

# Гормональная терапия в переходном периоде жизни женщины

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Гормональная терапия в переходном периоде жизни женщины // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 22. С. 14–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-22-14-22

*В период менопаузального перехода перестройка гормонального гомеостаза вызывает ряд изменений в женском организме, которые негативно отражаются на качестве жизни и могут привести к формированию хронических заболеваний. Сохранение здоровья женщин и предотвращение возможных негативных последствий гормонального дисбаланса входят в число важнейших задач, стоящих перед гинекологом в это время. Главным ресурсом для выполнения данных задач является гормональная терапия, назначаемая в соответствии с показаниями в трех вариантах. Гормональная контрацепция (комбинированная и чисто гестагенная) позволяет осуществить предохранение от беременности с одновременной регуляцией менструального цикла и профилактикой ряда онкологических заболеваний. Прогестагены в циклическом режиме незаменимы для контроля маточных кровотечений, регуляции менструального цикла и профилактики гиперплазии эндометрия. Менопаузальная гормональная терапия направлена на купирование симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, и профилактику некоторых хронических заболеваний. Динамические изменения гормонального гомеостаза в переходном периоде требуют не только осмысленного назначения того или иного вида терапии, но также умения осуществить переход между ними, не нарушая качество жизни женщин.*

**Ключевые слова:** старший репродуктивный возраст, менопаузальный переход, менопауза, гормональная контрацепция, прогестагены, менопаузальная гормональная терапия

## Введение

Естественный переход к инфертильному статусу репродуктивной системы у женщин часто сопряжен с ухудшением качества жизни и началом формирования

хронических заболеваний, способных сократить продолжительность жизни [1–4]. Репродуктивное старение – неотъемлемая часть общего старения организма – у женщин манифестирует

ярче и нагляднее других проявлений этого процесса, одновременно отражая проблемы со здоровьем в целом. Концепция здорового старения, которая подразумевает дожитие до старости с отсрочкой развития сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, остеопороза и деменции, а также сохранение повседневной и социальной активности [5], неосуществима без здорового репродуктивного старения. Одним из главных ресурсов, который обеспечивает охрану здоровья женщин, вступающих в переходный период жизни, является гормональная терапия.

Три принципиально разные задачи стоят перед практикующим гинекологом в рамках наблюдения женщин зрелого возраста: предохранение от нежелательной беременности, контроль нарушенного менструального цикла и улучшение качества жизни, которое снижается в результате возникновения менопаузальных вазомоторных и психосоматических симптомов. Три разные группы лекарственных средств позволяют решить эти задачи и получить дополнительные преимущества по долговременному сохранению здоровья: гормональные контрацептивы, прогестагены, препараты для менопау-



зальной гормональной терапии (МГТ).

### **Гормональная контрацепция и предохранение от нежелательной беременности**

Гормональная контрацепция (комбинированная и чисто гестагенная) широко используется в гинекологической практике, и потребность в ее назначении с целью предохранения от беременности сохраняется вплоть до наступления менопаузы [6]. В основе гормональных противозачаточных средств лежат прогестины – производные нор-тестостерона, 17-гидроксипрогестерона или спиронолактона [7]. Они применяются как монопрепараты или в комбинации с эстрогенами (этинилэстрадиолом, эстрадиолом и др.), главное предназначение которых состоит в нивелировании побочных эффектов гестагенов.

Гормональные противозачаточные средства обладают множеством положительных непротивозачаточных свойств [8]. Снижение риска развития рака яичников прямо зависит от длительности приема комбинированной оральной контрацепции, и данный эффект сохраняется до 20 лет после прекращения использования метода [9]. То же справедливо и для сокращения риска рака эндометрия, которое коррелирует с продолжительностью применения комбинированных оральных контрацептивов и наблюдается в течение более 20 лет после их отмены [10]. Комбинированные оральные контрацептивы также уменьшают риск колоректального рака [10] и, не влияя существенно на риски других злокачественных новообразований [11], в целом снижают онкологический риск [12]. Кроме того, есть данные о доказанных терапевтических или профилактических эффектах комбинированной гормональной контрацепции (КГК) в отношении ряда гинекологических и экстрагенитальных заболеваний и состояний [13–15]. Но даже при наличии в инструкции по применению противоза-

чаточного препарата дополнительных показаний гормональная контрацепция остается в первую очередь методом предохранения от беременности. Игнорировать это обстоятельство, рекомендуя контрацептив пациентке, не живущей половой жизнью, или абсолютно не способной к зачатию, или желающей забеременеть, можно только в тех случаях, когда альтернативного способа разрешения клинически значимой проблемы нет. Однако именно в период менопаузального перехода на фоне снижения сексуальной активности и способности к зачатию часто появляются жалобы на нарушения менструального цикла, требующие назначения терапии, а не контрацепции.

### **Прогестагены и контроль менструального цикла**

Период менопаузального перехода манифестирует вариабельностью менструального цикла, выходящей за пределы семи – девяти дней [16]. Интересным эндокринным событием этой начальной фазы становится увеличение секреции эстрогенов в лютеиновой фазе цикла, наблюдаемое у 20–37% женщин [17]. Данную аномалию можно объяснить повышением уровня фолликулостимулирующего гормона в результате уменьшения секреции ингибина В. Под влиянием фолликулостимулирующего гормона ускоряется фолликулогенез и возникают вторая (сразу после овуляции) и третья (к концу лютеиновой фазы) волны рекрутизации незрелых фолликулов, неспособных к полноценной овуляции, но секретирующих эстрадиол. Высокие уровни эстрадиола после овуляции чрезмерно снижают амплитуду пульсовой секреции лютеинизирующего гормона, приводя к дисфункции желтого тела, связанной с недостаточной выработкой прогестерона [17]. С клинической точки зрения избыток эстрогенов представляет собой фактор риска аномальных маточных кровотечений и гиперплазии эндометрия уже на этом этапе овуляторной

дисфункции, а последующая ан-овуляция только усугубляет проблему.

Главный способ коррекции менструальных нарушений в раннюю фазу менопаузального перехода – применение препаратов, восстанавливающих утраченный гормональный баланс, а именно прогестагенов. Они назначаются в таких дозах и режиме, чтобы не подавлять овуляцию и секрецию эндогенного прогестерона, но эффективно контролировать эндометрий. Среди них оптимальный фармакологический профиль демонстрирует дидрогестерон – ретропрогестерон, стереоизомер природного прогестерона. От синтетических прогестинов дидрогестерон отличается такое важное свойство, как отсутствие существенного влияния на жировой и углеводный обмен. Это особенно актуально в периоде менопаузального перехода, когда закономерная возрастная прибавка в весе [18] может привести к накоплению висцерального жира и развитию метаболического синдрома, а эстрогенный дефицит – повысить риск возникновения сахарного диабета второго типа [19].

Аномальные маточные кровотечения, обусловленные яичниковой или эндометриальной дисфункцией, считаются основным показанием к назначению прогестагенов в периоде менопаузального перехода. Их частота с возрастом повышается [20], и вместе с ней растет заболеваемость доброкачественной гиперплазией эндометрия, которую тоже признают показанием для использования прогестагенов [21]. Учитывая неизбежность увеличения риска возникновения данных нарушений, спектр применения прогестагенов в периоде менопаузального перехода можно расширить. Представляется целесообразным рекомендовать их женщинам, обратившимся с жалобами на нарушение ритма (задержки) менструаций и факторами риска развития аномальных маточных кровотечений [22] и/или гиперплазии/рака эндометрия [23].

### Менопаузальная гормональная терапия и коррекция климактерических расстройств

Поздняя фаза менопаузального перехода начинается с удлинения задержек менструаций до 60 дней и появления эпизодов аменореи, характеризуется увеличением частоты ановуляторных циклов. Продолжительность данного этапа репродуктивного старения обычно составляет один – три года перед менопаузой [16]. Бытует мнение, что секреция эстрадиола в это время устойчиво снижается, а уровень фолликулостимулирующего гормона повышается. Однако мониторинг гормональных показателей демонстрирует их значительную вариабельность и возможность периодического возвращения в пременопаузальный диапазон. Учитывая столь существенные колебания секреции фолликулостимулирующего гормона, использовать определение его концентрации в крови для уточнения статуса репродуктивной системы не рекомендуется. Как и ранняя фаза менопаузального перехода, поздняя фаза устанавливается клинически по появлению межменструальных промежутков, длительность которых превышает 60 дней.

Безусловно, клинические критерии вступления в менопаузальный переход справедливы только при исходно регулярном ритме менструаций и неприменении гормональных лекарственных средств, моделирующих менструальный ритм [16]. При невозможности клинического установления статуса репродуктивной системы следует пользоваться среднестатистическими популяционными характеристиками, согласно которым большинство женщин вступают в перименопаузу после 45 лет. Начиная с этого возраста жалобы на приливы жара и другие вазомоторные и психосоматические симптомы сигнализируют о наступлении поздней фазы менопаузального перехода, ассоциированной с эстрогенным дефицитом, и требуют проведения МГТ [24]. Может возникнуть

резонное возражение: согласно инструкции по применению препаратов МГТ, их рекомендуется назначать женщинам в период менопаузального перехода при длительности задержки менструации более шести месяцев. Почему инструкции и клинические рекомендации международных и экспертных сообществ противоречат друг другу?

История МГТ, к сожалению, богата негативными событиями [25, 26]. Если рассматривать каждое из них в отдельности, становится понятно, что причиной нежелательных исходов всякий раз становилось экспериментальное назначение МГТ или в намеренных попытках расширить область применения данной группы препаратов, или из лучших побуждений (желания обеспечить пациентке оптимальное качество будущей жизни, молодость и красоту). Ограничение подобных порывов было абсолютно необходимым, что и послужило поводом для напоминания врачам о целесообразности назначения МГТ не раньше поздней фазы менопаузального перехода, которая чаще всего характеризуется длительными задержками менструаций. Однако «чаще всего» не означает «всегда». Приливы жара могут появиться при задержках менструации меньшей продолжительности и даже на фоне регулярных менструальных циклов [27]. Справедливости ради отметим, что феномен вазомоторных симптомов при регулярном цикле встречается редко, и это демонстрирует самостоятельную значимость нарушений менструального цикла как стрессового фактора в патогенезе расстройств, приводящих к развитию климактерического синдрома. Тем не менее любые варианты течения менопаузального перехода могут сопровождаться приливами жара, другими вазомоторными и психосоматическими расстройствами. К женщинам, применяющим гормональную контрацепцию или прогестагенную терапию и имеющим регулярные кровотечения отмены, критерий шести-

месячной задержки менструации неприменим. Но и эти женщины могут обратиться к врачу с жалобами на ухудшение самочувствия, связанное с угасанием эндогенной продукции эстрогенов.

Таким образом, главной отправной точкой в решении вопроса о проведении МГТ становятся вазомоторные и психосоматические симптомы, обусловленные эстрогенным дефицитом, не только отрицательно влияющие на качество жизни, но и отражающие отсроченные проблемы со здоровьем [28, 29]. Выжидание шести месяцев аменореи для инициации МГТ целесообразно тогда, когда жалобы женщины незначительны, не нарушают качество жизни и, соответственно, ставят под сомнение саму необходимость лечения.

Согласившись с общепринятым в медицине тезисом, что назначение терапии определяется диагнозом, приходится задаться вопросом, как не ошибиться в установлении диагноза «климактерический синдром», называемого также менопаузальным синдромом, патологическим климаксом или описываемым в терминах симптомокомплекса, тесно ассоциированного с эстрогенным дефицитом. К основным симптомам климактерического синдрома относятся приливы жара или озноба, что имеет патофизиологическое обоснование. Приливы жара приурочены к импульсам лютеинизирующего гормона [30], которые в свою очередь регулируются гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ). Следовательно, возникновение приливов тесно связано с гипоталамической нейрональной регуляцией. Среди разнообразия систем нейронального контроля секреции ГнРГ в контексте менопаузальных нарушений заслуживает внимание группа KNDу-нейронов, экспрессирующих транскрипты генов кисспептина и нейрокинина В. В постменопаузе эта группа нейронов претерпевает гипертрофию, вторичную по отношению к дефициту эстрогенов, но не к старению [31]. Ги-



первозбуждения KNDу-нейронов распространяется на соседние центры и, активируя GnRH-нейроны, способствует учащению импульсов лютеинизирующего гормона. Одновременно в результате старения центральной нервной системы и отчасти в связи с дефицитом эстрогенов происходят редукция серотониновых рецепторов и сенсбилизация серотонинергических структур. В таких условиях любой дополнительный или эндогенный стимул приводит к неадекватному ответу нейрональных систем головного мозга с вовлечением через серотонин и норадреналин центра терморегуляции и изменением периферической сосудистой реактивности. Это клинически выражается в приливах жара или озноба, на основании которых можно сделать вывод о патологическом течении климактерия.

Приливы жара – классический и преобладающий, хотя и не патогномоничный симптом возрастного эстрогенного дефицита [32]. Учитывая возрастную и клиническую периодизацию репродуктивного старения, диагноз климактерического синдрома следует ставить женщинам, испытывающим приливы жара, в возрасте старше 45 лет вне зависимости от характера менструального цикла или в возрасте 40–45 лет при нарушении исходно регулярного менструального цикла. В остальных случаях необходима дополнительная диагностика, направленная на определение репродуктивного статуса и/или причин появления жалоб, ухудшающих качество жизни.

Вазомоторные и психосоматические симптомы, снижающие качество жизни женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы, – главный сигнал к началу системной МГТ. Еще одним основанием для выбора системной МГТ становится необходимость профилактики остеопоротических переломов в группах повышенного риска [1, 24, 33].

Установление статуса репродуктивной системы имеет значение в связи с выбором режима при-

менения комбинированной МГТ. Известно, что в периоде менопаузального перехода используется циклический (двухфазный), в постменопаузе – монофазный режим приема эстроген-прогестагенных комбинаций. Менопауза диагностируется по отсутствию менструаций в течение 12 месяцев, но это справедливо только для женщин с ее своевременным наступлением, то есть в возрасте старше 45 лет. Более того, появление маточных кровотечений после 12-месячной аменореи у женщин моложе 50 лет часто рассматривается как возобновление менструаций, а не как кровотечение в постменопаузе. Следовательно, диагностика менопаузы по 12-месячной аменорее приемлема у женщин старше 45–50 лет, а в отношении более молодых женщин принято говорить о менопаузе при отсутствии менструаций в течение 24 месяцев.

В соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями, комбинированная МГТ назначается женщинам, которые нуждаются в защите от индуцируемой эстрогенами избыточной пролиферации эндометрия или подобной эндометрию ткани [1, 24, 33]. Таким образом, прогестагенный компонент необходим в составе МГТ для женщин с сохраненной маткой или женщин, перенесших гистерэктомию, но имеющих подтвержденный наружный генитальный эндометриоз.

Однако значение прогестагена выходит за отведенные ему рамки защиты эндометрия. Разница в метаболических эффектах прогестерона, его аналогов и производных других стероидов может оказаться существенным фактором, определяющим позитивные и негативные исходы терапии. Риски МГТ известны. К ним в первую очередь относятся рак молочной железы и тромботические осложнения [29]. Использование медроксипрогестерона ацетата в комбинации с эстрогеном участницами исследования WHI повышало риск сердечно-сосудистых заболеваний и рака молоч-

ной железы, в отличие от применения чистых эстрогенов [25]. Прогестерон и дидрогестерон, напротив, обладают благоприятным профилем безопасности, не увеличивая в комбинации с эстрогенами риск развития рака молочной железы [34], венозной тромбоэмболии и артериального тромбоза, а также не снижая благоприятные эффекты эстрадиола в отношении эндотелиальной функции и предотвращения развития висцерального ожирения и сахарного диабета второго типа [24, 35]. Недостатком прогестерона является его относительно слабое защитное влияние на эндометрий, требующее повышения суточной дозы [36]. Это уменьшает приверженность к лечению, равно как и вынужденное раздельное использование двух компонентов терапии – эстрадиола и прогестагена. Дидрогестерон, входящий в состав комбинированных препаратов линейки «Фемостон», обладая положительными свойствами прогестерона, имеет более высокое сродство к прогестероновым рецепторам, что обеспечивает защиту эндометрия, сходную с таковой у синтетических прогестиннов.

### Принципы назначения гормональной терапии

После изучения характеристик трех видов гормональной терапии и показаний к их назначению становится понятно, что выбор того или иного из них будет зависеть от статуса репродуктивной системы, оцененного клинически или при невозможности такого подхода установленного предположительно по возрасту пациентки.

В выстроенной в зависимости от возраста очередности использования методов гормонотерапии первой окажется контрацепция. Рекомендации по особенностям первичного назначения КГК вступают в силу при консультировании женщин старше 35 лет, то есть задолго до начала менопаузального перехода.

Главным предметом опасений при использовании гормональной кон-

трацепции является риск тромбоза, обусловленный действием эстрогенного компонента [12]. Обобщенные данные свидетельствуют о невысокой частоте тромботических осложнений КГК: частота острых состояний, вызванных тромбозами, составляет 6–9,9 случая на 10 000 женщин в год [37]. Эти состояния представлены, как правило, венозной тромбозом. Риск инфаркта миокарда повышается исключительно у курящих женщин [38], а двукратное увеличение риска ишемического инсульта не выглядит столь угрожающим ввиду его редкости в популяции женщин фертильного возраста (1 случай на 10 000 женщин в год) [38] и зависимости от других факторов, особенно мигрени.

Тем не менее рост риска тромботических осложнений в старшей возрастной группе накладывает ряд ограничений на использование КГК, в том числе у курящих женщин или пациенток с мигренью [39]. В отсутствие противопоказаний к приему КГК для первичного назначения подходят только те препараты, которые содержат эстрадиол или микродозу этинилэстрадиола. Минимизация действия эстрогенного компонента позволяет не только снизить тромботические риски, но и уменьшить вероятность эстрогензависимой прибавки веса, связанной с задержкой жидкости, а также увеличить уровень триглицеридов, поступающих в жировые депо. Избыточный вес – дополнительный фактор риска тромбозов у взрослых женщин, что заслуживает внимания в процессе индивидуального подбора контрацептивного средства [40].

В возрастной группе старше 45 лет инициировать прием КГК неразумно, поскольку вероятность беременности значительно снижается, а риск осложнений растет, начиная перевешивать возможную пользу. Методом контрацептивного выбора в данной ситуации являются «чистые» гестагены, использование которых не сопряжено с риском венозной

тромбозом [41], а дополнительные позитивные свойства позволяют хорошо контролировать эндометрий, склонный к избыточной пролиферации, и предотвращать эпизоды обильных менструальных кровотечений. Слабая сторона прогестагенной контрацепции – отсутствие контроля ритма менструаций, о чем следует предупреждать женщину. Если этот аспект не вызывает ее беспокойства, применение прогестагенов можно продолжать вплоть до менопаузы или появления признаков эстрогенного дефицита, служащих показанием для назначения МГТ.

Риск тромботических событий, связанный с КГК, имеет отчетливую обратную зависимость от длительности использования гормонального средства, фактически исчезая после шести месяцев приема препарата [42]. Поэтому женщины, начавшие принимать КГК до 35-летнего возраста, могут не переходить на микродозированные препараты по достижении этого рубежа. Им рекомендуется сменить метод в 45 лет, причем по их выбору это может быть как микродозированный или содержащий эстрадиол КГК, так и чисто гестагенный препарат. В 50 лет вопрос о продолжении приема КГК ставится заново. При отказе от КГК женщинам следует предложить барьерную контрацепцию, но при желании продолжить прием КГК это можно делать вплоть до предполагаемой менопаузы, но не дольше чем до 55 лет [33].

Таким образом, первым ключевым моментом принятия решения относительно использования или модификации гормональной терапии является возрастной рубеж в 45 лет, определяющий не только саму возможность назначения КГК, но и необходимость перехода на микродозированные препараты или чисто прогестагенную контрацепцию. Но именно после 45 лет большинство женщин вступает в период менопаузального перехода, когда появляется вариабельность ритма менструаций и его нарушения

в дальнейшем только прогрессируют. Очевидно, что на этом этапе старения репродуктивной системы первостепенной целью становится не контрацепция, а регуляция менструального цикла с одновременной профилактикой заболеваний, ассоциированных с расстройствами овуляции. Достичь ее позволяет прогестагенная терапия в циклическом режиме применения [21, 43].

Две схемы назначения дидрогестерона (Дюфастон) приемлемы в периоде менопаузального перехода. Чаще всего рекомендуют принимать 20 мг препарата с 11-го по 25-й день менструального цикла. Такой режим хорошо регулирует ритм менструаций и показан женщинам с аномальными маточными кровотечениями, связанными с овуляторной дисфункцией, особенно в тех ситуациях, когда менструальное кровотечение не выходит за рамки умеренной кровопотери. Режим назначения дидрогестерона с пятого по 25-й день цикла в суточной дозе 20 мг и более целесообразен при необходимости контроля избыточной менструальной кровопотери у женщин с аномальными маточными кровотечениями или доброкачественной гиперплазией эндометрия.

Отследить наступление менопаузы у женщин, применяющих гормональные лекарственные средства, сложно [44]. Циклический прием прогестагенов/КГК моделирует менструальные кровотечения или их подобие, а непрерывное или пролонгированное использование КГК/чисто гестагенных контрацептивов может сопровождаться аменореей. Поэтому поводом для перехода с контрацепции или прогестагенной терапии на МГТ служит возникновение жалоб, ассоциированных с дефицитом эндогенных эстрогенов, или другая клинически значимая ситуация, например профилактика остеопоротических переломов в группах высокого риска, обозначенная как показание к проведению гормональной терапии эстрогенами [24]. Исчезновение



или скудность кровотоков отмены служат дополнительным фактором, свидетельствующим о возможной менопаузе, но не показанием к проведению МГТ в отсутствие симптомов патологического климакса.

Алгоритм перехода «КГК – МГТ» многократно пересматривался. Повторная оценка уровня фолликулостимулирующего гормона с интервалом в четыре – шесть недель после отмены КГК ныне не практикуется, поскольку перерывы в приеме комбинированных гормональных препаратов чреваты не только возникновением нежеланной беременности или ухудшением качества жизни, но и развитием тромбозов, вероятность которых и без того повышается с возрастом. Ряд экспертов считают, что для уточнения статуса репродуктивной системы целесообразно оценивать уровни гонадотропинов в конце семидневного безгормонального интервала приема КГК. Но режим приема современных КГК часто предусматривает меньшие безгормональные интервалы или даже их отсутствие [45]. Интерпретация результатов гормональных исследований в таких ситуациях затруднительна. Кроме того, в периоде менопаузального перехода секреция гонадотропинов переменна, мало предсказуема и отражает исключительно текущий статус, не позволяя отвергать возможность возобновления менструаций и даже овуляции в будущем. Поэтому Североамериканское общество по менопаузе, с которым выразили согласие другие крупные сообщества экспертов в области контрацепции и наблюдения женщин старшего возраста, рекомендует переходить с контрацепции на МГТ без дополнительного обследования и какого-либо перерыва [46].

Гораздо проще осуществить переход на МГТ у женщин, использующих в периоде менопаузального перехода прогестагены с целью регуляции менструального цикла: появление приливов жара у женщин, получающих прогестагенную терапию в циклическом режиме, становится сигналом к добавлению эстрогенного компонента. Если у женщин старше 45 лет, принимающих прогестагены, прекращаются закономерные менструальные кровотечения отмены, то наступление менопаузы можно констатировать без дополнительного обследования. В этом случае вопрос о назначении МГТ решается положительно, если наблюдается ухудшение качества жизни, обусловленное эстрогенным дефицитом, или появляется необходимость профилактики остеопоротических переломов [1, 24, 33].

Выбор режима МГТ при переходе на нее с контрацепции или чисто прогестагенной терапии зависит от предполагаемого статуса репродуктивного старения.

Циклический режим приема эстроген-прогестагенных препаратов следует предлагать двум категориям пациенток:

- женщинам моложе 50 лет;
- женщинам 50–55 лет с появлением приливов жара или других менопаузальных симптомов на фоне сохраненных менструальных или менструальноподобных кровотечений отмены.

Выбор дозы эстрадиола в препаратах МГТ зависит от выраженности симптомов. При легкой или умеренной тяжести климактерического синдрома достаточно 1 мг эстрогена в составе МГТ (Фемостон 1). При тяжелых симптомах целесообразнее назначить 2 мг эстрогена (Фемостон 2) для более быстрого достижения эффекта.

Монофазный режим (Фемостон конти) рекомендуется:

- женщинам 50–55 лет, использующим КГК или циклическую прогестагенную терапию, при отсутствии кровотечений отмены;
- женщинам старше 55 лет.

Длительность МГТ сегодня не ограничивается, поскольку при сохранении клинически значимой ситуации, по поводу которой была инициирована гормонотерапия, ее преимущества перевешивают риски [2]. Прекращение приема гормональных препаратов часто связано с возвращением симптомов и повышением риска хронических заболеваний, которые МГТ способна предотвращать [26, 47]. Применение МГТ с минимально эффективной дозой эстрогена у женщин старше 65 лет допускается при условии персистенции (возвращения) приливов жара, регулярного врачебного наблюдения и информированного согласия пациентки на продолжение приема гормональных препаратов [33]. Вариантом выбора у пациенток данной возрастной группы может стать комбинация 0,5 мг микронизированного эстрадиола и 5 мг дидрогестерона (Фемостон мини).

### Заключение

При наличии соответствующих показаний и отсутствии противопоказаний препараты половых стероидных гормонов и их комбинации могут применяться в периодах поздней репродукции, менопаузального перехода и постменопаузы, обеспечивая высокое качество жизни и профилактику болезней, связанных со старением. Умелое использование этого ресурса действительно способно обеспечить женщинам активное долголетие. ☺

### Литература

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. М., 2015.
2. De Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. № 3. P. 316–337.

3. *Gartoulla P., Islam M.R., Bell R.J., Davis S.R.* Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review // *Climacteric*. 2014. Vol. 17. № 5. P. 529–539.
4. *Mishra G.D., Dobson A.J.* Using longitudinal profiles to characterize women's symptoms through midlife: results from a large prospective study // *Menopause*. 2012. Vol. 19. № 5. P. 549–555.
5. *Jaspers L., Daan N.M., van Dijk G.M. et al.* Health in middle-aged and elderly women: a conceptual framework for healthy menopause // *Maturitas*. 2015. Vol. 81. № 1. P. 93–98.
6. *Rothman K.J., Wise L.A., Sørensen H.T. et al.* Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark // *Fertil. Steril*. 2013. Vol. 99. № 7. P. 1958–1964.
7. *Sitruk-Ware R., Nath A.* Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013. Vol. 27. № 1. P. 13–24.
8. *Fraser I.S.* Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems // *Contraception*. 2010. Vol. 82. № 5. P. 396–403.
9. *Havrilesky L.J., Gierisch J.M., Moorman P.G. et al.* Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer // *Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep.)*. 2013. Vol. 212. P. 1–514.
10. *Gierisch J.M., Coeytaux R.R., Urrutia R.P. et al.* Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2013. Vol. 22. № 11. P. 1931–1943.
11. *Veljković M., Veljković S.* The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users // *Med. Pregl*. 2010. Vol. 63. № 9–10. P. 657–661.
12. *Vessey M., Yeates D., Flynn S.* Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use // *Contraception*. 2010. Vol. 82. № 3. P. 221–229.
13. *Schindler A.E.* Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives // *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2013. Vol. 11. № 1. P. 41–47.
14. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives // *Obstet. Gynecol*. 2010. Vol. 15. № 1. P. 206–218.
15. *Sitruk-Ware R., Nath A., Mishell D.R.* Contraception technology: past, present and future // *Contraception*. 2013. Vol. 87. № 3. P. 319–330.
16. *Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 97. № 4. P. 1159–1168.
17. *Hale G.E., Hughes C.L., Burger H.G. et al.* Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition // *Menopause*. 2011. Vol. 16. № 1. P. 50–59.
18. *Sutton-Tyrrell K., Zhao X., Santoro N. et al.* Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Am. J. Epidemiol*. 2010. Vol. 171. № 11. P. 1203–1213.
19. *Brand J.C., van der Schouw Y.T., Onland-Moret N.C. et al.* Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 4. P. 1012–1019.
20. *Bonafede M.M., Miller J.D., Lukes A.S. et al.* Retrospective database analysis of clinical outcomes and costs for treatment of abnormal uterine bleeding among women enrolled in US Medicaid programs // *Clinicoecon. Outcomes Res*. 2014. Vol. 6. P. 423–429.
21. *Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M. et al.* Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia // *J. Gynecol. Oncol*. 2016. Vol. 27. № 1. ID e8.
22. *Hale G.E., Manconi F., Luscombe G., Fraser I.S.* Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition // *Obstet. Gynecol*. 2010. Vol. 115. № 2. P. 249–256.
23. *Braun M.M., Overbeek-Wager E.A., Grumbo R.J.* Diagnosis and management of endometrial cancer // *Am. Fam. Physician*. 2016. Vol. 93. № 6. P. 468–474.
24. *Baber R.J., Panay N., Fenton A. et al.* 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
25. *Steinkellner A.R., Denison S.E., Eldridge S.L. et al.* A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative // *Menopause*. 2012. Vol. 19. № 6. P. 616–621.
26. *Karim R., Dell R.M., Greene D.F. et al.* Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization // *Menopause*. 2011. Vol. 18. № 11. P. 1172–1177.
27. *Allshouse A., Pavlovic J., Santoro N.* Menstrual cycle hormone changes associated with reproductive aging and how they may relate to symptoms // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2018. Vol. 45. № 4. P. 613–628.
28. *Herber-Gast G.C., Mishra G.D.* Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes // *Menopause*. 2014. Vol. 21. № 8. P. 855–860.
29. *Franco O.H., Muka T., Colpan V. et al.* Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers. systematic review and meta-analysis // *Maturitas*. 2015. Vol. 80. № 3. P. 353–361.



30. Archer D.F., Sturdee D.W., Baber R. et al. Menopausal hot flushes and night sweats. Where are we now? // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. № 5. P. 515–552.
31. Mittelman-Smith M.A., Williams H., Krajewski-Hall S.J. et al. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109. № 48. P. 19846–19851.
32. Sturdee D.W., Hunter M.S., Maki P.M. et al. The menopausal hot flush: a review // *Climacteric*. 2017. Vol. 20. № 4. P. 296–305.
33. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 7. P. 728–753.
34. Cordina-Duverger E., Truong T., Anger A. et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 11. ID e78016.
35. Mauvais-Jarvis F., Manson J.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.
36. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy // *Climacteric*. 2018. Vol. 21. № 4. P. 321–325.
37. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. Products information updated to help women make informed decision about their choice of contraception. European Medicines Agency, 2013.
38. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 24. P. 2257–2266.
39. Quist-Paulsen P., Næss I.A., Cannegieter S.C. et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2) // *Haematologica*. 2010. Vol. 95. № 1. P. 119–125.
40. Mayeda E.R., Torgal A.H., Westhoff C.L. Weight and body composition changes during oral contraceptive use in obese and normal weight women // *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2014. Vol. 23. № 1. P. 38–43.
41. Mantha S., Karp R., Raghavan V. et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis // *BMJ*. 2012. Vol. 345. ID e4944.
42. Sehovic N., Smith K.P. Risk of venous thromboembolism with drospirenone in combined oral contraceptive products // *Ann. Pharmacother.* 2010. Vol. 44. № 5. P. 898–903.
43. Bradley L.D., Gueye N.A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214. № 1. P. 31–44.
44. Bacon J.L. The menopausal transition // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2017. Vol. 44. № 2. P. 285–296.
45. Jensen J.T. The benefits of reduced menstrual bleeding associated with the use of contraceptive methods // *Gynecol. Forum*. 2010. Vol. 15. P. 10–14.
46. Allen R.H., Cwiak C.A. Contraception for midlife women // *Menopause*. 2016. Vol. 23. № 1. P. 111–113.
47. Brunner R.L., Aragaki A., Barnabei V. et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial // *Menopause*. 2010. Vol. 17. № 5. P. 946–954.

## Hormone Therapy in the Transition Period of a Woman's Life

I.V. Kuznetsova, PhD, Prof.

*Higher Medical School, Moscow*

Contact person: Irina V. Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

*During the menopausal transition, the restructure of hormonal homeostasis causes a number of changes in the female body, which negatively affect the quality of life and can lead to the formation of chronic diseases. Preserving women's health and preventing possible negative consequences of hormonal imbalance are among the most important tasks facing the gynecologist at this time. The main resource for this task is hormone therapy, prescribed according to the indications in three variants. Hormonal contraception (combined and purely gestagenic) allows you to protect yourself from pregnancy while regulating the menstrual cycle and preventing of several types of cancer. Progestogens in a cyclic mode are indispensable for controlling uterine bleeding, regulating the menstrual cycle and preventing endometrial hyperplasia. Menopausal hormone therapy is aimed at relieving symptoms caused by estrogen deficiency and preventing certain chronic diseases. Dynamic changes in hormonal homeostasis in the transition period require not only a meaningful appointment of a particular type of therapy, but also the ability to make the transition between them, without disturbing the quality of life of a woman.*

**Key words:** older reproductive age, menopausal transition, menopause, hormonal contraception, progestogens, menopausal hormone therapy