчика, наличие в семейном анамнезе венозной тромбоэмболии считается противопоказанием к назначению МГТ.

Предполагается, что любое увеличение риска развития РМЖ на фоне МГТ незначительно. Исследование WHI показало некоторое увеличение риска РМЖ при использовании комбинированной МГТ – три случая на 1000 женщин за более чем пятилетний период применения МГТ. У женщин, которые свыше пяти лет получали только эстрогены, наблюдалось снижение риска: -2,5 случая на 1000 пациенток²⁴.

Проанализировав полученные результаты, ученые заинтересовались ролью прогестерона и его влиянием на РМЖ. Новые данные показали, что профиль риска таких прогестеронов, как прогестерон и дидрогестерон,

²⁴ Manson J.A.E., Kaunitz A.M. Menopause management – getting clinical care back on track // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. P. 803–806.

²⁵ Rozenberg S., Al-Daghri N., Aubertin-Leheudre M. et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? // Osteoporosis Int. 2020.

²⁶ Lambrinouadaki I., Stergiotis S., Chatzivasileiou P. et al. Anti-müllerian hormone concentrations are inversely associated with subclinical atherosclerosis in premenopausal women // Angiology. 2020. Vol. 71. № 6. P. 552–558.

может существенно отличаться от профиля риска синтетических прогестагенов. В связи с этим комбинация эстрадиола и дидрогестерона была признана наиболее безопасной.

Перед назначением МГТ пациенток необходимо ознакомить с ожидаемыми преимуществами и рисками. Если пятилетний риск РМЖ (по данным NCI (Национальный институт онкологии) и исследования IBIS) низкий – менее 1,67%, МГТ можно назначать. О промежуточном пятилетнем риске (1,67–5%) пациентка должна быть проинформирована перед назначением МГТ. При высоком пятилетнем риске РМЖ (> 5%) назначать МГТ не рекомендуется²⁷.

В переходном периоде менопаузы или ранней постменопаузе (перименопаузе) МГТ целесообразно начинать с циклического или последовательного комбинированного режима. Он подразумевает ежедневный непрерывный прием 1 или 2 мг эстрадиола в комбинации с циклическим приемом прогестерона или дидрогестерона перорально в течение последних 12–14 дней каждого календарного месяца.

Большинство женщин со временем хотят перейти на непрерывный комбинированный режим, чтобы избежать менструального кровотечения. Непрерывная эстроген-гестагенная МГТ вызывает аменорею, а применение одной таблетки, содержащей эстрадиол 0,5 или 1 мг, в комбинации с дидрогестероном 5 мг один раз в сутки повышает приверженность терапии.

После начала непрерывной комбинированной МГТ в течение первых шести месяцев может наблюдаться вагинальное кровотечение, что вполне допустимо. В случае более продолительно-

го периода кровотечений должны быть проведены ультразвуковое исследование и биопсия эндометрия, чтобы исключить патологический процесс.

Женщинам с хирургической менопаузой после гистерэктомии в отсутствие эндометриоза показана монотерапия эстрогеном. Тем, у кого менопауза наступает после двусторонней овариэктомии, в первые два-три года после операции может потребоваться более высокая доза эстрогена. Таким пациенткам назначают гормонотерапию эстрадиолом 2 мг/сут. Назначать пероральные контрацептивы вместо МГТ не следует, поскольку на фоне их приема частота развития инфаркта миокарда и тромботического инсульта возрастает в два раза²⁸.

Рекомендуемая продолжительность использования МГТ – в течение пяти лет и до достижения женщиной 60-летнего возраста. Однако у многих женщин вазомоторные симптомы могут продолжаться на протяжении 10–20 лет. В этом случае необходимо обсудить с пациенткой возможность применения негормональных вариантов. Кроме того, можно увеличить период использования гормональной терапии. Эксперты ведущих зарубежных сообществ солидарны в том, что применение МГТ строго индивидуально и не подлежит отмене исключительно из-за возраста пациентки при условии, что польза превышает риск. Рекомендуются наиболее безопасные прогестагены, такие как дидрогестерон или прогестерон, в самых низких дозах.

Как показывает клинический опыт, в случае резкой отмены МГТ вазомоторные симптомы могут вернуться. Во избежание этого не следует отменять препа-

рат, достаточно постепенно снижать его дозу.

Завершая выступление, профессор С. Розенберг констатировал, что менопауза – это возможность компенсировать факторы риска. Для большинства женщин с вазомоторными симптомами в постменопаузе польза от лечения превышает риск. Начинать МГТ следует с циклического (последовательного комбинированного) режима сразу после наступления менопаузы. Впоследствии целесообразно перейти на непрерывный прием комбинированной эстроген-гестагенной терапии с использованием наиболее безопасного прогестагена.

Заключение

Развернувшаяся после выступления экспертов дискуссия продемонстрировала высокую заинтересованность участников круглого стола в затронутых проблемах. Подводя итог, эксперты отметили, что ведение женщин в такой сложный период жизни, как климактерий, должно быть направлено не только на поддержание качества их жизни, но и на создание основы активного долголетия. Наряду с общеизвестными принципами здорового образа жизни использование адекватной МГТ с учетом индивидуальных характеристик женщины поможет сохранить качество жизни и сегодня, и в отдаленной перспективе.

Линейка препаратов Фемостон® расширяет возможности врача при выборе наиболее подходящей тактики лечения при умеренных/тяжелых приливах и позволяет разработать программу лечения в постменопаузе. ◉

²⁷ Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A. et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 11. P. 3975–4011.

²⁸ Freaney P.M., Khan S.S., Lloyd-Jones D.M., Stone N. The role of sex-specific risk factors in the risk assessment of atherosclerotic cardiovascular disease for primary prevention in women // J. Curr. Atheroscler. Rep. 202. Vol. 22. Article number 46.