

Индивидуальный выбор менопаузальной гормональной терапии

Т.В.Овсянникова^{✉1}, И.А.Куликов²

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Цель антивозрастной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) – поддержание и восстановление деятельности важнейших органов и систем организма, благодаря чему достигаются два основных эффекта: увеличивается продолжительность жизни и улучшается ее качество, что полностью соответствует желаниям женщин в пери- и постменопаузе. МГТ, начатая в периоде менопаузального перехода, – это не только терапия ранних симптомов климактерия, но и профилактика поздних осложнений постменопаузы. В статье рассмотрены возможности и эффективность применения препарата Анжелик® Микро, содержащего сниженные дозы эстрогенов и прогестагена (17β-эстрадиол 0,5 мг + дроспиренон 0,25 мг). Показаниями для его назначения является сохранение умеренных и тяжелых приливов в постменопаузе у женщин с интактной маткой.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, постменопауза, Анжелик Микро.

✉ dr.otoma@yandex.ru

Для цитирования: Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Индивидуальный выбор менопаузальной гормональной терапии. Гинекология. 2016; 18 (4): 59–62.

Individual choice of menopausal hormone therapy

T.V.Ovsyannikova^{✉1}, I.A.Kulikov²

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The goal of anti-aging menopausal hormone therapy (MHT) lies in maintenance and restoration of the major organs and body systems, thus achieving two main effects: increasing life expectancy and improving its quality, which is fully consistent with the desires of women in perimenopausal and postmenopausal women. MHT started in the menopausal transition period is not only the treatment of early symptoms of menopause, but menopause itself and prevention of late complications. The article discusses the possibility and efficacy of Angeliq® Micro containing reduced doses of estrogen and progestogen (17β-estradiol 0.5 mg + drospirenone 0.25 mg). Indications for its purpose is to maintain moderate to severe hot flashes in postmenopausal women with an intact uterus.

Key words: menopausal hormone therapy, postmenopause, Angeliq Micro.

✉ dr.otoma@yandex.ru

For citation: Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Individual choice of menopausal hormone therapy. Gynecology. 2016; 18 (4): 59–62.

Согласно предварительной оценке Росстата, в настоящее время продолжительность жизни россиян достигла 71 года (мужчин – 65,8 года, женщин – 76,6 года), что является основной причиной ежегодного увеличения числа женщин, находящихся в пери- и постменопаузе [1, 2]. В России эта возрастная группа в настоящее время составляет более 21 млн женщин. Учитывая, что возраст наступления менопаузы существенно не меняется и составляет в среднем 51,3 года, большая часть женщин около 30% своей жизни проведут в условиях глубокого дефицита эстрогенов, т.е. в постменопаузальном периоде [2–4].

Достигая пика своей профессиональной карьеры к 40–50 годам, большинство женщин стараются быть в хорошей форме, сохранить здоровье, женственность, способность к дальнейшему обучению и стремятся к самосовершенствованию, даже после наступления менопаузы. По данным Федеральной службы государственной статистики, практически 25% пенсионеров стараются продолжать работать после выхода на пенсию и число таких граждан ежегодно увеличивается [5, 6].

Однако стремление женщин работать как можно дольше и уйти на пенсию в более позднем возрасте требует больше часов, проводимых на работе, более коротких перерывов и более коротких по времени отпусков. В рекомендациях по организации рабочего времени оптимальным для старших возрастов считается продолжение работы в прежнем коллективе, на своем рабочем месте и в той же профессии или близкой к ней обстановке в пределах приобретенной специальности [7, 8]. Чтобы женщине менопаузального возраста сохранить работоспособность и профессиональную востребованность, прежде всего необходимо сохранить ее соматическое здоровье и защитить головной мозг от старения.

Несмотря на желание женщин сохранить свою активную жизненную позицию, менопауза и постменопаузальные изменения наступают у всех без исключения. Про-

грессивно снижается уровень половых гормонов и развиваются инволютивные процессы в репродуктивной и других органах и системах. Ранние вегетососудистые симптомы климактерия возникают у 60–80% женщин, длятся в среднем 7,4 года в менопаузальном переходе и сохраняются в течение 4,5 года в постменопаузе [9].

Наиболее частые клинические симптомы климактерия (приливы и повышенная потливость) сопровождаются нарушением сна, снижением когнитивных функций, работоспособности, памяти и депрессивными состояниями. Согласно данным обследования 4200 шведских женщин в возрасте 35–64 лет, большая часть симптомов климактерия при отсутствии менопаузальной гормональной терапии (МГТ) сохраняется длительное время или прогрессирует в постменопаузе [10]. В зависимости от тяжести и продолжительности вазомоторных симптомов возрастают степень нарушения сна, снижения памяти и качества жизни, а также риски поздних осложнений постменопаузы [11, 12].

Цель антивозрастной МГТ – поддержание и восстановление деятельности важнейших органов и систем организма, благодаря чему достигаются два основных эффекта: увеличивается продолжительность жизни за счет нормализации состояния здоровья женщины и улучшается качество ее жизни, что соответствует желаниям женщин в пери- и постменопаузе. Эффективность своевременно начатой МГТ вегетососудистых симптомов с учетом возраста женщин, фаз менопаузы, показаний и противопоказаний ослабляет и полностью ликвидирует интенсивность вазомоторных симптомов климактерия, что подтверждено многочисленными плацебо-контролируемыми исследованиями [4, 13, 14].

МГТ в периоде менопаузального перехода включает в себя [2]:

- монотерапию эстрогенами, которая назначается женщинам с удаленной маткой. Пути введения: пероральный, парентеральный и вагинальный в циклическом или непрерывном режиме. Если показанием к гистерэктомии яв-

лялся аденомиоз, то показана терапия только комбинированными эстроген-гестагенными препаратами;

- комбинированную терапию циклическими эстроген-гестагенными препаратами, которая показана женщинам с сохраненной маткой, проводится в непрерывном режиме или в прерывистом режиме 21/7 дней.

МГТ, начатая в периоде менопаузального перехода, – это не только терапия ранних симптомов климактерия, но и профилактика поздних осложнений постменопаузы. У 18–35% женщин вазомоторные симптомы, сохраняющиеся в постменопаузе, являются мощным предиктором развития последующих более тяжелых осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метаболический синдром, остеопороз и др. [12, 13].

Отдаленные результаты эффективности раннего (при появлении первых симптомов климактерия) назначения МГТ свидетельствуют о возможности замедлить и/или исключить прибавку массы тела, артериальную гипертензию, урогенитальную атрофию, потерю минеральной плотности костной ткани, а также обеспечить поддержание когнитивных функций и снижение смертности. МГТ наиболее эффективна при раннем ее назначении на фоне появления первых вазомоторных симптомов. Так монотерапия эстрогенами или эстроген-гестагенными препаратами, начатая до 60 лет, снижает общую смертность на 30%, а впервые начатая в возрасте старше 60 лет – не оказывает существенного влияния на показатели снижения смертности [14, 15].

Однако частота назначения МГТ в Российской Федерации продолжает оставаться крайне низкой и немаловажную роль в этом играет необоснованный страх перед словами «гормоны и гормональная терапия». Этот вид терапии у 34% женщин вызывает страх заболеть раком молочной железы; у 27% – раком другой локализации, у 7% – ССЗ и у 16% – другие проблемы; 16% женщин затрудняются ответить, почему они отказываются от приема МГТ. Отчего же в действительности умирают женщины поздней возрастной группы? Данные статистических докладов в РФ и США свидетельствуют о том, что ведущей причиной смерти старшей возрастной группы женщин являются ССЗ (более 1/3 случаев среди всех причин смертности). В порядке убывания располагаются онкологические заболевания, цереброваскулярные нарушения, травмы и другие причины смерти [15, 16].

Анализ 43 рандомизированных исследований убедительно продемонстрировал положительное влияние МГТ, начатой до 60 лет, при длительности менопаузы не более 10 лет на снижение частоты смерти от разных причин, ССЗ, инсульта или онкологических заболеваний [2, 17].

МГТ, начатая в течение первых 6 лет менопаузы, достоверно снижала риски атеросклеротических изменений сосудов по сравнению с группой плацебо, в то время как при длительности менопаузы 10 лет и более такого эффекта отмечено не было [13]. Снижение частоты ишемической болезни сердца и инсульта при раннем назначении различных видов МГТ было отмечено в ряде исследований отечественных и зарубежных авторов [18–20].

Постменопауза – период жизни женщины, в котором продолжается МГТ, однако по мере увеличения возраста постепенно снижается доза эстрогенов и гестагенов, т.е. выбор препарата и схемы терапии индивидуализируются [2]:

- у женщин с отсутствием матки продолжается монотерапия различными видами эстрогенов, доза снижается вдвое;
- у остальных женщин назначается терапия комбинированными низко- или ультранизкодозированными эстроген-гестагенными препаратами (например, Анжелик®, Анжелик® Микро) или тиболоном в непрерывном режиме без менструальноподобной реакции.

Согласно российским клиническим рекомендациям «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста» (2014 г.), средняя продолжительность приема комбинированной гормональной терапии составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами – 7 лет и наиболее безопасна, если назначается женщинам моложе 60 лет и с продолжительностью постменопаузы менее 10 лет.

Тем не менее в последние годы все чаще появляются сообщения о сохранении интенсивных вазомоторных симптомов, нарушении сна и снижении качества жизни у женщин старше 60 лет и обсуждаются вопросы возможности продолжения системной гормональной терапии у женщин, находящихся в поздней постменопаузе [9, 12, 21].

В настоящее время достаточно хорошо изучен низкодозированный препарат для постменопаузальной терапии Анжелик® (17β-эстрадиол 1 мг + дроспиренон 2 мг). Разносторонние клинические эффекты были продемонстрированы в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором наблюдение проводилось в течение 6–12 нед лечения. У 86–90% женщин прекратились приливы, снизилась интенсивность проявления потливости, депрессии, нервозности и урогенитальных нарушений [22]. В результате сравнительного изучения препарата Анжелик® и препаратов кальция исследование продемонстрировало достоверное снижение частоты вазомоторных симптомов, поддержку стабильной массы тела, снижение уровня инсулина и повышенного до уровня 130–139 мм рт. ст. систолического давления до нормы в течение 12 нед наблюдения по сравнению с группой контроля, принимавшей только препараты кальция [23].

Учитывая, что практически у 20–25% женщин в поздней постменопаузе сохраняются умеренные и выраженные приливы, плохое самочувствие, депрессия и снижение настроения, в ряде сообщений предлагается пролонгировать длительность терапии, индивидуально оценивая ее положительные эффекты [9, 12], в частности у женщин старше 65 лет [21].

В связи с этими рекомендациями своевременной выйдут регистрация в РФ в январе 2015 г. очередного препарата для лечения женщин в постменопаузе – Анжелик® Микро. Считают, что низкие и ультранизкие дозы эстрогенов, оказывая положительный клинический эффект, имеют минимальное количество побочных реакций и осложнений [24, 25]. Анжелик® Микро содержит значительно сниженные дозы эстрогенов и прогестагена (17β-эстрадиола 0,5 мг и дроспиренона 0,25 мг). Показаниями для назначения препарата является сохранение умеренных и тяжелых приливов в постменопаузе у женщин с интактной маткой. Отмечено, что снижение дозы эстрогенов является наиболее безопасным в старшей возрастной группе женщин, расширяет возможности МГТ и позволяет сохранить качество жизни.

На фоне терапии препаратом Анжелик® Микро улучшение самочувствия женщин, достоверное снижение степени тяжести и количества приливов отмечаются уже через 2–3 нед после начала приема препарата. Достоверное снижение частоты и интенсивности умеренных и выраженных вегетативных симптомов по сравнению с группой плацебо регистрируется у женщин к 3-й неделе терапии. Несмотря на низкие дозы эстрогенов и гестагенов в препарате Анжелик® Микро, отмечены хорошая переносимость препарата, минимальное влияние на организм и значительное улучшение качества жизни [26]. Низкие дозы 17-β эстрадиола (0,5 мг) в комбинации с дроспиреноном (0,25 мг), входящие в состав препарата, отвечают критериям безопасности в отношении влияния на эндометрий и обеспечивают оптимальное соотношение риск/польза, что изучено в двойном слепом рандомизированном исследовании у женщин в постменопаузе [27].

При клиническом применении линейки препаратов Анжелик® необходимо обращать внимание на последовательность их назначения у женщин в постменопаузе. Считается оптимальным в ранней постменопаузе начинать терапию с низкодозированного препарата Анжелик® и через несколько лет перейти на ультранизкую дозу (Анжелик® Микро).

Согласно Клиническим рекомендациям (2014 г.), на основании которых проводятся наблюдение и лечение женщин в пери- и постменопаузе в России, решение о необходимости, дозе, продолжительности МГТ должно приниматься индивидуально с учетом цели, самочувствия женщины, периода менопаузы и противопоказаний к ее назначению.

Решение о продолжении МГТ дольше сроков, указанных в рекомендациях, или отказе от проведения терапии от- дано на усмотрение хорошо информированной пациентки и врача с учетом объективной оценки индивидуального ба- ланса пользы и риска.

Литература/References

1. <http://vz.ru/news/2016/2/11/793605.html>
2. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья жен- щин зрелого возраста. Клинические рекомендации. М., 2014. / *Menopauzalnaiа gormonoterapiia i sokhranenie zdorou'ia zbensbchin zrelogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii.* М., 2014. [in Russian]
3. Попова С.М., Яник А.А. Проблемы глобального старения насе- ления: анализ документов и стратегии ООН Международное право и международные организации. *Int Law Int Organiz* 2014; 3: 429–43. DOI: 10.7256/2226-6305.2014.3.12857 / *Popova S.M., Ianik A.A. Problemy global'nogo stareniiа naseleniia: analiz dokumen- tov i strategii OON Mezhduнародное право i mezhduнародnye orga- nizatsii.* *Int Law Int Organiz* 2014; 3: 429–43. DOI: 10.7256/2226-6305.2014.3.12857 [in Russian]
4. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014; 17 (5): 540–56. DOI: 10.3109/13697137.2014.933411. Epub 2014 Jun 27. <http://www.fundsbub.ru/>
5. <http://worktips.ru/pobemu-vygodno-brat-na-rabotu-50-letnix/>
6. http://fev.ru/load/rabocbee_vremja/100-1-0-1495
7. <http://ecouniver.com/7625-cel-organizacii-rabochego-mesta-zbensbchin.html>
9. Avis NE, Crawford SL, Greendale G. Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the meno- pause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175 (4): 531–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
10. Bardel A, Wallander MA, Wedel H, Svärdsudd K. Age-specific symptom prevalence in women 35–64 years old: a population-based study. *BMC Public Health* 2009; 9: 37. DOI: 10.1186/1471-2458-9-37
11. Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakin AG et al. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters. *Menopause* 2016; Jul 11. [Epub ahead of print]
12. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flasbes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause* 2014; 21 (9): 924–32. DOI: 10.1097/GME.000000000000196
13. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VWN. ELITE Research Group. Vascu- lar Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *Engl J Med*; 374 (13): 1221–31. DOI: 10.1056/NEJ- Moa1505241
14. Abdi F, Mobedi H, Mosaffa N. Hormone Therapy for Relieving Postme- nopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic. *Arch Iran Med* 2016; 19 (2): 141–6. DOI: 0161902/AIM.0013
15. http://pikabu.ru/story/prichinyi_smerti_naseleniya_v_rf_v_2014_godu_3428488
16. Yoon PW, Bastian B, Anderson RN et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Potentially preventable deaths from the five leading causes of death – United States, 2008–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63 (17): 369–74.
17. Benkbadra K, Mohammed K, Al Nofal A. et al. Menopausal Hormone Therapy and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (11): 4021–8. DOI: 10.1210/jc.2015-2238.
18. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H. Estradiol-based postmeno- pausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all- cause mortality. *Menopaus* 2015; 22 (9): 976–83. DOI: 10.1097/GME.0000000000000450
19. Сметник В.П., Балан В.Е., Зайдиева Я.З. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе. *Рос. кардиологический журн.* 2008; 4: 40–57. / *Smetnik V.P., Balan V.E., Zaidieva Ya.Z. i dr. Vedenie zbensbchin s serdechno-sosudistym riskom v peri- i postmenopauze. Ros. kardiologicheskii zburn.* 2008; 4: 40–57. [in Russian]
20. Collins P, Webb CM1, de Villiers TJ et al. Cardiovascular risk assessment in women – an update. *Climacteric* 2016; 19 (4): 329–36. DOI: 10.1080/13697137.2016.1198574. Epub 2016 Jun 21
21. Gass ML, Maki PM, Shifren JL et al. NAMS supports judicious use of syste- mic hormone therapy for women aged 65 years and older. *Menopause* 2015; 22 (7): 685–6. DOI: 10.1097/GME.0000000000000491
22. Schürmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double- blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric* 2004; 7 (2): 189–96.
23. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B. Clinical and metabolic ef- fects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospec- tive study. *Climacteric* 2011; 14 (1): 18–24. DOI: 10.3109/13697137.2010.520099. Epub 2010 Oct 27.
24. AGOS Practice BULLETIN No 141: Management Of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol* 2014; 123–202–216.
25. Инструкция по применению препарата Анжелик Микро. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_80329.htm / *Instruktsiia po primeneniuu preparata Anzbelik Mikro.* http://www.rlsnet.ru/tn_in- dex_id_80329.htm [in Russian]
26. Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M et al. A randomized, do- uble-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17b-estradiol for moderate to severe vaso- motor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21 (3): 227–35. DOI: 10.1097/GME.0b013e31829c1431
27. Genazzani AR, Schmelter T, Schaeffers M. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospire- none/0.5 mg 17b-estradiol in postmenopausal women. *Climacteric* 2013; 16: 490–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овсянникова Тамара Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: dr.otoma@yandex.ru
Куликов Илья Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова