

Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе

С.В.Юренева[✉], Л.М.Ильина, О.В.Якушевская

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

При рассмотрении различных аспектов менопаузы недостаточно внимания уделяется значительному снижению качества жизни женщин в переходном периоде и ранней постменопаузе. Своевременно назначенная менопаузальная гормональная терапия эффективно купирует менопаузальные симптомы и улучшает на данный момент качество жизни, а также риск развития болезней старения, что может повысить качество жизни, связанное со здоровьем, и общее благополучие женщин на более отдаленную перспективу. Выбор препарата должен определяться его составом и клиническими характеристиками конкретной пациентки.

Ключевые слова: качество жизни, связанное со здоровьем, менопаузальная гормональная терапия.

[✉]syureneva@gmail.com

Для цитирования: Юренева С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. Гинекология. 2016; 18 (1): 24–29.

Menopausal hormone therapy in postmenopausal women: the quality of life today and in the long term

S.V.Yureneva[✉], L.M.Ilyina, O.V.Yakushevskaya

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1179974, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

In considering the various aspects of menopause, not enough attention is paid to a significant reduction in the quality of life for women in transition and early postmenopause. Timely administration of menopausal hormone therapy is effective in reducing menopausal symptoms and improves quality of life at a given time, as well as the risk of developing diseases of aging, that can improve the quality of life related to health, and overall well-being of women in the more distant future. The choice of medication should be determined by its composition and clinical characteristics of the particular patient.

Key words: quality of life, quality of life, health-related, menopausal hormone therapy.

[✉]syureneva@gmail.com

For citation: Yureneva S.V., Ilyina L.M., Yakushevskaya O.V. Menopausal hormone therapy in postmenopausal women: the quality of life today and in the long term. Gynecology. 2016; 18 (1): 24–29.

При рассмотрении различных аспектов менопаузы до сих пор недостаточно внимания уделяется значительному снижению качества жизни (quality of life – QoL) женщин в переходном периоде и ранней постменопаузе, несмотря на последовательное изучение этого вопроса в разных исследованиях [1–4]. Качество жизни женщин в процессе старения репродуктивной системы вообще не оценивалось в ходе исследования «Инициатива здоровья женщин» (WHI) [5], хотя резкое снижение этого показателя вследствие разнообразных менопаузальных симптомов фактически является главной причиной обращения женщин за медицинской помощью в этот период. К сожалению, многие врачи относят вопросы снижения QoL к числу «общих» и не столь важных для клинической практики, в то время как именно восприятие женщиной качества своей жизни – главный терапевтический результат, определяющий приверженность лечению.

В связи с быстрым ростом популяции женщин среднего и старшего возраста в числе других главных принципов при использовании менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в последних рекомендациях Международного общества по менопаузе (International Menopause Society – IMS) за 2016 г. значатся оптимизация КЖ и обеспечение долгосрочного благополучия этой популяции женщин [6].

Своевременно назначенная МГТ эффективно снижает менопаузальные симптомы, улучшает QoL на данный момент времени [7, 8], снижает риск остеопороза и связанных с ним переломов, атеросклероза/ишемической болезни сердца (ИБС) и нейродегенеративных заболеваний, т.е. может повысить качество жизни, связанное со здоровьем (health-related QoL – HRQoL), и общее благополучие на более отдаленную перспективу по сравнению с женщинами, не получавшими такую терапию [6, 9].

Оценка качества жизни

Изменение качества жизни в переходный период во многом зависит от наличия или отсутствия выраженных мено-

паузальных симптомов [1]. Как и боль, индивидуальное восприятие человеком QoL нелегко оценить, поскольку оно является полностью субъективным показателем. До настоящего времени не существует общепринятого определения QoL или оптимальных инструментов для его измерения, несмотря на высокую ценность этого показателя для подтверждения правильности выбора лечения. Такой инструмент, как HRQoL, позволяет оценить воздействие состояния здоровья или лечебных мероприятий на разные аспекты: физическое и эмоциональное состояние, ограничение социальной активности и ощущение общего благополучия.

Разработано множество инструментов для оценки QoL, используемых при проведении исследований в области менопаузы, которые подразделяются на общие (Short Form-36, EuroQoL), специфические менопаузальные (Greene Climacteric Scale, Women's Health Questionnaire – WHQ, Menopause Rating Scale – MRS) и комбинированные (Utian Quality of Life – UQoL и Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – MENQoL). Последние помогают оценить не только качество жизни в переходный период или в постменопаузе в целом, но и выраженность/степень вмешательства менопаузальных симптомов в повседневную жизнь женщины [4, 10].

Конечно, приведенные шкалы для изучения QoL чаще применяются в научных исследованиях, но вопрос об изменении качества жизни следует задать пациентке, когда через 2–3 мес от начала МГТ она придет на консультацию с целью оценки эффективности и переносимости лечения. В статье канадских экспертов приводится клинический случай, как одна пациентка во время такого визита на вопрос о качестве жизни ответила: «У меня накопилось слишком много пияжам» и пояснила, что еще 2 мес назад до начала гормональной терапии ночная потливость была настолько тяжелой, что приходилось держать несколько пияжам у кровати, чтобы менять их много раз за ночь [11]. На фоне гормональной терапии такая необходимость отпала и теперь

пациентка спит всю ночь, не просыпаясь. Печальная сторона этой истории состоит в том, что пациентка провела 2 года, пробуя различные альтернативные методы лечения, и не находила облегчения. По-видимому, лечащий врач не слишком интересовался качеством ее жизни.

Работающие женщины

Вопрос снижения качества жизни особенно актуален для работающих женщин вследствие негативного влияния менопаузальных симптомов на продуктивность и экономическую рентабельность труда [12–15]. В целом комплексные материальные затраты женщин с этими проявлениями на медицинскую помощь, покупку лекарств, а также потеря заработной платы при взятии больничных листов на 40% превышают таковые у женщин без симптомов [16].

С другой стороны, в крупном популяционном исследовании финские ученые, изучавшие различные аспекты качества жизни у женщин среднего возраста ($n=6408$, возраст 41–54 года) с помощью опросника WHQ, включающего 8 кластеров симптомов (соматические проявления, депрессия, когнитивные трудности, тревога/страхи, сексуальная функция, вазомоторные симптомы, нарушение сна и менструальные симптомы), показали, что помимо более старшего возраста, повышения индекса массы тела, низкого образовательного уровня и вредных привычек качество жизни снижалось у вышедших на пенсию или безработных женщин по сравнению с работающими сверстницами [17]. Авторы исследования пришли к заключению, что более высокий социально-экономический статус, здоровый образ жизни необходимы для хорошего QoL женщин средних лет, поэтому следует поощрять женщин к профессиональной занятости. В этой связи своевременно назначенная МГТ может помочь разрешить это противоречие, ведь она признана самым эффективным методом лечения наиболее распространенных менопаузальных проявлений вазомоторных симптомов (50–82%) [6] и убедительно продемонстрировала не только свою эффективность, но и экономическую рентабельность, в том числе среди работающих женщин [18].

Проявления менопаузы, нарушающие качество жизни

Традиционно наибольшее внимание исследователей и врачей уделяется приливам, хотя эти «классические» признаки редко существуют изолированно, более того, иногда другие симптомы могут приносить женщине больше беспокойства. В последнее время разрабатывается концепция сочетания отдельных менопаузальных симптомов (кластеров) [19]. Возможно, в будущем изучение наиболее часто встречающихся сочетаний симптомов и их влияния на качество жизни женщин поможет выработать новые подходы к ведению менопаузы.

Женщины в пери- и постменопаузе с вазомоторными симптомами испытывают снижение многих **когнитивных функций**, включая трудности с планированием рабочего времени, вниманием, организацией труда, памятью и решением проблем, характерных для этого периода времени в целом [20, 21]. В ходе SMWHS (Seattle Midlife Women's Health Study) забывчивость и трудности с концентрацией внимания тесно коррелировали с приливами, тревогой, депрессивным настроением, снижением стрессоустойчивости, негативным восприятием своего здоровья и нарушением сна [22]. L.Drogos и соавт., применившие в своем исследовании широкий набор тестов для оценки объективного состояния памяти, доказали корреляцию между объективными/субъективными изменениями памяти и вазомоторными проявлениями [23].

Нарушение сна – достаточно распространенный симптом в переходном периоде и часто сочетается с приливами, ночным гипергидрозом, депрессией и когнитивным дефицитом [19, 24, 25]. Примерно 40% женщин в возрасте от 42 до 50 лет предъявляют жалобы на проблемы со сном (трудности с засыпанием, поверхностный или прерывистый сон, пробуждение ранее назначенного срока и др.); такой сон не дает ощущения отдыха, не восстанавливает силы и сопровождается дневной сонливостью [26].

Высокая частота умеренных/тяжелых приливов коррелирует с объективно подтвержденной фрагментацией сна (частые пробуждения и длительные прерывания сна по данным актиграфии), что в свою очередь связано с повышением уровня артериального давления (АД). При этом для женщин характерна более значимая корреляция уровня ночного АД с цереброваскулярными событиями, кардиальными осложнениями и повышением общей смертности [27].

Сохранение привлекательности, сексуальности и гармоничных сексуальных отношений крайне важно для самооценки и общего благополучия многих современных женщин в постменопаузе, особенно наступившей в более ранние сроки. В переходный период **сексуальная дисфункция** выявляется у 1/4–1/3 женщин [28]. Многие врачи связывают появление сексуальных нарушений со снижением уровня андрогенов, однако в отличие от хирургической менопаузы естественная менопауза не приводит к резкому снижению уровня этих гормонов в биодоступной форме [29], но оказывает множественное негативное воздействие на эту сферу жизни женщины вследствие менопаузальных симптомов, изменения пропорции тела/фигуры, депрессивных проявлений, сухости влагалища/диспареунии, ухудшения состояния кожи и др. [30]. Поэтому в последних рекомендациях Международного общества по менопаузе (IMS, 2016) приведены следующие ключевые выводы по данному вопросу с уровнем доказательности [6]: «Рассмотрите возраст, тип и время с момента менопаузы, вазомоторные симптомы и нарушение настроения, общее состояние здоровья, включая получение лекарств по поводу хронических заболеваний, а также личностные и межличностные факторы, решая проблему качества жизни и сексуальной благополучия [А]». И далее: «Не стоит полагать, что сексуальные отношения не важны для женщин старшего возраста, попытайтесь "сломать лед" в ходе обсуждения нерешенных вопросов, чтобы облегчить диалог на тему сексуального здоровья [В]. Диагностируйте и проводите необходимое лечение генитоуринарного синдрома/вульвовагинальной атрофии, чтобы избежать возникновения порочного круга между диспареунией и другими проявлениями женской сексуальной дисфункции [В]» [6].

Согласно опросу женщин, обратившихся в клинику, занимающиеся в Великобритании проблемой менопаузы, 64% отметили тягостные для них **изменения кожи**, особенно ее сухость [31]. Помимо сухости, мелкие и глубокие морщины, истончение, шероховатость, пигментация, ухудшение заживления ран и внешнего вида кожи беспокоят отдельных пациенток в разной степени – от легкой досады до резкого снижения качества жизни [32]. На фоне гипопостроении происходит существенное снижение (на 30%) коллагена типа I и III уже в первые несколько лет постменопаузы, затем оно продолжается со скоростью $\approx 2\%$ в год в сочетании со снижением влажности, гигроскопичных свойств и потерей эластичности [33]. Современные женщины рассматривают проявления старения кожи как отражение их общего состояния здоровья и благополучия, поэтому видимое ускорение этих процессов с наступлением менопаузы не может не повлиять на качество их жизни.

МГТ и качество жизни

В последних рекомендациях IMS (2016 г.) подтверждены ключевые принципы использования МГТ, которым мы следуем последние годы после реанализа данных WHI [34, 35], в том числе касающиеся качества жизни: «МГТ остается наиболее эффективной терапией вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии. Другие связанные с менопаузой жалобы, такие как мышечно-суставные, колебания настроения, нарушения сна и сексуальная дисфункция (включая снижение либидо), могут также улучшаться на фоне МГТ [6]. После получения результатов недавних рандомизированных контролируемых исследований: Osteoporosis Prevention Study (DOPS) [36], Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [37] и Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) [38] – в рекомендациях подтверждены также долговременная польза МГТ и существование **«окна возможностей»** в ранней постменопаузе для про-

филактики хронических заболеваний (остеопороза и ИБС) и снижения общей смертности у женщин, начавших МГТ в близкие к менопаузе сроки [6], что связано с повышением HRQoL в долгосрочной перспективе.

Важность правильного выбора препарата

В рекомендациях IMS (2016 г.) подчеркивается также, что МГТ включает широкий список различных гормональных продуктов и путей их введения с потенциально разными рисками и преимуществами, в связи с чем термин «эффект класса» окончательно признан неправомерным [6]. МГТ должна быть максимально индивидуализированна и выбор препарата должен определяться многими факторами: характером симптомов и потребностью профилактики хронических заболеваний, хотя данная терапия не должна назначаться только с этой целью, личным и семейным анамнезом, результатами обследования и, в конечном счете, предпочтениями самой пациентки. В этой связи врач должен хорошо разбираться в нюансах эффектов отдельных препаратов.

При выборе МГТ с учетом повышения HRQoL в качестве ключевого результата в большинстве клинических случаев предпочтение можно отдать «линейке» препаратов, содержащих прогестаген дроспиренон (ДРСП) с уникальным сочетанием антиандрогенных и антиминералокортикоидных эффектов: низкодозированной комбинации 1 мг 17 β -эстрадиола/2 мг ДРСП (Анжелик®) и ультранизкодозированной комбинации 0,5 мг E2/0,25 мг ДРСП (Анжелик® Микро), недавно появившейся на нашем рынке. Нельзя забывать, что активация в переходном периоде ренин-ангиотензиновой системы играет существенную роль в развитии большинства негативных метаболических, сосудистых эффектов и повреждении органов-мишеней (перераспределение жира и формирование висцерального ожирения, инсулинорезистентность, сахарный диабет типа 2, эндотелиальная дисфункция и фиброз сосудистой стенки, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка и др.) [39, 40].

В исследовании M.Gambacciani и соавт. показатели WHQ, характеризующие вазомоторные и соматические симптомы, тревогу/страхи, снижение настроения, сексуальные нарушения и проблемы со сном, значимо снизились в группе женщин, получавших комбинацию E2 1 мг/ДРСП 2 мг в течение 12 мес по сравнению с исходными данными и показателями контрольной группы ($p < 0,05$) [41]. В результате терапии отмечены статистически значимое снижение уровня инсулина крови, инсулинорезистентности по данным HOMA-IR и систолического АД ($p < 0,001$ для всех). Значимо снизился также показатель окружности талии (ОТ), являющейся косвенным признаком висцерального ожирения [41].

Целью 6-месячного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования S.Davison и соавт. явилось изучение эффектов непрерывного комбинированного режима терапии E2 1 мг/ДРСП 2 мг на когнитивную деятельность здоровых женщин в возрасте от 49 до 55 лет в ранней постменопаузе [42]. Когнитивная функция изучалась с помощью комплексного когнитивного теста у всех участниц перед началом и к концу исследования, а у части из них проводилась функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ) с одновременным использованием когнитивных тестов. Опросник MENQOL, состоящий из 32 пунктов, использовался для оценки вазомоторных, физических, психосоциальных и сексуальных нарушений у всех женщин до и к концу курса лечения. Результаты исследования не выявили существенного изменения результатов когнитивных тестов или отличия показателей при проведении функциональной МРТ на фоне терапии E2 1 мг/ДРСП 2 мг по сравнению с исходным уровнем, что понятно, так как участницы не предъявляли когнитивных жалоб. Однако было продемонстрировано значимое улучшение других признаков, связанных с нарушением качества жизни, по данным опросника MENQOL, а именно общего показателя менопаузальных симптомов и сексуальной функции по сравнению с получавшими плацебо женщинами (для обоих показателей $p < 0,05$).

Нормализация корнеосебуметрических параметров, снижение субъективных ощущений сухости за счет повышения ее гидратации, нормализация параметров салоотделения по данным себуметрии, снижение числа мелких мимических и статических морщин и улучшение внешнего вида кожи в целом у женщин, применявших комбинацию E2 1 мг/ДРСП 2 мг, свидетельствует о ее широких терапевтических возможностях в отношении стареющей кожи [43, 44]. Немаловажно, что МГТ, включающая прогестагены с антиандрогенными свойствами, имеет преимущества в отношении себореи, акне, гирсутизма, связанных с относительной гиперандрогенией в постменопаузе. Помимо косметического воздействия дополнительным аргументом в пользу МГТ является ее благоприятное влияние на сходные и параллельно протекающие атрофические процессы в костной ткани и других соединительнотканых структурах.

Кардиометаболические риски

В переходный период важным маркером неблагоприятных метаболических изменений у женщин служит перераспределение жира с формированием абдоминального и/или висцерального типа ожирения, что подтверждается увеличением ОТ (>80 см). Поэтому так важен антиадипогенный эффект ДРСП, а именно, его способность ингибировать дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты [45], что нашло отражение в результатах клинических исследований. В ходе 2-летнего наблюдения за здоровыми женщинами в постменопаузе на фоне комбинации E2 1 мг/ДРСП 2 мг отмечено не только статистически значимое снижение массы тела, но и соотношения центральной жировой массы/периферической жировой массы по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по сравнению с исходными данными [46].

Кардиометаболические эффекты препарата Анжелик® изучались в трех новых работах, которые подтвердили его положительное влияние на глюкозоинсулиновый метаболизм и сосудистую реактивность у *здоровых женщин* в постменопаузе [47]; метаболизм и эндотелиальную функцию у женщин с *метаболическим синдромом* по сравнению со здоровыми женщинами [48]; углеводный обмен у женщин с метаболическим синдромом по сравнению с комбинацией 1 мг E2/5 мг дидрогестерона [49]. ДРСП, как и прогестерон, потенцирует эффект E2 на функцию эндотелия за счет усиления образования фермента синтазы оксида азота (NO), однако его дополнительные преимущества связаны с уникальным прямым антиальдостероновым воздействием (альдостерон подавляет синтез NO) за счет более высокого сродства к минералокортикоидным рецепторам, примерно в 2–4 раза превышающего этот показатель у прогестерона [50].

Весомым доказательством благоприятного влияния комбинации E2 1 мг/ДРСП 2 мг на метаболические расстройства, предшествующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний, являются результаты European Active Surveillance Study of Women taking HRT (EURAS-HRT) – контролируемого проспективного неинтервенционного исследования с активным наблюдением, выполненного в 7 европейских странах ($n = 30\,597$ женщин, более 101 715 женщино-лет наблюдения) [51]. На фоне этой комбинации обнаружена статистически значимо более низкая частота неблагоприятных артериальных событий (артериальной тромбоэмболии, острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта); число женщин с предгипертензией/гипертензией, которым не потребовалась антигипертензивная терапия, оказалось значимо выше по сравнению с участницами, получавшими другие препараты для непрерывного комбинированного режима МГТ.

Безусловно, антигипертензивный эффект препарата Анжелик® является одним из ключевых преимуществ в отношении HRQoL. Предгипертензия в течение долгого времени может оставаться недиагностированной и представлять существенную опасность для здоровья женщин [52]. Адекватное лечение артериальной гипертензии у женщин в возрасте старше 55 лет связано со снижением фатальных и нефатальных цереброваскулярных событий на 38% [53]. Артериальная гипертензия относится также к одному из

ключевых факторов риска будущего снижения когнитивной функции вследствие развивающейся эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и провоспалительных реакций, нарушающих гомеостаз головного мозга, и повышающие нагрузку на сосуды малого калибра, что приводит к его структурным изменениям и снижению когнитивной функции [54, 55].

МГТ: как долго применять и как отменять?

В проспективных исследованиях последних лет установлена значительная вариабельность менопаузальных симптомов у отдельных женщин [56, 57]. Ссылаясь на эти результаты, эксперты Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society – NAMS) в 2015 г. опубликовали важное заявление о возможном продолжении использования МГТ в минимальной эффективной дозе у женщин в возрасте старше 65 лет для лечения персистирующих приливов при условии, что пациентка получила подробную информацию о возможных рисках такой терапии и находится под тщательным врачебным наблюдением [58]. В новых рекомендациях IMS (2016 г.) говорится следующее: «Нет никаких причин накладывать жесткие ограничения на продолжительность МГТ... Продолжение или отмена терапии должны быть отданы на усмотрение хорошо информированной женщины и ее лечащего врача в зависимости от целей терапии и объективной оценки существующих индивидуальных преимуществ и рисков» [6].

В этой связи возникает важный «практический» вопрос: как лучше отменять гормональную терапию? В рекомендациях NICE предлагается предоставить женщинам, которые хотят прекратить МГТ, следующий выбор: постепенное снижение дозы или одномоментное прекращение лечения. В долгосрочной перспективе оба подхода равнозначны, но постепенная отмена лечения может снизить вероятность возобновления симптомов на данный момент времени [59]. Эксперты Эндокринологического общества отмечают: «Менопаузальные симптомы часто возобновляются после прекращения МГТ, и женщины вынуждены вернуться к лечению, возможно, в более низкой дозе... некоторые женщины находят, что очень низкая доза... в достаточной мере обеспечивает облегчение симптомов и хорошее самочувствие, поэтому предпочитают перейти на такую терапию, прежде чем полностью прекратить лечение» [60]. Новый ультранизкодозированный препарат Анжелик® Микро позволяет врачам «идти навстречу» этим потребностям пациенток.

Преимущества минимальной эффективной дозы

Универсальная рекомендация по поводу дозы МГТ отражена во всех последних документах ведущих менопаузальных обществ за 2015–2016 гг. [6, 59, 60]. В последнем документе IMS (2016 г.) говорится: «Доза должна титроваться до самой низкой эффективной дозы. Более низкие дозы по сравнению с теми, что использовались ранее, могут в достаточной мере купировать симптомы и поддерживать качество жизни многих женщин» [6].

Появление Анжелика Микро в арсенале препаратов требует расширения знаний врачей о его эффективности и безопасности. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, продолжавшегося в течение 12 мес в параллельных группах пациенток (n=735, возраст 40 лет и старше) с применением двух доз активных компонентов (E2 0,5 мг/ДРСП 0,25 мг и E2 0,5 мг/ДРСП 0,5 мг) по сравнению с активным компаратором (монотерапия E2 в дозе 0,3 мг) и плацебо, убедительно подтвердили, что комбинация 0,5 мг E2/0,25 мг ДРСП эффективно купирует умеренные/тяжелые приливы у женщин в постменопаузе [61], после чего препарат был одобрен FDA в США для лечения вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе с интактной маткой.

Столь значительное снижение дозы гормонов в составе нового препарата поднимает вопрос о его безопасности в отношении эндометрия. В рандомизированном двойном слепом исследовании в течение 12 мес изучалась долговременная безопасность в отношении эндометрия комбина-

ции 0,5 мг E2/0,25 мг ДРСП по сравнению с комбинацией 1,0 мг E2/0,5 мг норэтистерона ацетата (НЭТА) у женщин в постменопаузе (n=662 в возрасте от 40 до 65 лет), имевших показания для назначения МГТ. В течение первых 3 мес при приеме комбинации 0,5 мг E2 /0,25 ДРСП чаще отмечалась аменорея по сравнению с комбинацией 0,5 мг НЭТА/1,0 мг E2 (69,0% vs 56,0%), к концу курса лечения частота аменореи сравнялась на фоне обоих режимов терапии (79,7% vs 82,5% соответственно) [62]. Снижение вероятности прорывных кровотечений на фоне более низких доз гормонов повышает приверженность пациенток этой терапии.

Анжелик® Микро можно назначить спустя 1 год после наступления менопаузы, однако следует предупредить пациентку, что эффект развивается медленнее, примерно через 3 мес от начала лечения, и может быть не столь выраженным, как на фоне традиционного Анжелика, что особенно важно у более молодых женщин с тяжелыми приливами. Наличие профилактического эффекта в отношении атеросклероза и остеопоротических переломов для ультранизкодозированной терапии пока не доказано. Нельзя также забывать, что доза ДРСП 0,25 мг в отличие от 2 мг не обладает гипотензивным влиянием. Поэтому наиболее обоснованным представляется назначение низкодозированной МГТ (1 мг E2) в ранней постменопаузе и затем переход на ультранизкодозированный режим (0,5 мг) при сохранении показаний для лечения. Если ультранизкодозированный режим терапии у женщины в ранней постменопаузе окажется недостаточно эффективным в течение 3–4 мес, следует вернуться к комбинации 1 мг E2/2 мг ДРСП.

Заключение

Наряду с общеизвестными принципами здорового образа жизни [63] использование хорошо подобранной МГТ с учетом специфических характеристик конкретной женщины поможет сохранить качество ее жизни, в том числе связанное со здоровьем, на данный момент времени и более отдаленную перспективу.

Наличие на нашем рынке препаратов «линейки» Анжелик® расширяет возможности врача при выборе наиболее подходящего лечения умеренных/тяжелых приливов и позволяет выстроить в динамике программу лечения у женщин в постменопаузе. Препараты полностью отвечают современным требованиям безопасной МГТ, поскольку «низко- и ультранизкодозированные пероральные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами» [64].

Литература/References

1. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009; 16: 860–9.
2. Moilanen J, Aalto A-M, Hemminki E et al. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas* 2010; 67: 368–74.
3. Savolainen-Peltonen H, Hautamaki H, Tuomikoski P et al. Health-related quality of life in women with or without hot flashes: a randomized placebo-controlled trial with hormone therapy. *Menopause* 2014; 21: 732–9.
4. Woods NF. Assessing menopause-specific quality of life in studies of the menopausal transition and early postmenopause. *Menopause* 2014; 21 (8): 792–3.
5. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 172–6.
6. Baber RJ, Panay N, Fenton A and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–50.
7. Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause* 2013; 20: 1098–105.
8. Ylikangas S, Sintonen H, Heikkinen J. Decade-long use of continuous combined hormone replacement therapy is associated with better health-related quality of life in postmenopausal women, as measured by the generic 15D instrument. *J Br Menopause Soc* 2005; 11: 145–51.
9. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014; 17: 1–17.
10. Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA et al. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *Menopause* 2002; 9 (6): 402–10.
11. Reid RL, Fortier MP. Menopausal Hormone Therapy and Quality of Life: Too Many Pyjamas. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36 (11): 953–4.

12. Geukes M, van Aalst MP, Nauta MCE, Oosterbof H. The impact of menopausal symptoms on work ability. *Menopause* 2012; 19: 278–82.
13. Jack G, Bariola E, Riach K et al. Work, women and the menopause: an Australian Exploratory Study. *Climacteric* 2014; 17 (Suppl. 2): 34.
14. Woods NF, Mitchell ES. Symptom interference with work and relationships during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2011; 18: 654–61.
15. Jacka G, Riach K, Bariola E et al. Menopause in the workplace: What employers should be doing. *Maturitas* 2016; 85: 88–9.
16. Sarrel P, Portman D, Lefebvre P et al. Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms. *Menopause* 2014; 22 (3): 260–6.
17. Katainen RE, Stirtola TJ, Engblom JR et al. A population-based survey of quality of life in middle-aged Finnish women. *Menopause* 2015; 22 (4): 402–13.
18. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122: 42–52.
19. Cray LA, Woods NF, Herting JR, Mitchell ES. Symptom clusters during the late reproductive stage through the early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2012; 19: 864–86.
20. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3829–38.
21. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142: 90–8.
22. Mitchell ES, Woods NF. Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause. *Climacteric* 2011; 14: 252–61.
23. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE et al. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause* 2013; 20: 1236–12.
24. Campbell IG, Bromberger JT, Buysse DJ et al. Evaluation of the association of menopausal status with delta and beta EEG activity during sleep. *Sleep* 2011; 34: 1561–8.
25. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38: 567–86.
26. Moe KE. Hot flashes and sleep in women. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 487–97.
27. Boggia J, Thijs L, Hansen TW et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in 9357 Subjects From 11 Populations Highlights Missed Opportunities for Cardiovascular Prevention in Women. *Hypertension* 2011; 57: 397–405.
28. Mansell D, Salinas GD, Sanchez A et al. Attitudes toward management of decreased sexual desire in premenopausal women: a national survey of nurse practitioners and physician assistants. *J Allied Health* 2011; 40: 64–71.
29. Burger HG, Dennerstein L et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832–8.
30. Dennerstein L, Lebert P, Burger H et al. Sexuality. *Am J Med* 2005; 118 (12 Suppl. 2): 59–63.
31. Calleja-Agius J, Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 273–7.
32. Herman J, Rost-Roszkowska M, Skotnicka-Graca U et al. Skin care during the menopause period: noninvasive procedures of beauty studies. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30 (6): 388–95.
33. Herman J, Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 555–68.
34. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2013; 310 (13): 1353–68.
35. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1771–80.
36. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
37. Lobo RA. The hope for KEEPS. *Climacteric* 2015; 18: 108–9.
38. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D et al. Testing the menopausal hormone therapy timing hypothesis: the Early Vs Late Intervention Trial with Estradiol. *Circulation* 2014; 130: A13283.
39. Singh BV, Mehta JL. Interactions between the Renin-Angiotensin system and Dyslipidaemia. Relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1296–304.
40. Wada E, Obsbima S, Fujisawa E et al. Aldosterone Inhibits Insulin-Induced Glucose Uptake by Degradation of IRS1 and IRS2 via an ROS-Mediated Pathway in 3T3-L1 Adipocytes. *Endocrinology* 2009; 150 (4): 1662–9.
41. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric* 2011; 14: 18–24.
42. Davison SL, Bell RJ, Robinson PJ et al. Continuous-combined oral estradiol/drospirenone has no detrimental effect on cognitive performance and improves estrogen deficiency symptoms in early postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause* 2013; 20 (10): 1020–6.
43. Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Зеленская Е.М. и др. Анжелик: клиническая эффективность и влияние на некоторые лабораторные показатели. *Гинекология*. 2006; 8 (3): 51–3. / Dobrokhotova Ju.E., Korsunskaja I.M., Zelenskaja E.M. i dr. Anzbelik: klinicheskaia effektivnost' i vliianie na nekotorye laboratornye pokazateli. *Ginekologija*. 2006; 8 (3): 51–3. [in Russian]
44. Морзулис Ю.В., Потекаев Н.Н., Корсунская И.М. Терапевтическая коррекция состояния кожи после хирургической менопаузы. *Рус. мед. журн.* 2008; 19: 1257–261. / Morgulis Ju.V., Potekaev N.N., Korsunskaja I.M. Terapevicheskaia korrektsiia sostoiania kozbi posle khirurgicheskoj menopauzy. *Rus. med. zhurn.* 2008; 19: 1257–261. [in Russian]
45. Caprio M, Antelmi A, Cbetrite G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* 2011; 152 (1): 113–25.
46. Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β -estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in post menopausal women. *J Internal Med* 2005; 258: 544–5.
47. Villa P, Suriano R, Ricciardi L et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycohemoglobin metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2011; 95: 158–63.
48. DeFranciscis P, Mainini G, Labriola D et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40 (2): 233–5.
49. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycaemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age* 2014; 36 (1): 265–74.
50. Simoncini T, Fu XD, Caruso A et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. *Hum Reprod*. 2007; 22: 2325–34.
51. Heinemann K, Assmann A, Dinger J. The Safety of Oral Hormone Replacement Therapy: Final Results from the EURAS-HRT Study. *Pharmacoeconomic Epidemiol Drug Safety* 2012; 21 (Suppl. 3): 36.
52. Duprez D, Toleuova A. Prehypertension and the Cardiometabolic Syndrome. *Pathological and Clinical Consequences*. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11 (12): 1725–33.
53. Bushnell C, McCullough LD, Awas IA et al. Guidelines for the prevention of stroke in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (5): 1545–88.
54. DeBette S, Seshadri S, Beiser A et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology* 2011; 77: 461–8.
55. Gorelick PB. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol* 2014; 71 (10): 1211–3.
56. Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al. the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175 (4): 531–9.
57. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause* 2015; 22 (7): 694–701.
58. Gass MLS, Maki P, Shifren JL et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. *Menopause* 2015; 22 (7): 685–6.
59. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/Recommendations#long-term-benefits-and-risks-of-hormone-replacement-therapy>
60. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (11): 3975–4011.
61. Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21 (3): 227–35.
62. Genazzani AR, Schmelter T, Schaeffers M et al. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 β -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric* 2013; 16: 490–8.
63. Neves-e-Castro M, Birkbauser M, Samsioe G et al. EMAS position statement. The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81 (1): 88–92.
64. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (протокол лечения). Под ред. В.П.Сметник. М., 2015. / Menopauzal'naja gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin zrelogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Pod red. V.P.Smetnik. M., 2015. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юренева Светлана Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова.

E-mail: syureneva@gmail.com

Ильина Лидия Михайловна – канд. мед. наук, секретарь Ассоциации гинекологов-эндокринологов, отд-ние гинекологической эндокринологии ФГБУ НЦАГиП

им. В.И.Кулакова. E-mail: bseilijina@mail.ru

Якушевская Оксана Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова. E-mail: ykushox83@mail.ru