

Алгоритмы ведения пациенток в пери- и постменопаузе. Консенсус ведущих международных и российских экспертов

В онлайн-формате 22–23 мая 2021 г. прошел II Национальный конгресс по менопаузе, который объединил врачей различных специальностей из России, Италии, Бельгии, Австралии, Великобритании и других стран. В рамках конгресса при поддержке компании «Эбботт» состоялся симпозиум, посвященный вопросам ведения пациенток в пери- и постменопаузе. В нем приняли участие ведущие российские и зарубежные эксперты. Они представили современный алгоритм ведения пациенток в менопаузальном периоде, обсудили подходы к назначению менопаузальной гормональной терапии.

С приветственным словом к участникам симпозиума обратился президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., заслуженный деятель науки, профессор Владимир Николаевич СЕРОВ. Он подчеркнул, что климактерический период часто сопровождается комплексом симптомов, которые приводят к значительному снижению качества жизни, работоспособности, самооценки. В этом переходном периоде женщины подвержены развитию серьезных заболеваний, таких как остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, атрофические нарушения мочевого тракта. Поэтому врачи должны особое внимание уделять сохранению здоровья и качества жизни пациенток в менопаузе. Эффективным методом ведения пациенток признана менопаузальная гормональная терапия, которая позволяет взять под контроль климактерические симптомы и отсрочить развитие возрастных изменений, связанных с дефицитом женских половых гормонов. Профессор В.Н. Серов подчеркнул, что разработка и широкое обсуждение современных алгоритмов ведения пациенток в менопаузальном периоде являются значимым вкладом в решение проблемы менопаузы в нашей стране.

Показания и противопоказания к менопаузальной гормонотерапии

По словам специалиста по репродуктивной медицине и хирургии больницы Королевы Шарлотты, Челси и Вестминстера, Имперского колледжа Лондона, экс-председателя и попечителя Британского общества менопаузы, президента Международной ассоциации по менопаузе, профессора Ника ПАНЕЯ (Nick PANAY), проблема ведения женщин в менопаузе становится все более актуальной. Население стремительно стареет. По прогнозам, к 2025 г. в мире будет насчитываться свыше 1 млрд женщин в менопаузе. К сожалению, для многих из них менопауза означает снижение качества жизни, ухудшение здоровья. Менопауза характеризуется различными симптомами и состоя-

ниями, связанными с дефицитом эстрогена. У женщин в годы, предшествующие менопаузе, наблюдаются нарушения менструального цикла. Распространенность приливов, ночной потливости, нарушений сна и перепадов настроения достигает пика к среднему возрасту менопаузы. Другие симптомы, такие как урогенитальная атрофия, диспареуния, а также остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, развиваются, как правило, в постменопаузе после долгого периода эстрогеновой недостаточности. Симптомы менопаузы и связанные с ней заболевания влияют на качество жизни и здоровье женщин в долгосрочной перспективе.

В метаанализе шести исследований оценивали распространенность прогрессирующего вазомоторных симптомов у женщин во время перехода к менопаузе. Оценку проводили по годам, до и после последней менструации. Установлено, что доля женщин, испытывающих вазомоторные симптомы, начинает возрастать в годы перименопаузы, достигает пика через 12 месяцев после последней менструации и не возвращается к пременопаузальному уровню в течение как минимум восьми лет.

Манифестация вазомоторных и других менопаузальных симптомов ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе. В частности, на фоне симптомов менопаузы риск развития ишемической болезни сердца выше на 34%, ин-

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

сульта – на 30%, других сердечно-сосудистых заболеваний – на 48%¹. Вазомоторные симптомы (приливы и потливость) – ранние предвестники скрытого риска, например, сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт), остеопоротических переломов, снижения и утраты когнитивных функций.

Согласно данным крупного исследования с участием 1 272 115 женщин из Южной Кореи, позднее менархе, ранняя менопауза и короткий репродуктивный период ассоциируются с повышением риска переломов в постменопаузе, что объясняется длительным периодом дефицита эстрогена².

В недавно опубликованном когортном исследовании анализировали влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на риск переломов. Оценивали влияние времени начала МГТ, дозы и приверженности терапии. По мнению исследователей, МГТ оказывает протективный эффект в отношении переломов, который возрастает при использовании более высокой совокупной суточной дозы и по мере увеличения приверженности пациенток лечению. Тот же эффект наблюдается у женщин, ранее принимавших эстрогенсодержащую МГТ. Максимальное повышение плотности костной ткани зафиксировано у тех, кто получал более высокие дозы эстрогенов в течение более длительного периода. Кроме того, применение прогестеронсодержащей МГТ оказывает протективный эффект в отношении переломов, возрастающий с увеличением дозы и продолжительности лечения³.

В хорошо известном исследовании «Инициатива по охране здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI) рассматривали стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, остеопоротических переломов и других осложнений у женщин в постменопаузе⁴. Авторы исследования рекомендовали не назначать гормональную терапию в целях профилактики хронических заболеваний в постменопаузе. Однако анализ данных исследования WHI продемонстрировал, что его проводили на неподходящей популяции: средний возраст женщин составил 63 года, причем среди них было больше женщин, чем в общей популяции, страдающих ожирением и гипертонией. Кроме того, женщинам назначали неподходящий режим терапии. В частности, прогестагеновый компонент – медроксипрогестерона ацетат (МПА) повышает резистентность к инсулину, снижает комплаентность артерий и увеличивает пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы. Доза конъюгированного экинэстрогена (0,625 мг) была слишком высокой для этой возрастной группы. Доказано, что МГТ утрачивает свою эффективность и увеличивает риск нежелательных явлений у женщин более старшего возраста. Таким образом, можно говорить об окне терапевтических возможностей, до закрытия которого частоту сердечно-сосудистых заболеваний можно сократить.

По мнению экспертов Американской кардиологической ассоциации, золотой возраст для предот-

вращения сердечно-сосудистых заболеваний – возраст менопаузального перехода, который начинается с момента появления первых менопаузальных симптомов (примерно с 45 лет). Эксперты отмечают, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт являются лидирующей причиной смерти во всем мире как среди женщин, так и среди мужчин. При этом менопаузальный период – время увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Женщины более подвержены риску их развития, поскольку после 50 лет повышается уровень артериального давления. МГТ при ее старте в возрасте до 60 лет или в течение десяти лет от начала наступления менопаузы в данный момент является единственным вмешательством, снижающим риск сердечно-сосудистых заболеваний и диабета у здоровых женщин среднего возраста.

В исследовании MESA убедительно показано, что раннее начало МГТ имеет ключевое значение. Проведен анализ данных, полученных за течение 12 лет наблюдения за женщинами в постменопаузе, уже принимавшими МГТ на момент начала исследования. Авторы исследования пришли к выводу, что каждый год переноса старта МГТ статистически значимо коррелирует с повышением кальцификации коронарных артерий независимо от того, определялись отложения кальция исходно перед началом исследования или нет⁵.

МГТ при раннем старте (менее десяти лет после наступления менопаузы) снижает риск смертности от всех причин и ИБС по сравне-

¹ Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V. et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 6. P. e0157417.

² Yoo J.E., Shin D.W., Han K. et al. Association of female reproductive factors with incidence of fracture among postmenopausal women in Korea // JAMA. Netw. Open. 2021. Vol. 4. № 1. P. e2030405.

³ Chang C.Y., Tsai F.J., Chiou J.S. et al. Timing, dosage of and adherence hormone replacement therapy and fracture risk in women with menopausal syndrome in Taiwan: A nested case-control study // Maturitas. 2021. Vol. 146. P. 1–8.

⁴ Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group // Control Clin. Trials. 1998. Vol. 19. № 1. P. 61–109.

⁵ Erbel R., Delaney J.A.C., Lehmann N. et al. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR) // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 22. P. 2782–2791.

нию с плацебо или отсутствием лечения. При использовании МГТ свыше одного года риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний снижается⁶.

Результаты нидерландского когортного исследования также показывают, что своевременный старт МГТ в возрасте до 50 лет – важный независимый фактор долголетия. Исследование было охвачено свыше 2500 женщин, заполнивших специальные опросники и находившихся под долгосрочным наблюдением. Исследователи подсчитали вероятность дожития этих женщин до возраста 90 лет и обнаружили, что, если женщины начали принимать МГТ в возрасте до 50 лет, их шансы превышать десятый десяток существенно выше по сравнению с теми, кто начал принимать МГТ в возрасте старше 50 лет. Данное исследование также подтвердило справедливость концепции окна возможностей МГТ и целесообразность раннего начала менопаузальной терапии.

Опираясь на накопленные данные, эксперты Международного общества по менопаузе в своих рекомендациях по обеспечению здоровья женщин среднего возраста утверждают: есть доказательства, что терапия эстрогенами, начатая примерно во время менопаузы, обладает кардиопротективным эффектом. Однако риски от такой терапии будут превышать пользу, если ее начинать более чем через десять лет от начала менопаузы⁷.

Кроме того, эксперты Международного общества по менопаузе заявили, что повышенный риск развития рака молочной железы (РМЖ) прежде всего связан с добавлением прогестагена к эстрогеновой терапии и зависит от продолжительности его использования.

Докладчик акцентировал внимание на влиянии различных типов прогестагенов и прогестеронов на риск развития РМЖ. По данным долгосрочного наблюдения за участницами исследования WHI, несмотря на неудачный дизайн исследования, на фоне гормональной терапии увеличения смертности и риска развития РМЖ не наблюдалось⁸.

Отсутствие повышенного риска РМЖ у пациенток, принимавших конъюгированный эквипрогестерон, можно объяснить значительным влиянием прогестагенов на ткань молочной железы. Известно, что более старые прогестагены, которые использовались в клинической практике несколько десятилетий назад, оказывают пролиферативное влияние на ткань молочной железы в отличие от современных прогестагенов – прогестерона или дидрогестерона.

Другой важной темой является связь типа использованного прогестагена с риском развития венозной тромбозной болезни (ВТЭ). По разным данным, прогестагены способны модулировать повышенный риск, связанный с пероральным эстрогеном, через проницаемость/депонирование

вен. Однако у пользователей МГТ с дидрогестероном риск ВТЭ отсутствует или снижен⁹.

Так, в исследовании ESTHER («случай – контроль») при оценке 271 последовательного случая ВТЭ повышение риска отмечалось на фоне приема перорального эстрогена, а также норпрегнана. При этом повышение риска ВТЭ на фоне приема микронизированного прогестерона либо производных прегнана (представителем которых является дидрогестерон) отсутствовало¹⁰.

Интересные данные получены в британских исследованиях «случай – контроль», в которых анализировали данные более 80 000 женщин с первичным диагнозом ВТЭ за период с 1998 по 2017 г., сопоставимых по возрасту с пациентками контрольной группы (более 391 000 женщин). Самый высокий риск ВТЭ зафиксирован на фоне приема конъюгированного эквипрогестерона с МПА, а комбинация эстрадиола с дидрогестероном показала самый низкий риск в отношении ВТЭ среди пероральных препаратов. Кроме того, с повышением риска ВТЭ не ассоциировалось применение трансдермальных режимов МГТ¹¹.

Риск ВТЭ снижается при уменьшении дозы эстрогена. Снизив дозу эстрогена и подобрав правильный прогестаген, можно нейтрализовать протромботический риск¹².

Сегодня исследователи продолжают работу над новыми разработками наиболее оптимального

⁶ Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H. et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 1. № 1. CD004143.

⁷ Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.

⁸ Chlebowski R.T., Anderson G.L., Aragaki A.K. et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials // JAMA. 2020. Vol. 324. № 4. P. 369–380.

⁹ Canonico M., Plu-Bureau G., Scarabin P.-Y. et al. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy // Maturitas. 2011. Vol. 70. № 4. P. 354–360.

¹⁰ Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study // Circulation. 2007. Vol. 115. № 7. P. 840–845.

¹¹ Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. et al. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // BMJ. 2020. Vol. 371. m3873.

¹² Jick H., Derby L.E., Myers M.W. et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens // Lancet. 1996. Vol. 348. № 9033. P. 981–983.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

режима гормональной терапии. В исследовании KEEPS по оценке профилактического эффекта эстрогена при раннем старте терапии приняли участие 729 женщин в постменопаузе в возрасте 42–59 лет. Длительность исследования составила 48 месяцев. Срок постменопаузы у всех участниц – менее трех лет. Пациентки рандомизировали на три группы: конъюгированного эквинэстрогена, эстрадиола трансдермально и плацебо. Кроме того, все пациентки получали микронизированный прогестерон перорально. Результат оценивали по толщине комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) сонной артерии, измеренной при ультразвуковом исследовании (УЗИ), и показателю кальцификации коронарных сосудов¹³. Результаты показали отсутствие разницы между тремя группами. Кроме того, на фоне терапии отсутствовал повышенный риск РМЖ, рака эндометрия, гиперплазии эндометрия, сосудистых событий, смерти.

В свою очередь в интервенционном исследовании ELITE сравнивали эффективность и безопасность раннего и позднего назначения эстрадиола. В рамках исследования 643 женщины в постменопаузе наблюдались в течение пяти лет с разделением на две группы в зависимости от времени, прошедшего после менопаузального перехода, – менее шести и более десяти лет. Пациентки были рандомизированы на группы 17-бета-эстрадиола или плацебо. Кроме того, пациентки с отсутствием в анамнезе гистерэктомии получали десять дней вагинальный гель с 4%-ным прогестероном. Промежуточные исходы измеряли по ТКИМ сонной артерии каждые шесть месяцев. Зафиксировано значительное снижение роста ТКИМ у тех, кто принимал МГТ в группе ранней постменопаузы. В то же время в группе поздней постменопаузы такого эффекта не наблюдалось¹⁴. Два последних исследования характеризовались рядом поло-

жительных параметров дизайна: женщины в ранней постменопаузе (3–6 лет), использование более низких доз эстрадиола, которые больше подходят для картины менопаузы, и прогестерон, обеспечивающий защиту эндометрия, но оказывающий меньший андрогенный эффект. Впрочем, в исследованиях имелись и недостатки: небольшая мощность и временной отрезок менее пяти лет.

В заключение профессор Н. Паней подчеркнул, что сегодня ведется активная работа над определением дизайна некоего идеального решающего исследования, которое определило бы режим, подходящий для конкретной женщины с конкретными показаниями и временем его применения. Конечно, провести такое исследование нелегко. Оно должно быть масштабным по объему и продуманным в отношении дизайна. Но заключительное исследование необходимо для четкого определения алгоритма ведения женщин в менопаузальном периоде.

Менопаузальный переход: когда и как переводить с комбинированной оральной контрацепции на менопаузальную гормональную терапию

В продолжение темы заведующая отделением гинекологической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, к.м.н. Антонина Александровна СМЕТНИК отметила, что в результате всероссийского анкетирования по назначению и применению МГТ, проведенного Российской ассоциацией по менопаузе, были получены запросы

от врачей из всех регионов страны. В первую очередь их интересовала адекватная информация о назначении МГТ. Так, в клинической практике врачам не хватает информации о схемах назначения и правильной смене препаратов, четких алгоритмах использования препаратов, контроле состояния пациенток при приеме МГТ. В настоящее время российскими экспертами подготовлены и опубликованы алгоритмы применения МГТ, затрагивающие аспекты использования МГТ в клинической практике¹⁵.

Особое внимание в гинекологической практике уделяется вопросам назначения контрацепции и перехода с контрацепции на МГТ. Согласно данным статистики, в Западной Европе процент сексуально активных женщин в возрасте 40–49 лет составляет 75–78% среди замужних и менее 10% среди незамужних. Ученые изучали возможные причины прекращения приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на примере контрацептива с комбинацией эстрадиола и диеногеста, которые использовались в течение четырех лет. 50,8% женщин прекратили прием КОК по следующим причинам: 10,5% больше не требовалась контра-

¹³ Miller V.M., Jenkins G.D., Biernacka J.M. et al. Pharmacogenomics of estrogens on changes in carotid artery intima-medial thickness and coronary arterial calcification: Kronos Early Estrogen Prevention Study // *Physiol. Genomics*. 2016. Vol. 48. № 1. P. 33–41.

¹⁴ Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W. et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 13. P. 1221–1231.

¹⁵ Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период перименопаузы и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП / под ред. В.Н. Серова, С.В. Юрениной // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 3. С. 210–221.

цепция, 27,4% отказались в силу возникновения побочных эффектов, 9,9% – по другим причинам. У 1,4% женщин возникли проблемы с комплаентностью.

Анализ данных исследований применения гормональных пероральных контрацептивов в нашей стране показал, что по показаниям КОК назначались в 25% случаев. В 75% случаев имело место назначение без потребности в контрацепции (off-label).

По данным всероссийского анкетирования, 40,1% врачей, отвечая на вопрос о профиле безопасности МГТ, отметили, что безопасность МГТ приблизительно соответствует таковой современных КОК, 32,3% сочли, что безопасность МГТ выше, по мнению 18,4% врачей, безопасность МГТ ниже. 9,2% респондентов не смогли ответить на вопрос.

Безусловно, эффекты КОК и МГТ в перименопаузе имеют свои особенности. КОК в отличие от препаратов МГТ характеризуются наличием контрацептивного эффекта. В отношении влияния на менопаузальные симптомы, такие как вазомоторные симптомы, качество сна, настроение, безусловное преимущество принадлежит МГТ.

Существуют противоречивые данные о влиянии МГТ и КОК на риск развития рака яичников. В исследовании WHI, единственном рандомизированном клиническом исследовании, в котором изучали риск развития рака яичников, комбинированная МГТ существенно не повлияла на частоту развития рака яичников по сравнению с плацебо после пяти с половиной лет активного лечения и 13 лет наблюдения¹⁶.

Что касается риска развития РМЖ, и на фоне применения КОК, и при использовании МГТ данные не вполне однозначные. Тем не менее, исходя из позиции Всемирного общества по менопаузе, риск при использовании

микронизированного прогестерона или дидрогестерона в составе МГТ может быть ниже, чем при использовании некоторых синтетических гестагенов. Снижению риска рака эндометрия способствует прием как КОК, так и МГТ. В отличие от КОК МГТ показала снижение риска колоректального рака, рака шейки матки, а также огромный спектр позитивного влияния на метаболические нарушения, снижение риска сердечно-сосудистых событий, остеопороза, саркопении, деменции, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа. Таким образом, в переходном периоде по показаниям необходимо применять именно МГТ.

На вопрос, были ли в вашей практике случаи перевода пациенток с КОК на МГТ, врачи ответили положительно, и только 8,5% респондентов с подобными ситуациями не сталкивались.

На вопрос о частоте перевода пациенток с КОК на МГТ по показаниям в перименопаузе практически 30,9% врачей ответили, что почти всегда стараются перевести с контрацептивов на МГТ, 32,7% – в половине случаев, 36,4% – менее чем в половине случаев. Безусловно, этот вопрос крайне актуален для врачей и пациенток. Варибельны ответы и на вопрос: в каком возрасте вы переводите пациенток с КОК на МГТ? Небольшая часть врачей назвала оптимальным возраст 45 лет, 19,7% – 50 лет. 16,5% врачей переводят пациенток на МГТ независимо от возраста при наличии симптомов климактерического синдрома. Свыше 56,5% такое решение принимают каждый раз в индивидуальном порядке.

По-разному врачи ответили и на вопрос: как обычно осуществляется перевод пациенток с КОК на МГТ? Большинство врачей (66,9%) при отмене КОК сразу назначают МГТ, что позволяет

быстро купировать проявления климактерического синдрома и не требует прекращения гормональной терапии. Тем не менее 25,7% врачей делают перерыв в приеме КОК и только после этого назначают МГТ. При этом врачи самостоятельно подбирают разные варианты схемы и отмены терапии, опираются на различные данные – ультразвукового исследования, гормонального фона, клинической картины. Это говорит о необходимости разработки четкого алгоритма перевода пациенток с КОК на МГТ.

Причинами перевода пациенток с КОК на МГТ большинство врачей (68,4%) считают возраст, 64,9% врачей переводят пациенток на МГТ, если КОК не справляется с симптомами климакса, 14,9% – если пациентки плохо переносят КОК, 24,6% – по желанию женщин.

По данным анкетирования, 73,5% врачей предпочитают оставить пациенток на КОК, если полагают, что их возраст еще не соответствует тому, когда нужно переводить на МГТ, 8,7% – если пациентки плохо переносят МГТ. Интересно, что на вопрос, использовали ли вы или ваша жена когда-либо гормональную контрацепцию, большинство врачей ответили утвердительно. И на вопрос, готовы ли вы рассмотреть МГТ для себя лично, 41,8% врачей ответили, что уже применяют МГТ, 31,7% – будут применять тогда, когда подойдет соответствующий период, и 12,5% планируют принимать МГТ даже при отсутствии или наличии умеренных климактерических симптомов.

Как отметила А.А. Сметник, возраст служит лишь условным ориентиром для понимания потребности в переходе с КОК на МГТ. Однако после 40 лет необходимо периодически (один раз в шесть месяцев) переоценивать соотношение риска и пользы гормональ-

¹⁶ 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.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

ной контрацепции. Для определения приемлемости контрацепции для каждой пациентки следует учитывать наличие в совокупности более одного из перечисленных состояний:

- возраст менее или более 35 лет;
 - факт курения (более 15 сигарет в день);
 - наличие ожирения;
 - повышенный уровень артериального давления;
 - ВТЭ или тромбоз поверхностных вен;
 - дислипидемия;
 - тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, мигрень и т.д.;
 - послеродовой период, лактация.
- К возможным причинам отмены КОК женщиной либо лечащим врачом относятся:
- неблагоприятное соотношение «польза – риск»;
 - отсутствие полового партнера;
 - вынужденный перерыв (например, планируемая операция, им- мобилизация);
 - другие заболевания.

Если по какой-либо причине произошла приостановка приема КОК, при возникновении проявлений климактерического синдро-

ма на фоне отмены контрацептива показана МГТ.

Таким образом, для перехода с КОК на МГТ достаточно одного из предлагаемых критериев:

- климактерический синдром на фоне вынужденной отмены КОК;
- климактерический синдром и генитоуринарный менопаузальный синдром на фоне применения КОК, в том числе в безгормональном периоде;
- применение контрацептивов off-label с целью коррекции климактерического синдрома в любом возрасте;
- наличие других показаний к МГТ, например профилактика остеопороза;
- если прекратились закономерные менструальноподобные реакции или по запросу пациентки – при измерении уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) результат выше 30 мМЕд/л при двукратном измерении в безгормональном периоде.

Как выбирать режим МГТ при переходе с КОК? Прежде всего следует ориентироваться на возраст женщин. В возрасте менее 55 лет можно стартовать с циклической МГТ. Необходимо помнить, что женщинам младше 45 лет назна-

чают МГТ в стандартной или высокой дозе. В возрасте 45 лет или старше можно начинать с циклической МГТ в низкой дозе. Пациенткам в возрасте 55 лет или старше, которые по какой-либо причине продолжают принимать КОК, показан перевод на непрерывную МГТ в низкой или ультранизкой дозе.

Пациенток необходимо информировать об отсутствии контрацептивного эффекта у препаратов МГТ и рекомендовать при необходимости к использованию, например, барьерный метод контрацепции. Через два-три месяца после перехода на МГТ необходима повторная консультация при наличии результатов УЗИ органов малого таза (по показаниям) для оценки эффективности, потенциальных побочных реакций, наличия кровянистых выделений и их характера. При отсутствии или крайне скудной закономерной менструальноподобной реакции на фоне применения циклической МГТ (при исключении беременности и других причин аменореи) врач может рассмотреть вопрос о переходе на монофазную МГТ.

Старт менопаузальной гормональной терапии: когда, как и что

Заведующий отделением акушерства и гинекологии в Университетском госпитале Сан-Пьер (Брюссель), эксклчен правления Международного общества по менопаузе Серж РОЗЕНБЕРГ (Serge ROZENBERG) в начале своего выступления представил клинический опыт раннего старта МГТ у женщин.

Клиническое наблюдение было рассмотрено на примере пациентки 44 лет, которая в течение последних двух лет отмечала несколько нерегулярных циклов. Последняя менструация – год назад. Анализ крови: высокий уровень ФСГ (50 мМЕ/мл), низкий – эстрадиола (< 15 пг/мл). Пациентка предъявляет жалобы на приливы

(от семи до десяти в сутки) и вы- раженную ночную потливость. Она отмечает снижение качества жизни, но боится начинать МГТ, поскольку ее мать заболела РМЖ в возрасте 67 лет. Возраст менархе у пациентки – 13 лет. Сопутствующие заболеваний не выявлено, лекарственных средств на регулярной основе в настоящее время не принимает, курит (15 сигарет в день), индекс массы тела – 20,8 кг/м² (масса тела – 58 кг, рост – 167 см). Уровень артериального давления в норме. По данным маммографического исследования, тип строения молочной железы – BIRADS A (норма). Уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на верхней гра-

нице нормы. Тест по Папаниколау (ПАП-тест) – без патологических изменений. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) показало остеопению в поясничном отделе позвоночника. Возникает ряд вопросов: имеются ли у данной пациентки показания и противопоказания к назначению МГТ? Если решение о назначении МГТ принято, когда начинать и как проводить терапию? Чтобы ответить на эти вопросы, докладчик рассказал об основных принципах назначения МГТ, преимуществах раннего начала МГТ, связанных с этой терапией рисках и особенностях времени начала и режима МГТ.

Одними из основных принципов назначения МГТ являются обнаружение и коррекция общих факторов риска. Курение, ожирение,

употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни – факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, рака и остеопороза.

Согласно российским статистическим данным, в указанной возрастной группе курят примерно 30% женщин. Причем, несмотря на то, что среди женщин процент курящих ниже, чем среди мужчин, у мужчин этот процент снижается, а у женщин нет. Именно поэтому необходимо обсуждать с пациентками опасность курения. Неутешительны и данные по ожирению. Так, почти у 50% российских женщин отмечается избыточный вес в возрастной группе 55–64 года, то есть в возрасте менопаузы¹⁷.

В связи с этим интерес вызывают результаты исследований в рамках программы WHI. Согласно недавно опубликованным данным, назначение специальной диеты женщинам с избыточным весом снижает смертность от РМЖ на 20%¹⁸.

Продолжая разбор клинического случая, докладчик отметил, что снижение качества жизни пациентки в большей степени обусловлено частыми приливами, влияющими на повседневную активность и качество сна. В исследовании показано, что большое количество вазомоторных симптомов связано с ухудшением вербальной памяти. При этом вазомоторные симптомы испытывают до 85% пациенток в постменопаузальном периоде¹⁹.

Таким образом, у женщин, страдающих из-за приливов, повышается еще и риск когнитивных нарушений. К сожалению, лишь каждая четвертая женщина обращается по этому поводу к врачу и рассматривает возможность лечения. Поэтому задача врача – убедить

женщин в необходимости и эффективности лечения постменопаузальных симптомов, в частности с использованием МГТ.

Согласно международному консенсусу, поддержанному EMAS, IMS, NAMS, NICE, Belgian Menopause Society, МГТ безопасна для здоровых женщин с симптомами, у которых постменопауза длится менее десяти лет, или для женщин моложе 60 лет, а также у тех, кто не имеет противопоказаний к МГТ. Известны и другие симптомы, требующие назначения МГТ: частая смена настроения, депрессия, нарушение сна, ломота и боль в суставах, симптомы вульвовагинальной атрофии.

Еще одно показание к назначению МГТ – выявление у женщины остеопороза. Остеопорозу уделялось большое внимание в 1980–90-х гг. В начале XXI в. в медицинской практике стали широко применять бифосфонаты, деносуибы и другие препараты для лечения остеопороза. Сегодня ситуация изменилась. Потенциальное значение придается МГТ вскоре после наступления менопаузы для лечения постменопаузального остеопороза. В многочисленных публикациях показано, что у пациенток в постменопаузальном периоде снижается МПКТ. Поэтому применение МГТ у женщин в возрасте до 60 лет считается эффективным средством против развития остеопороза. Иными словами, МГТ можно рассматривать как вариант для поддержания здоровья скелета и снижения риска переломов. Так, по данным исследования, в группе женщин в менопаузе, получавших конъюгированный эстроген и МПА, риск переломов был ниже, чем в группе плацебо²⁰.

Как известно, у женщин в постменопаузе повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что у тех, кто получает эстроген + МПА, риск ИБС повышается на 2,5 случая на 1000 женщин в течение пяти лет. У женщин, принимающих только эстроген, наоборот, риск развития ИБС снижается на пять случаев. Это указывает на нежелательное воздействие со стороны используемого прогестинного компонента – медроксипрогестерона ацетата. В то же время имеются данные, подтверждающие эффективность других прогестинов. Это лишний раз доказывает зависимость риска развития сердечно-сосудистых заболеваний от типа прогестагена в составе МГТ. В настоящее время широкое распространение получила так называемая временная гипотеза, которую также называют гипотезой об окне терапевтических возможностей. Ее суть сводится к тому, что, если гормональную терапию начинать в возрасте ранней постменопаузы, в течение первого года после наступления менопаузы, когда артерии еще не поражены атеросклерозом, последующий риск развития атеросклероза существенно сокращается.

Показано, что женщины, у которых менопауза наступила до 45 лет, имеют на 50% более высокий риск ИБС, сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности по сравнению с теми, у кого менопауза наступила после 50 лет²¹.

Возвращаясь к клиническому случаю, докладчик отметил, что применение МГТ будет способствовать снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин,

¹⁷ Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A. et al. Overweight and obesity in the russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors // *Obes. Facts.* 2019. Vol. 12. № 1. P. 103–114.

¹⁸ Chlebowski R.T., Aragaki A.K., Anderson G.L. et al. Dietary modification and breast cancer mortality: long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. № 13. P. 1419–1428.

¹⁹ Maki P.M. The clinical significance of cognitive complaints early in the postmenopause // *Menopause.* 2020. Vol. 27. № 11. P. 1205–1206.

²⁰ Manson J.E., Kaunitz A.M. Menopause management – getting clinical care back on track // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 9. P. 803–806.

²¹ Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1. № 7. P. 767–776.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

планирующих начать МГТ, существуют специальные калькуляторы. Чтобы рассчитать степень риска, необходимо ввести в него данные пациентки: возраст, показатели холестерина и артериального давления, отметить стаж курения, отсутствие или наличие диабета и т.д. Калькулятор выдает расчетный уровень риска в течение десяти лет. У этой пациентки десятилетний риск сердечно-сосудистых заболеваний менее 5% – норма. Если он составляет 5–10% (верхняя граница), тогда применение МГТ нужно обсуждать с пациенткой предметно. При десятилетнем риске развития сердечно-сосудистых заболеваний более 10% следует проявлять осторожность и по возможности не прибегать к назначению МГТ²². Другим актуальным вопросом, особенно в условиях пандемии COVID-19, является риск развития тромбозов на фоне МГТ. Действительно, на фоне МГТ риск тромбозов увеличивается, но, как правило, у тех, у кого уже имеются факторы риска, в частности у женщин с тромбозами как в личном, так и в семейном анамнезе. При назначении МГТ следует своевременно выявлять риск тромбозов и соблюдать осторожность при ведении таких пациенток. Результаты масштабного исследования, основанного на широкой базе данных обращений к врачам общей практики в Великобритании, показали, что на фоне использования ультранизких доз эстрадиола (менее 1 мг) в сочетании с дидрогестероном риск тромбоза не повышается. При использовании комбинации эстрогена с прогестином, обладающим андрогенными свойствами, например норэтистероном или МПА, риск возрастает²³.

Следовательно, на фоне приема ультранизких доз эстрадиола с адекватно подобранным прогестином риск тромбоза у женщин в постменопаузе не увеличивается. Это связано с влиянием терапии на гемостаз и фибринолиз за счет снижения активности как PAI-1, так и антигена к ним, в отсутствие влияния на выработку тромбина²⁴.

Что касается противопоказаний к МГТ, в данном клиническом случае пациентка опасается развития РМЖ из-за отягощенного семейного анамнеза. Однако результаты ряда современных исследований показывают небольшое повышение риска развития РМЖ, но только на фоне приема конъюгированного эстрогена с МПА. При использовании эстрогена без прогестина у женщин в постменопаузе снижается риск развития РМЖ и смертности от него по сравнению с плацебо. Более того, в ряде исследований дополнительной связи МГТ с риском РМЖ у родственников первой степени не установлено. Впрочем, для сложных клинических случаев существуют калькуляторы, позволяющие рассчитать риск РМЖ. При анализе данных пациентки серьезного риска не выявлено: пятилетний риск менее 1%. Если риск менее 2%, МГТ назначать можно. При показателях 2–5% МГТ назначают с осторожностью. При риске выше 5% МГТ назначать не рекомендуется. Кроме того, плотность ткани молочной железы у пациентки изначально низкая. Как известно, плотность ткани молочной железы – самостоятельный значимый фактор риска РМЖ. При этом, чем плотнее ткань, тем выше риск. Таким образом, пациентке показано назначение МГТ. Поскольку женщина молодого возраста,

но имеет в анамнезе остеопению и курение, ей можно назначить циклический прием 1 мг бета-эстрадиола + прогестерон (или дидрогестерон) перорально в течение 14 дней каждого календарного месяца.

Доказано, что в отличие от таких прогестинов, как норэтистерон и МПА, при добавлении дидрогестерона к эстрадиолу риск РМЖ не увеличивается²⁵.

Во избежание менструального кровотечения большинство женщин со временем хотят перейти на непрерывный комбинированный режим. Поэтому через несколько лет использования МГТ можно рекомендовать переход на ультранизкую дозу эстрадиола (0,5 мг) с постоянным, а не циклическим приемом дидрогестерона с целью предотвращения менструальноподобной реакции. Для купирования симптомов постменопаузы и профилактики остеопороза во многих случаях такого режима терапии бывает достаточно. Поскольку с возрастом риск инсульта возрастает, нужно в целом стараться снижать дозу эстрогенового компонента.

Подводя итог, профессор С. Розенберг подчеркнул, что подход к назначению МГТ должен включать оценку и коррекцию факторов риска в каждом конкретном случае. Необходимо анализировать индивидуальные риски и показания для МГТ, в частности тяжесть симптоматики или наличие остеопороза. МГТ показана большинству пациенток младше 60 лет до достижения десяти лет в постменопаузе с вазомоторными симптомами, остеопорозом, а также для снижения сердечно-сосудистого риска. При назначении МГТ предпочтение следует отдавать схемам с более низким профилем риска.

²² Manson J.E. Current recommendations: what is the clinician to do? // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. № 4. P. 916–921.

²³ Vinogradova Y, Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // BMJ. 2019. Vol. 364. k4810.

²⁴ Piróg M., Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017. Vol. 96. № 12. P. 1438–1445.

²⁵ Gompel A., Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment // Climacteric. 2018. Vol. 21. № 4. P. 326–332.

Вопросы выбора режима менопаузальной гормонотерапии и перехода с циклического режима на непрерывный

По словам профессора кафедры акушерства, гинекологии, ведущего научного сотрудника отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, вице-президента Межрегиональной ассоциации гинекологов-эндокринологов, члена Российской ассоциации акушеров-гинекологов (РОАГ), Международного общества по менопаузе (IMS), Североамериканского общества по менопаузе (NAMS), д.м.н. Светланы Владимировны ЮРЕНЕВОЙ, МГТ остается наиболее эффективной опцией при вазомоторных симптомах у женщин в климактерическом периоде. Разработаны и внедрены в клиническую практику препараты для МГТ в стандартных, низких и ультранизких дозах, что обеспечивает персонализированный подход к терапии. Наиболее благоприятное терапевтическое окно воздействия для гормональной терапии – менопаузальный переход и ранняя постменопауза. Оптимальным временем для старта МГТ у здоровых женщин считается возраст до 60 лет и/или в течение десяти лет постменопаузы. Факт наступления менопаузы устанавливают через 12 месяцев после последней менструации. После этого можно начинать МГТ в непрерывном режиме, который предусматривает менструальноподобные реакции. Следует также помнить, что существуют особые категории пациенток, например с преждевременной недостаточностью яичников и ранней менопаузой, которым назначают длительную гормональную терапию с подбором индивидуальной дозы. Наиболее доступной опцией для назначения женщинам в различных периодах менопаузы считается линейка препаратов с комбинацией эстрадиола и дид-

рогестерона – Фемостон®. Сегодня для женщин в менопаузальном переходе/перименопаузе (не ранее чем через шесть месяцев аменореи) предусмотрено два варианта непрерывной циклической МГТ – препарат Фемостон® со стандартной (2 мг) и низкой (1 мг) дозой эстрадиола в комбинации с 10 мг дидрогестерона. Непрерывный режим терапии удобен для пациенток и способствует повышению их приверженности лечению. Для женщин в постменопаузе (не ранее чем через 12 месяцев аменореи) также предложены две формы препарата с низкой и ультранизкой дозой эстрадиола – Фемостон® конти (1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона) и Фемостон® мини (0,5 мг эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона). Женщинам с гистерэктомией в анамнезе назначают монотерапию эстрогенами. Основной принцип назначения МГТ сводится к титрованию дозы препарата до самой низкой эффективной дозы. При этом следует учитывать, что низко- и ультранизкодозированные пероральные эстрогены так же эффективны, как и стандартные дозы МГТ, но имеют более благоприятный профиль безопасности. Ведение пациенток репродуктивного возраста, но с дефицитом эстрогенов, например при преждевременной недостаточности яичников, подразумевает по сути применение заместительной гормональной терапии, чтобы не только купировать симптомы, но и профилировать развитие поздних метаболических осложнений – остеопороза, атеросклероза, когнитивного дефицита и т.д. Сегодня в нашей стране появилась уникальная публикация, отражающая наиболее важные аспекты применения МГТ и четкие алгоритмы ведения пациенток в перименопаузальном перио-

дах, – «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период перименопаузы». Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП¹⁵. В современных алгоритмах применения МГТ в периодах перименопаузы и постменопаузы рассматриваются схемы для пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. Таким пациентам рекомендуется начинать гормональную циклическую терапию в стандартной дозе 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона в сутки. Через один-два месяца оценивают эффективность и побочные эффекты терапии. При недостаточном эффекте и сохранении симптомов осуществляется переход на высокую дозу гормональных препаратов – до 4 мг эстрадиола и 20 мг дидрогестерона в сутки¹⁵. Кроме того, алгоритмы включают принципы подбора доз МГТ на старте терапии в перименопаузе. Рекомендовано начинать с циклической низкодозированной терапии, например 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона в составе комбинированного препарата Фемостон® 1. В случае сохранения симптомов через один-два месяца возможен переход на стандартную дозу комбинированного препарата, содержащего 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон® 2). Далее через один-два месяца снова оценивают эффективность (уменьшение вазомоторных симптомов, улучшение качества сна, настроения) и переносимость МГТ. При выявлении на фоне эстрогенов таких симптомов, как отеки, мастодиния, необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы и переходе на препарат Фемостон® 1. При сохранении вазомоторных симптомов в течение одного-двух месяцев можно вернуться к прежней стандартной дозе. Пациенток нужно предупреждать, что симптомы мастодинии и отеки возможны в самом начале гормональной терапии.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Докладчик подробно описала условия перевода с циклической комбинированной терапии на непрерывную комбинированную МГТ. Основываясь на мировом клиническом опыте, можно выделить четыре варианта действий:

- 1) если пациентка начала прием гормональной терапии в возрасте до 50 лет, перевод на непрерывный режим возможен в возрасте 51–52 года;
- 2) при старте МГТ в возрасте старше 50 лет через один-два года после начала циклического режима можно рассмотреть перевод на непрерывный режим, не предусматривающий менструальноподобной реакции;
- 3) при изменении характера менструальноподобной реакции (скудные выделения или отсутствие выделений) в течение двух последовательных месяцев на фоне циклической терапии пациентку можно перевести на непрерывный режим гормональной терапии;
- 4) при приеме низкодозированной комбинации эстрадиола с дидрогестероном (Фемостон® 1) допускается перевод на непрерывный режим МГТ через 12 и более месяцев после назначения терапии во избежание прорывных кровотечений.

В свою очередь у женщин в постменопаузе старт МГТ можно начинать с низкодозированной или ультранизкодозированной МГТ. Низкодозированная МГТ (1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона) назначается в среднем на 3–5 лет. На фоне терапии ежегодно оценивают соотношение «польза – риск». Впоследствии, после оценки клинической эффективности лечения, пациентку можно перевести на ультранизкодозированный режим (0,5 мг/2,5 мг).

Следует отметить, что низкодозированная МГТ препаратом Фемостон® конти (1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона) показана в целях лечения вазомоторных симптомов и профилактики остеопороза. Поэтому, если пациентка имеет высокий риск развития остеопороза, терапию нужно начинать с этой дозы. Другим вариантом стартовой схемы МГТ в постменопаузе является назначение ультранизкодозированного препарата Фемостон® мини (0,5 мг/2,5 мг соответственно). Этот режим продемонстрировал низкую вероятность развития прорывных кровотечений. В то же время он может быть вполне достаточен для купирования вазомоторных симптомов. Единственное, что нужно учитывать, – у него нет показаний «профилактика остеопороза». Однако и этой дозы гормональных препаратов у большинства пациенток достаточно для сохранения нормального состояния костной ткани.

Если через один-два месяца эффект от МГТ незначителен, рассматривают вопрос о переводе пациентки на низкодозированную терапию (Фемостон® конти).

Алгоритмы ведения пациенток разработаны на основании результатов объединенного анализа исследований эффективности и безопасности ультра- и низкодозированной комбинированной МГТ (Фемостон® мини и Фемостон® конти) у женщин в постменопаузе.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании принимали участие 313 женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом (более 50 приливов в неделю средней и тяжелой степени тяжести). Пациенток рандомизировали на группы: эстрадиол + дидрогестерон в низкой дозе (Фемостон®

континти), ультранизкой дозе (0,5 мг/2,5 мг Фемостон® мини) и три цикла плацебо с переводом на ультранизкую дозу. Результаты исследования показали хорошую эффективность МГТ в группах Фемостона континти и Фемостона мини. Зафиксировано снижение продолжительности кровотечения на фоне непрерывного приема препарата как в низкой, так и в ультранизкой дозе. При этом среднее количество дней с кровотечениями на ультранизкой дозе (Фемостон® мини) было в два раза меньше по сравнению с группой пациенток, получавших препарат в дозе 1 мг/5 мг (Фемостон® континти)²⁶.

В другом открытом многоцентровом исследовании с участием 446 женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом с интактной маткой в течение 52 недель оценивали эффективность и безопасность ультранизкодозированной МГТ на примере препарата Фемостон® мини. Авторы исследования пришли к выводу, что непрерывный прием препарата Фемостон® мини эффективно защищает эндометрий у женщин в постменопаузе с благоприятным показателем частоты аменореи. Таким образом, в ходе исследования был подтвержден благоприятный профиль безопасности Фемостона мини²⁷.

Объединенный анализ указанных исследований позволил определить особенности назначения ультранизкодозированного препарата для МГТ в зависимости от возраста, длительности менопаузы и индекса массы тела. Показано, что приливы в большей степени снижаются на ультранизкой дозе у пациенток в возрасте старше 55 лет при длительности менопаузы более пяти лет. Препарат Фемостон® мини демонстрирует

²⁶ 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.

²⁷ Bergeron C., Nogales F., Rechberger T. et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate // *Maturitas*. 2010. Vol. 66. № 2. P. 201–205.

высокую эффективность у пациенток не только с нормальной, но и избыточной массой тела. Кроме того, непрерывный прием препарата Фемостон® мини эффективно защищает эндометрий у женщин в постменопаузе с благоприятным показателем частоты аменореи. Наименьшее число дней с кровотечениями отмечается у женщин при длительности постменопаузы свыше пяти лет. Фемостон® мини положительно влияет на систему гемостаза за счет активации фибринолиза.

Влияние на синтез тромбина отсутствует. Безусловно, эти данные особенно актуальны в период пандемии коронавируса²⁸. В заключение профессор С.В. Юрнева еще раз подчеркнула, что представленные алгоритмы применения МГТ у женщин в период пери- и постменопаузы – первая в России и мире пошаговая инструкция по использованию МГТ в различных клинических ситуациях. Важно помнить два ключевых фактора оценки окна терапевтических возможностей – возраст

женщины на момент обращения и стадию репродуктивного старения. Главный принцип назначения гормональной терапии – подбор наименьшей, но эффективной дозы. Ультранизкодозированная МГТ (Фемостон® мини) более безопасна при сопоставимой эффективности с низкодозированной у женщин старше 55 лет с длительностью постменопаузы свыше пяти лет. Поэтому у таких пациенток целесообразно начинать лечение с ультранизких доз комбинации эстрадиола и дидрогестерона.

Безопасность менопаузальной гормональной терапии: как избежать рисков

Дискуссию продолжил клинический профессор по специальности «акушерство и гинекология» медицинского факультета Сиднейского университета (Австралия), экс-президент Международного общества по менопаузе Родни БАЙБЕР (Rodney BABER). Он отметил, что основное показание к приему МГТ – облегчение беспокоящих менопаузальных вазомоторных симптомов. Несомненно, МГТ является наиболее эффективным средством купирования менопаузальных симптомов и должна быть включена в общую стратегию качества жизни женщин среднего возраста²⁹. В Кокрейновском систематическом обзоре при сравнении с плацебо показано, что МГТ в любой форме на 87% снижает тяжесть менопаузальных симптомов. По эффективности ни один другой способ купирования менопаузальных симптомов не может сравниться с МГТ³⁰.

Кроме того, результаты рандомизированного клинического исследования WHI продемонстрировали, что МГТ повышает МПКТ, сокращает риск остеопороза и соответственно вызванных им переломов, в частности в шейке бедра и позвоночнике³¹. Конечно, в целях снижения риска переломов необходимо учитывать личные предпочтения женщин в отношении терапии. Прежде всего их нужно проконсультировать о том, какие меры по поддержанию здорового питания и образа жизни им следует предпринять. Еще одним важным преимуществом МГТ является поддержание сердечно-сосудистого здоровья. Как известно, после наступления менопаузы риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин стремительно возрастает. МГТ при начале использования не позднее десяти лет после последней менструации позволяет снизить подобный риск. С назначением МГТ связаны определенные риски, которые

можно минимизировать. Так, МГТ, инициированная не позднее десяти лет после последней менструации, ассоциируется с максимальной пользой и минимальным риском. Среди наиболее часто встречающихся краткосрочных рисков – нагрубание молочных желез, вздутие живота, а также вагинальное кровотечение. Риск краткосрочных побочных эффектов минимизируется началом МГТ в более низких дозах. При использовании более низкой дозы 0,5 мг эстрадиола по сравнению с 1 мг в непрерывном комбинированном режиме МГТ в течение шести месяцев количество дней с кровотечением существенно сокращается. У большинства женщин побочные эффекты исчезают в течение шести месяцев после начала такого режима. Иными словами, начинать МГТ рекомендуется с наиболее низкой дозы для минимизации побочных эффектов и повышать дозу только при необходимости дополнительного купирования симптомов. Среди долгосрочных выделяют три основных риска МГТ –

²⁸ Piróg M., Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017. Vol. 96. № 12. P. 1438–1445.

²⁹ De Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V. et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19. № 4. P. 313–315.

³⁰ MacLennan A.H., Broadbent J.L., Lester S., Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 4. CD002978.

³¹ Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2002. Vol. 288. № 3. P. 321–333.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

тромбоэмболию, РМЖ и рак эндометрия.

Основными факторами риска тромбоэмболии являются возраст, иммобилизация, курение, избыточная масса тела, тромбофилия в семейном анамнезе, ВТЭ в личном анамнезе, беременность, пероральный режим МГТ или контрацептивов. Прием конъюгированного эстрогена в монорежиме повышает риск ВТЭ с базовой единицы до 1,34. На фоне приема его комбинации с МПА показатель риска возрастает до 2,09³².

Впрочем, не следует забывать, что для женщин в возрасте 50–60 лет абсолютный риск ВТЭ составляет один-два случая на 1000 женщин в год. Пероральный прием МГТ повышает этот риск до 2–4 случаев на 1000 женщин в год. Уровень риска зависит от выбора эстрогенового/прогестагенового компонента. При трансдермальной терапии роста риска ВТЭ не происходит³³. Это подтверждают и результаты британской исследовательской работы, опубликованные в 2019 г. Ученые изучили базу данных обращений к врачам общей практики. В исследовании были проанализированы данные 80 396 женщин в возрасте 40–80 лет с ВТЭ и 391 494 женщин контрольной группы. Авторы пришли к выводу, что в отличие от пероральной МГТ трансдермальные препараты не влияют на рост риска ВТЭ. Уровень риска зависит от выбора прогестагена. Наиболее низким риском характеризуется дидрогестерон³³.

В клинической практике у пациенток и врачей часто возникает вопрос, можно ли продолжать

принимать МГТ после случившегося тромбоэмболического события. Согласно рекомендациям Американского эндокринологического общества, прежде чем принять решение о назначении МГТ, нужно собрать детальный анамнез, сведения о предыдущих эпизодах ВТЭ, провести скрининг на тромбофилию. По мнению экспертов, ВТЭ, связанная с иммобилизацией, хирургическим вмешательством или переломом, не всегда является противопоказанием к назначению трансдермальной МГТ. Пациентки с тромбофилией или ВТЭ, обусловленной приемом КОК или МГТ, должны прекратить прием. Тем, кому МГТ показана, целесообразно подбирать минимальную эффективную дозу, отдавая предпочтение трансдермальному биоидентичному эстрогену, при необходимости в сочетании с нейтральным прогестагеном дидрогестероном либо прогестероном³⁴.

Сходные рекомендации можно дать любой женщине с избыточным весом, гипертензией, диабетом, а также курящей.

Безусловно, не только пациенток, но и многих врачей беспокоит вопрос, повышается ли риск развития РМЖ на фоне МГТ.

В исследованиях активно изучали и продолжают изучать проблему ассоциации МГТ с риском развития РМЖ и смерти от него. Так, проведено наблюдение за участницами исследования WHI для оценки заболеваемости и смертности в аспекте РМЖ и приема гормонов. Полученные данные продемонстрировали, что прием эстрогена женщинами

после гистерэктомии ассоциируется с более низким риском РМЖ и смерти от него. В свою очередь прием эстрогена в комбинации с МПА женщинами без гистерэктомии связан с более высоким риском развития РМЖ. Однако существенной разницы между показателями в отношении риска смерти от РМЖ в группах женщин, получавших эстроген или эстроген + МПА, не зафиксировано⁸.

Таким образом, несмотря на прежние опасения, смертность от РМЖ на фоне приема МГТ не возрастает. Его встречаемость могла бы быть еще ниже, если бы использовались нейтральные биоидентичные прогестагены.

Данные французского когортного исследования E3N во многом это подтверждают. В рамках исследования 80 377 женщин находились под наблюдением в течение 8,1 года. Показано, что у женщин, принимавших эстроген с прогестероном или дидрогестероном, риск РМЖ не повышался. В то же время среди пациенток, получавших эстроген с синтетическими прогестагенами, этот риск возрос³⁵.

В финском пятилетнем наблюдении за 50 210 женщинами имела место схожая картина: риск РМЖ не возрастал у женщин, принимавших эстроген и дидрогестерон, в отличие от пациенток, получавших синтетические прогестагены³⁶.

В исследовании «случай – контроль» с использованием базы данных в обращении к врачам общей практики в группе женщин в возрасте 50–59 лет монотерапия

³² Curb J.D., Prentice R.L., Bray P.F. et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. № 7. P. 772–780.

³³ Canonico M., Fournier A., Carcaillon L. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010. Vol. 30. № 2. P. 340–345.

³⁴ 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.

³⁵ Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107. № 1. P. 103–111.

³⁶ Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. № 1. P. 65–73.

эстрогеном не ассоциировалась с повышением риска РМЖ на период до пяти лет. Риск РМЖ был выше у женщин, принимавших эстроген с синтетическим прогестагеном. При этом у женщин, принимавших эстроген с дидрогестероном, повышение риска РМЖ не отмечалось в течение пяти лет. По истечении указанного срока наблюдался минимальный рост риска РМЖ¹¹.

Риск РМЖ, ассоциированный с приемом МГТ, особенно на фоне монотерапии эстрогенами или комбинированной терапии с нейтральным прогестагеном, очень низок, намного ниже по сравнению с рядом нефармакологических рисков, оказывающих значительно более выраженное влияние на канцерогенез. Среди факторов риска РМЖ следует выделить прием алкоголя два раза в сутки, курение, избыточный вес и ожирение, недостаточную физическую активность.

Для минимизации риска РМЖ необходимо подбирать минимальную эффективную дозу активных компонентов МГТ и использовать нейтральный прогестаген, например дидрогестерон.

Кроме того, перед началом терапии рекомендуется актуализировать скрининг молочных желез и продолжать маммографию по алгоритму, утвержденному в стране. Первую оценку действия МГТ необходимо провести через три месяца и убедиться, что пациентка удовлетворена лечением, побочные эффекты отсутствуют. Далее следует повторять оценку эффективности и безопасности МГТ ежегодно. Терапию нужно продолжать настолько долго, насколько она необходима для купирования симптомов.

Наиболее распространенными противопоказаниями к МГТ являются внеплановое вагинальное

кровотечение и нелеченая гиперплазия эндометрия. Постменопаузальное кровотечение – маточное кровотечение после года или более персистирующей аменореи, вызванной потерей овариальной активности³⁷. В большинстве случаев кровотечение в постменопаузе обусловлено доброкачественными причинами. В 60–80% случаев его вызывает атрофия эндометрия или влагиалица, в 2–12% – полипы эндометрия. Тем не менее около 10% случаев постменопаузального кровотечения связано с гиперплазией или раком эндометрия. Поэтому любое кровотечение в постменопаузе должно сопровождаться тщательным диагностическим поиском для исключения рака эндометрия. Прежде всего необходимо собрать подробный анамнез женщины с кровотечением, включающий время кровотечения, его регулярность, объем, принимаемые лекарственные препараты, включая МГТ, характеристику половой жизни пациентки. Необходимо также провести физикальный осмотр, в том числе внутренний гинекологический с визуализацией влагиалица и шейки матки. Что касается конкретных исследований, качественное трансвагинальное УЗИ – отличный метод для первой линии диагностического поиска при кровотечении. Толщина эндометрия менее 4 мм имеет отрицательное прогностическое значение для рака эндометрия в 99%. В случае если по результатам УЗИ невозможно подтвердить тонкий эндометрий, требуется дополнительное обследование, включая амбулаторную биопсию эндометрия либо гистероскопию с диагностическим выскабливанием. Поскольку рак эндометрия, особенно 2-го типа, возможен и при тонком эндометрии, при персистирующем кровотечении выполнение биопсии эндометрия обязательно для

подтверждения или исключения злокачественного состояния.

На сегодняшний день получены данные о ведении пациенток с кровотечением на фоне приема МГТ. Рекомендуется подбирать нейтральный прогестаген с такой дозой и на такой срок, при которых достигается максимальная польза при минимальном риске.

Существует несколько потенциальных причин незапланированного кровотечения на фоне приема МГТ. Кровотечение у женщин, принимающих МГТ в комбинированном непрерывном режиме, встречается достаточно часто в начале терапии и в первые несколько месяцев ее использования. Не исключены и другие причины, такие как нарушение режима, заболевания печени, лекарственное взаимодействие, доброкачественные новообразования (полипы эндометрия или шейки матки), цервицит, патология выделительной системы или желудочно-кишечного тракта.

Установлено, что кровотечение у женщин, принимающих комбинированную трансдермальную МГТ, встречается чаще, чем у тех, кто получает комбинированную пероральную МГТ³⁸.

Итак, для комбинированной непрерывной МГТ характерно кровотечение на протяжении первых шести месяцев приема. Кровотечение, продолжающееся более шести месяцев, требует диагностического поиска. Для циклической МГТ свойственно кровотечение в конце прогестагеновой фазы цикла. Кровотечение, необычное по времени, длительности или объему, требует диагностического поиска и дополнительных обследований женщины.

В указанных случаях начинать лучше всего с трансвагинального УЗИ. Только при толщине эндометрия не более 4 мм можно на 99%

³⁷ Munro M.G. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations // Perm. J. Winter. 2014. Vol. 18. № 1. P. 55–70.

³⁸ Clarke M.A., Long B.J., Morillo A.D.M. et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis // JAMA Intern. Med. 2018. Vol. 178. № 9. P. 1210–1222.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

быть уверенным, что у пациентки нет патологии эндометрия. Если выполнение УЗИ не представляется возможным, проводят амбулаторную биопсию. Но необходимо помнить, что амбулаторная биопсия может не показать точного результата, если поражено менее 50% поверхности полости матки. При неадекватных результатах биопсии, персистирующем или рецидивирующем кровотечении пациентке в обязательном порядке выполняют гистероскопию. Последние данные свидетельствуют о том, что риск развития рака

эндометрия у женщин, принимающих МГТ, ниже, чем у тех, кто МГТ не получает. Анализ датского общенационального когортного исследования показал, что риск развития рака эндометрия на фоне постменопаузального кровотечения на фоне МГТ ниже³⁹.

Резюмируя сказанное, профессор Р. Байбер отметил, что современная МГТ, инициированная у женщин с вазомоторными симптомами не позднее десяти лет после последней менструации, – эффективное и безопасное средство купирования симптомов, улуч-

шения состояния костной ткани и сердечно-сосудистой системы. Риск, ассоциированный с МГТ, невелик, и его можно минимизировать, если использовать индивидуальную терапию, наименьшую эффективную дозу, биоидентичные эстрогены и прогестагены, подбирать гормоны, подходящие конкретной женщине в конкретном режиме приема, и регулярно оценивать состояние пациентки. Важно прислушиваться к предпочтениям женщины, оценивать ее самочувствие и удовлетворенность лечением.

Дифференциальная диагностика кровотечений и тактика ведения пациенток для исключения онкологической патологии

Ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог общего медицинского отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, д.м.н., профессор Елена Александровна УЛЬРИХ подробно рассмотрела проблему кровотечений на фоне МГТ с точки зрения онкогинеколога. Она отметила, что любое вагинальное кровотечение у женщины в постменопаузе (более 12 месяцев после последнего естественного менструального цикла), не принимающей МГТ, требует обследования с целью исключения злокачественной патологии эндометрия. Женщины в постменопаузе, применяющие МГТ, могут оказать-

ся в группе риска по развитию незапланированных кровотечений из полости матки. У женщин в постменопаузе, получающих непрерывную комбинированную МГТ, значимость прорывного кровотечения зависит от давности постменопаузального периода и длительности приема МГТ.

При непрерывной комбинированной МГТ число женщин с кровотечением снижается после 6–12 месяцев ее использования, а после девяти месяцев ожидается, что только 3–10% женщин будут иметь это осложнение.

При трансдермальной форме непрерывной комбинированной МГТ число женщин, у которых после 12 месяцев ее использования наблюдаются кровотечения или кровянистые выделения, колеблется от 10 до 20%⁴⁰. Поэтому преимущество трансдермальной формы МГТ в этом случае не доказано.

Если кровотечения регистрируются на фоне непрерывной комбинированной МГТ, которая была назначена при длительности постменопаузального периода до 12 ме-

сяцев, аменорея часто не достигается, предположительно из-за наличия остаточного эндометрия, стимулированного эндогенными эстрогенами. В этой ситуации часто возникают непредсказуемые прорывные кровотечения, требующие дообследования. Во избежание этого рекомендуется использовать циклическую МГТ, по крайней мере при ее назначении в пределах 12 месяцев после последней менструации.

Кровотечение может развиваться через шесть месяцев на фоне непрерывной комбинированной МГТ у женщин с постменопаузальным периодом свыше 12 месяцев. В этой ситуации аменорея будет зависеть от баланса между эстрогеновым эффектом и прогестагеновым действием компонентов МГТ на эндометрий. Применение препарата Фемостон® в различных вариантах дозирования позволяет достичь эстрогенового и гестагенового баланса и избежать осложнений в виде непредсказуемого кровотечения из эндометрия.

Неадекватный прогестагеновый эффект способен привести к гиперплазии, кровотечению и повышению риска рака эндометрия. Однако чаще на фоне непрерывной комбинированной МГТ чрез-

³⁹ Bengtson M.B., Veres K., Nørgaard M. First-time postmenopausal bleeding as a clinical marker of long-term cancer risk: a Danish Nationwide Cohort Study // Br. J. Cancer. 2020. Vol. 122. № 3. P. 445–451.

⁴⁰ Lou Y.Y., Kannappar J., Sathiyathasan S. Unscheduled bleeding on HRT – do we always need to investigate for endometrial pathology? // Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2017. Vol. 6. № 10. P. 4174–4178.

мерный прогестагеновый эффект может вызвать кровотечение из атрофического эндометрия.

При разработке схемы МГТ следует также учитывать возможное наличие у пациенток факторов риска – ожирения, сахарного диабета, отягощенного наследственного анамнеза. До назначения МГТ женщинам проводят всестороннее обследование, собирается подробный анамнез. При этом внимание акцентируется не только на сборе тромботического анамнеза, но и на выявлении метаболического синдрома. Его наличие говорит о принадлежности женщины к группе риска по развитию злокачественного новообразования эндометрия.

К основным факторам повышенного риска развития рака тела матки относятся ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, артериальная гипертензия, а также отсутствие в анамнезе родов, бесплодие, синдром поликистозных яичников. Кроме того, повышенный риск развития рака тела матки ассоциируется с ранним менархе, поздней менопаузой. Существует еще крайне высокий, но редко встречающийся фактор риска рака тела матки – синдром Линча.

Признаки двух патогенетических вариантов рака эндометрия были предложены в начале 1970-х гг. Я.В. Бохманом. К первому варианту относят гормонозависимый, ко второму – автономный. Он характеризуется отсутствием каких-либо гормональных особенностей у женщины, агрессивным течением, но чаще развивается в более глубокой постменопаузе. В большинстве случаев рак тела матки относится к гормонозависимому патогенетическому варианту. В 80% случаев он развивается у женщин с метаболическим синдромом.

Несмотря на то что в последнее время активно внедряется новая молекулярно-генетическая клас-

сификация рака эндометрия, рассмотрение признаков рака эндометрия с точки зрения патогенетических вариантов, предложенных Я.В. Бохманом, остается востребованным методом верификации.

Молекулярно-генетическая классификация рака эндометрия включает четыре типа, установленных в ходе молекулярно-генетического исследования гистоструктуры злокачественного процесса. Выделяют опухоли с особыми мутациями и полумутациями: POLE, MSI, TP53, NSMP.

По словам докладчика, несмотря на то, что рак тела матки находится на первом месте в структуре онкогинекологической заболеваемости, его средний возраст составляет 65 лет. Он характеризуется наиболее благоприятным течением и прогнозом среди всех онкогинекологических опухолей и опухолей репродуктивной системы, включая РМЖ. Во многом это обусловлено наличием клинических проявлений и возможностью ранней диагностики злокачественного процесса.

Цели обследования женщины при незапланированном кровотечении на фоне непрерывной комбинированной МГТ – исключить рак эндометрия и установить причину для лечения доброкачественных изменений. Для этого нужно выяснить причину кровотечения и провести дифференциацию злокачественных и доброкачественных новообразований эндометрия. Диагностический поиск включает сбор подробного анамнеза, физикальное обследование. Последнее предусматривает осмотр вульвы, влагалища, шейки матки на предмет выявления визуальных признаков поражений или кровотечений, ПАП-тест. Не следует забывать о возможном развитии кровотечения из зоны промежности, уретры или прямой кишки¹⁵.

При дообследовании пациентки с незапланированным кровотечением на фоне МГТ самым удобным и простым способом диагностики является УЗИ органов малого таза. При этом решающее значение для дальнейшей тактики ведения имеет уровень профессионализма специалиста, который проводит УЗИ.

Надо отметить, что публикации последних лет содержат неоднозначные результаты УЗИ при постменопаузальном кровотечении при небольшой толщине эндометрия. Предложенные ультразвукографические критерии при постменопаузальном кровотечении при сонографической толщине эндометрия более 4,5 мм не удовлетворяют критериям воспроизводимости и требуют доработки⁴¹. В связи с этим алгоритм ведения женщин при незапланированном кровотечении на фоне МГТ для исключения рака эндометрия предусматривает сбор анамнеза, определение режима МГТ, проведение трансвагинального УЗИ специалистом экспертного уровня. У женщин с кровотечением на фоне циклической МГТ при толщине эндометрия более 7 мм выполняют его биопсию или гистероскопию с биопсией для исключения злокачественного процесса эндометрия. Если толщина эндометрия не превышает 7 мм, необходимо исключить другие причины кровотечения и продолжать динамическое наблюдение в течение одного-двух месяцев.

При незапланированном кровотечении на фоне непрерывной МГТ и выявлении по данным УЗИ толщины эндометрия более 4 мм выполняются гистероскопия и биопсия эндометрия. Если толщина менее 4 мм, пациентку можно оставить под недлительным наблюдением. При повторном кровотечении ей проводят гистероскопию и обследование эндометрия. Если незапланиро-

⁴¹ Sladkevicius P., Installé A., Van Den Bosch T. et al. International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness 4.5 mm: agreement and reliability study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 51. № 2. P. 259–268.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

ванное кровотечение сохраняется после первых шести месяцев непрерывной комбинированной МГТ, женщине показано исследование эндометрия. Очевидно, что единственным однозначным подтверждением отсутствия злокаче-

ственного процесса является гистологическое заключение. Более подробно каждый из алгоритмов представлен в публикации¹⁵. Таким образом, проблема с незапланированным кровотечением часто возникает при приеме как

циклических, так и непрерывных препаратов МГТ. Рациональный выбор препарата и понимание механизмов аномального кровотечения во время гормональной терапии – путь к успешному применению МГТ.

Ведение больных с аномальным маточным кровотечением на фоне менопаузальной гормональной терапии

В заключительном докладе заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор Наталья Михайловна ПОДЗОЛКОВА рассказала о ведении пациенток с аномальным маточным кровотечением на фоне МГТ. Она подчеркнула, что одной из актуальных проблем, стоящих перед акушерским и гинекологическим сообществом не только в нашей стране, но и во всем мире, является приверженность МГТ.

Применение МГТ должно быть длительным и исчисляться годами. Поэтому приверженность пациентки терапии является важным аспектом применения МГТ. Тем не менее достаточно высокая доля женщин прерывает первоначально назначенную схему приема МГТ уже через год (31–45,6%). Следует отметить, что наступление менопаузы влияет на приверженность пациенток лечению других заболеваний. Прежде всего это касается вируса папилломы человека и связанных с ним гинекологических заболеваний. Получается, что переход женщины на новый этап жизни сопряжен с рядом изменений, нарушающих привычный ритм жизни. Аномальное маточное кровотечение во время приема МГТ – одна из основных причин прекращения лечения. Примерно 25–50% женщин прекращают прием МГТ. На фоне циклической МГТ частота аномального кровотечения составляет 8–40%. В половине случаев кровотечение связано с так называемой преждевременной менструальноподоб-

ной реакцией, которая возникает до 11-го дня приема гестагена. Менее чем в 10% случаев на фоне циклической МГТ отмечаются прорывные кровотечения.

Частота аномального кровотечения у женщин в постменопаузе на фоне непрерывной МГТ достигает 77%. После 6–9 месяцев приема гормональных препаратов частота незапланированных маточных кровотечений снижается и не превышает 3–10%.

Механизмы развития кровотечения в общемедицинской и гинекологической практике хорошо известны. Прежде всего это разрыв или разъедание стенки сосуда (эрозивное кровотечение), повышение проницаемости сосудистой стенки (диapedезное кровотечение), связанное с наличием воспалительного процесса. В гинекологии выделяют уникальный механизм возникновения кровотечения – отторжение функционального слоя эндометрия с сопутствующим кровотечением при снижении в крови уровня циркулирующих половых стероидных гормонов. В этом случае имеет место сочетание диapedезного кровотечения и кровотечения вследствие разрыва сосудистой стенки. Подобное кровотечение носит самоограничительный характер и зависит от концентрации половых стероидов.

На фоне МГТ не исключено появление аномального маточного кровотечения. К сожалению, точные механизмы его возникновения на фоне гормональной терапии до конца не известны. Предполагают, что такое кровотечение может быть связано с увеличением экспрессии факторов роста в строме, измене-

нием продукции матриксных металлопротеиназ и соответствующих тканевых ингибиторов металлопротеиназ, усилением пролиферации клеток эндотелия кровеносных сосудов, замедлением процессов роста и дифференцировки мышечных клеток спиральных артериол.

На самом деле менструальное кровотечение и менструальноподобное кровотечение на фоне МГТ имеют свои особенности. Так, при менструальном кровотечении отторгается 2/3 эндометрия и происходит разрыв спиральных артериол. Менструальноподобное кровотечение на фоне МГТ сопровождается локальным повреждением верхнего слоя эндометрия, повреждением вновь образованных сосудов микроциркуляторного русла, в основном капилляров, в эндометрии.

На фоне МГТ сосуды эндометрия становятся более хрупкими, стенки состоят из эндотелиальных клеток, базальной мембраны и перицитов. Отсутствуют гладкомышечные клетки, ответственные за сужение и спазм кровеносных сосудов.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что гормональная терапия не вызывает значимого увеличения калибра сосудов, не сопровождается изменением экспрессии матриксных металлопротеиназ и усиленной продукцией факторов роста эндотелия кровеносных сосудов. На фоне применения комбинированной МГТ отмечается снижение актина в гладкомышечных клетках в составе стенки сосудов и перицитах, а также более выражена лейкоцитарная инфильтрация. Сосуды эндометрия становятся более хрупкими.

Многочисленные исследования, проведенные в разных странах мира, продемонстрировали, что в 90% случаев на фоне применения

различных режимов МГТ развиваются атрофические процессы. Полип или другая патология эндометрия, не диагностированные до начала МГТ, в 7–8% случаев могут проявиться на фоне ее применения. Возникновение незапланированного кровотечения при использовании МГТ прежде всего должно насторожить врача в отношении исключения онкологических процессов. Поэтому первоочередная задача – установить возможную причину кровотечения.

Любое вагинальное кровотечение у женщин в постменопаузе, не принимающих МГТ, требует дальнейшего исследования эндометрия для исключения рака. Согласно утверждению экспертов Международного общества по менопаузе, кровотечение в постменопаузе – это рак эндометрия, пока не доказано обратное.

Слепая биопсия эндометрия приемлема для начального обследования. Но надежным методом она считается, только когда рак занимает более 50% поверхности эндометрия. Однако взятие образцов вслепую по-прежнему остается адекватным первым шагом при обследовании пациенток.

При аномальном кровотечении у ранее обследованных женщин, получающих МГТ, необходимо провести поэтапное дообследование. В первую очередь выполняют УЗИ на предмет исключения воспаления и заболеваний матки, таких как аденомиоз, полипы эндометрия, субмукозная миома, эндометрит с атрофией и, наконец, гиперплазия и рак эндометрия.

Самые частые и легко устранимые причины, приводящие к появлению кровотечения, – нарушение правил приема препаратов. В этом случае врач должен найти контакт с пациенткой и провести беседу о важности соблюдения правил приема терапии, связи незапланированных кровотечений с нарушением приема МГТ. Сказанное касается кровотечения, спровоцированного лекарственным взаимодействием.

Причинами аномального кровотечения на фоне МГТ могут быть острые и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, которые способствуют нарушению всасывания, метаболизма и экскреции гормонов. На риск развития аномального кровотечения влияет ожирение. Важным вопросом является адекватное соотношение «эстроген – гестаген» в комбинированных препаратах для МГТ. Необходимо понимать, что в каждом индивидуальном случае переход от периода перименопаузы к периоду постменопаузы сопровождается особыми состояниями, не связанными с собственной продукцией стероидных гормонов. Поэтому не всегда удается выбрать оптимальную дозу препарата, необходимую конкретной больной. В таких случаях следует корректировать соотношение и режим введения препарата.

Единого мнения о тактике действия при сохраняющемся кровотечении или показаниях к повторной оценке анамнеза и клинической картины у пациенток с кровотечением на фоне МГТ не существует. В основе любого действия, направленного на остановку кровотечения в соответствующий момент времени, должна лежать правильная интерпретация причин кровотечения. В частности, необходимо адекватно оценивать симптомы и характеристики пациентки, проверять всасывание и распределение назначенных гормональных препаратов, используемую схему, оценивать время возникновения кровотечения и исключать интеркуррентную или не выявленную на начальном этапе обследования органическую причину кровотечения.

Алгоритм обследования больных с аномальным кровотечением на фоне МГТ предполагает несколько последовательных этапов: исключение сопутствующих заболеваний и факторов риска развития кровотечения, уточнение вида терапии, используемого женщиной (циклическая или непрерывная МГТ).

При циклической МГТ обращают внимание на кровотечения, повторяющиеся более чем в двух циклах. При непрерывной МГТ после шести месяцев кровотечения рассматривают как патологическое на фоне назначения МГТ. После определения типа кровотечения выбирают тактику ведения пациенток¹⁵.

При кровотечении во время циклической МГТ, если оно возникает в эстрогеновой фазе, увеличивают дозу или меняют тип гестагена. При неэффективности этого шага снижают дозу эстрогена.

Аналогичный алгоритм действий применяют, если кровотечение возникает в гестагеновой фазе до момента отмены приема препарата. Нужно изменить дозу или сменить тип гестагена. При кровомазании на протяжении всего периода приема МГТ следует увеличить дозу эстрогена.

В периоде постменопаузы прорывные кровотечения могут встречаться на фоне низкодозированной непрерывной МГТ в течение первых шести месяцев. Особенно часто они регистрируются у женщин с ожирением. Наличие ожирения, отягощенного наследственного анамнеза и сахарного диабета – факторы риска поражения эндометрия. Чаще при приеме низкодозированной МГТ возникает проблема, связанная с кровотечением из атрофичного эндометрия. Тактика ведения пациенток с кровотечением во время непрерывной МГТ предполагает уменьшение дозы эстрогена. Если этого недостаточно для купирования вазомоторных симптомов, допускается возвращение к циклической гормональной терапии или увеличивается доза гестагена либо меняется тип гестагена, входящего в состав МГТ.

Подводя итог, профессор Н.М. Подзолкова отметила, что врачи должны активно взаимодействовать с пациентками, ведь только в таком тандеме можно достичь положительного результата. Основная задача – повысить приверженность пациенток лечению, их мотивацию к применению МГТ в целях сохранения качества жизни, работоспособности и здоровья. 