

# Менопаузальная гормональная терапия: курс на повышение эффективности

А.Л.Унания<sup>✉1</sup>, И.С.Сидорова<sup>1</sup>, Л.Н.Аминова<sup>2</sup>, В.А.Алимов<sup>2</sup>, А.Д.Никоненц<sup>1</sup>, Ю.В.Чушков<sup>1</sup>, А.В.Щукина<sup>3</sup>, Д.В.Бабури<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>Клиническая больница №2 МЕДСИ. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №68» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119180, Россия, Москва, ул. Малая Якиманка, д. 22, стр. 1

Настоящая публикация посвящена одному из наиболее актуальных направлений гинекологической практики – менопаузальной гормональной терапии. Информация представлена в виде аналитического обзора международных исследований в отношении преимуществ и рисков менопаузальной гормональной терапии. Учитывая быстрый рост числа женщин в среднем и зрелом возрасте, крайне важно выявление преимуществ и рисков менопаузальной терапии с целью оптимизации качества жизни и долгосрочного благополучия.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная терапия, онкологический риск, венозная тромбоземболия, дипиридамол.

✉9603526@mail.ru

**Для цитирования:** Унания А.Л., Сидорова И.С., Аминова Л.Н. и др. Менопаузальная гормональная терапия: курс на повышение эффективности. Гинекология. 2017; 19 (5): 50–56. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.50-56

## Menopausal hormone therapy: a course to improve the effectiveness

A.L.Unanyan<sup>✉1</sup>, I.S.Sidorova<sup>1</sup>, L.N.Aminova<sup>2</sup>, V.A.Alimov<sup>2</sup>, A.D.Nikonets<sup>1</sup>, Yu.V.Chushkov<sup>1</sup>, A.V.Shchukina<sup>3</sup>, D.V.Baburin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.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;

<sup>2</sup>Clinical Hospital №2 MEDSI. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 5;

<sup>3</sup>City Hospital №68 of the Department of Health of Moscow. 119180, Russian Federation, Moscow, ul. Malaya Yakimanka, d. 22, str. 1

This publication is devoted to one of the most relevant areas of gynecological practice – menopausal hormone therapy. The information is presented in the form of an analytical review of international studies on the benefits and risks of menopausal hormone therapy. Given the rapid growth in the number of women in middle and middle age, it is extremely important to identify the benefits and risks of menopausal therapy in order to optimize the quality of life and long-term well-being.

**Key words:** menopausal hormonal therapy, cancer risk, venous thromboembolism, dipyridamole.

✉9603526@mail.ru

**For citation:** Unanyan A.L., Sidorova I.S., Aminova L.N. et al. Menopausal hormone therapy: a course to improve the effectiveness. Gynecology. 2017; 19 (5): 50–56. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.50-56

Путь от менархе до менопаузы в целом расценивается как процесс предсказуемого и постепенного старения женской репродуктивной системы. В настоящее время более 1/3 жизни женщины приходится на период постменопаузы. Начиная с шестого десятилетия происходит возникновение и манифестация многих хронических заболеваний, которые могут влиять как на качество, так и на продолжительность жизни женщины. Ожирение, метаболический синдром и диабет, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и остеопороз, снижение когнитивных функций, расстройство интеллекта, депрессия, рак являются основными заболеваниями, сопровождающими зрелый возраст.

Начало менопаузы предвещает возможность для стратегии профилактики многих болезней, улучшения качества жизни и повышения ее продолжительности. Профилактика отмеченных заболеваний включает модификацию образа жизни: отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя, здоровое и сбалансированное питание, регулярная физическая активность, а также психически стимулирующие мероприятия.

Особое место в стратегии профилактики заболеваний, сопровождающих женщин постменопаузального возраста, играет менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Стратегия профилактики в период менопаузы должна начинаться со скрининга и тщательной оценки факторов риска возникновения и прогрессирования многих заболеваний, в том числе и оценки их молекулярно-генетических показателей. Идентификация определенных рисков позволяет затем осуществить этиопатогенетически обоснованную тактику терапии и профилактики [1].

МГТ эффективна не только в облегчении менопаузальных симптомов и повышении качества жизни, но и в профилактике болезней, сопровождающих старение [2].

Согласно критериям, разработанным рабочей группой по изучению стадий старения репродуктивной системы

+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop+10 – STRAW+10), у женщин различают 3 основных периода: репродуктивный, менопаузальный переход и постменопаузу. Однако следует отметить, что критерии STRAW+10 преимущественно основаны на характере изменений менструальных кровотечений, в связи с чем не могут быть использованы у женщин с синдромом поликистозных яичников, преждевременной недостаточностью яичников, а также в том случае, если пациентке была проведена абляция эндометрия, двухсторонняя овариэктомия, гистерэктомия [3].

Важно отметить, что периоды менопаузального перехода и постменопаузальный характеризуются целым рядом других особенностей, в частности тенденцией к увеличению частоты:

- избыточной массы тела и ожирения;
- недержания мочи, ургентного мочеиспускания, урогенитальной атрофии;
- остеопороза и повышенного риска развития переломов;
- нарушения структуры кожи и хрящевой ткани;
- сердечно-сосудистых заболеваний;
- венозных тромбоземболий и повышенной коагуляции;
- дисфункции центральной нервной системы;
- онкологических заболеваний.

### Ожирение и менопауза

Существуют разные точки зрения относительно связи менопаузы и формирования избыточной массы тела и ожирения. Более убедительны факты о том, что образ жизни и другие внешние воздействия являются основной причиной формирования избыточной массы тела и ожирения у женщин зрелого возраста, а дефицит эстрогенов способствует увеличению висцеральной жировой ткани. Данные двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии подтверждают, что у женщин в процессе менопаузы

зального перехода происходит увеличение висцеральной жировой ткани [4].

Концепция профилактики и лечения ожирения в постменопаузе в теоретическом аспекте очень проста и логична – меньше есть и больше заниматься физическими упражнениями, но, к сожалению, невероятно трудно реализуема на практике. Физическими упражнениями необходимо заниматься на регулярной основе, по крайней мере 30 мин в день и не меньше 5 дней в неделю, сохраняя при этом здоровую сбалансированную диету [5].

Благотворная физическая активность включает в себя упражнения, которые будут способствовать улучшению функций сердечно-сосудистой системы (аэробные упражнения), а также развитию мышечной силы (силовые, анаэробные упражнения) [6, 7].

Как минимум, следует делать 10 тыс. шагов в день. В настоящее время существуют многочисленные приложения в смартфонах, фитнес-браслеты, выполняющие функцию шагомера, пульсометра, для достижения фитнес-цели [8].

Регулярные физические упражнения снижают риск смерти, способствуют долголетию, увеличивают функциональную продолжительность и качество жизни, являются почти идеальным подходом к профилактике многих заболеваний, в том числе рака молочной железы, толстого кишечника и эндометрия, возникновению которых подвержены женщины после менопаузы [5, 8]. Рациональный подход к питанию должен включать: несколько порций в день фруктов и овощей, цельные злаки, рыбу дважды в неделю и низкое общее потребление животных жиров и быстрых углеводов, ограничение потребления соли, алкоголь не более 20 мг (эквивалентно 20 мг этилового спирта) в день [2].

Исследование 835 женщин в рамках Инициативы во имя здоровья женщин (WHI), получавших МГТ в виде комбинации эстроген + прогестин в течение 3 лет, позволило установить, что у них имели место меньшее распределение жировой ткани в области туловища и меньшая потеря мышечной массы, чем у женщин, получавших плацебо [9].

## Принципы МГТ

Женские половые и нижние мочевые пути имеют общее эмбриональное происхождение и берут свое начало из урогенитального синуса. Данный факт обуславливает чувствительность нижних мочевых путей к воздействию женских половых стероидных гормонов. Рецепторы эстрогена и прогестерона были обнаружены во влагалище, уретре, мочевом пузыре и в мышцах тазового дна. Дефицит эстрогенов после менопаузы, как известно, обуславливает атрофические изменения и может быть связан с такими проявлениями нарушения функции нижних мочевых путей, как частое и urgentное мочеиспускание, никтурия, недержание мочи и рецидивирующие инфекции. Указанные симптомы могут быть сопряжены с явлениями диспареунии, зуда, жжения и вагинальной сухости, урогенитальной атрофии [10].

В Кохрановском обзоре исследований, в который были включены данные 19 676 женщин, оценили применение локальных и системных эстрогенов для лечения недержания мочи. Как оказалось, системная эстрогенная терапия (использовали конъюгированный лошадиный эстроген – КЛЭ) у женщин с гистерэктомией привела к ухудшению недержания мочи по сравнению с данным показателем у женщин в группе, получающих плацебо (относительный риск – ОР 1,32, 95% доверительный интервал – ДИ 1,17–1,48). При интактной матке применяемая комбинированная эстроген + прогестагеновая терапия также показала статистически значимое ухудшение недержания мочи (ОР 1,11, 95% ДИ 1,04–1,18). В то же время эстрогены, используемые на местном уровне (например, вагинальный крем), могут улучшить клиническую картину недержания мочи (ОР 0,74, 95% ДИ 0,64–0,86) [11].

В настоящее время не признается роль системной терапии эстрогенами у женщин с чистым стрессовым недержанием мочи [2]. Тренировка мышц тазового дна предлагается в качестве 1-й линии консервативной терапии женщин со стрессовым, urgentным или смешанным вариантом недержания мочи (степень рекомендации А). При стрессовом не-

держании мочи рассматривается также вариант присоединения дулоксетина (степень рекомендации С) [12].

Остеопороз определяется как системное скелетное расстройство и снижение прочности костной ткани, обуславливающее повышенный риск перелома. Трещины и переломы могут возникать в результате минимальной травмы, например падения с высоты собственного тела. Наиболее распространенные переломы, связанные с остеопорозом, – переломы позвонков. Среди других переломов, ассоциированных с остеопорозом, выделяют переломы бедра, запястья, таза, крестца, ребер, грудины, ключицы и плечевой кости. Все эти переломы имеют важное значение с точки зрения боли, инвалидности, повышенной заболеваемости и смертности [13].

Прочность костной ткани зависит от особенностей ремоделирования и взаимоотношений между остеокластами и остеобластами. Ремоделирование костной ткани также регулируется системными гормонами (эстроген, андроген, паратиреоидный гормон, фолликулостимулирующий гормон, тиреотропный гормон с участием цитокинов и факторов роста) [13].

До тех пор, пока не произойдет первый перелом, остеопороз является бессимптомным заболеванием. После случившегося первого перелома, риск последующих переломов удваивается с каждым новым переломом. Цель любой стратегии профилактики остеопороза – профилактика первого и последующих переломов [14].

МГТ является эффективным средством профилактики переломов в ранней постменопаузе. МГТ эффективна в предотвращении потери минеральной плотности костной ткани, уменьшении частоты всех видов переломов, в том числе переломов позвонков и бедра, ассоциированных с постменопаузальным остеопорозом. Преимущества МГТ в отношении профилактики переломов значительно превосходят риски у женщин в возрасте 50–60 лет и не более 10 лет после менопаузы. МГТ относится к 1-й линии терапии для профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе, моложе 60 лет, с повышенным риском перелома [2].

Эстрогены оказывают влияние на соединительную ткань всего тела [2]. Рецепторы эстрогенов  $\alpha$  и  $\beta$ , как оказалось, выявлены как в хондроцитах, так и в синовиоцитах [15].

Резкое возрастание частоты полиартикулярного остеоартрита у женщин постменопаузального возраста указывает на вероятное вовлечение женских половых гормонов в поддержании гомеостаза хряща. Существуют данные о положительном влиянии терапии эстрогенами и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов на состояние хрящевого гомеостаза, в частности, было отмечено 50% ингибирование разрушения хряща, установленное путем оценки клинических и биохимических маркеров хрящевой и костной деструкции [15].

Данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 3721 женщины (50–69 лет) свидетельствуют, что характерные для женщины постменопаузального возраста генерализованные артралгии и миалгии эффективно купируются ( $p=0,001$ ) на фоне МГТ: КЛЭ 0,625 мг + медроксипрогестерона ацетат (МПА) 2,5/5,0 мг – ежедневно в течение 1 года [16].

С целью определения влияния гормональной терапии на частоту эндопротезирования было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 26 321 женщины в возрасте 50–79 лет. Женщины, которым ранее была проведена гистерэктомиа ( $n=10\ 272$ ), получали 0,625 мг/сут КЛЭ ( $n=5076$ ) или плацебо ( $n=5196$ ), средний период наблюдения 7,1 года. Женщины с интактной маткой ( $n=16\ 049$ ) были рандомизированы на получение 0,625 мг/сут КЛЭ в комбинации с 2,5 мг/сут МПА ( $n=8240$ ) или плацебо ( $n=7809$ ), средний период наблюдения 5,6 года. Было выявлено, что у женщин, получающих только эстрогены, оказались значительно более низкие показатели любого эндопротезирования (ОР 0,84, 95% ДИ 0,70–1,00,  $p=0,05$ ). В частности, эффект был статистически значимым в отношении эндопротезирования тазобедренного сустава (ОР 0,73, 95% ДИ 0,52–1,03,  $p=0,07$ ), но не имел статистической значимости в отношении эндопротезиро-

вания коленного сустава (ОР 0,87, 95% ДИ 0,71–1,07,  $p=0,19$ ). При проведении комбинированной МГТ не было выявлено никакой ассоциации как в отношении эндопротезирования в целом (ОР 0,99, 95% ДИ 0,82–1,20,  $p=0,92$ ), так и относительно эндопротезирования тазобедренного (ОР 1,14, 95% ДИ 0,83–1,57,  $p=0,41$ ) или коленного суставов (ОР 0,91, 95% ДИ 0,72–1,15,  $p=0,41$ ) [17]. Согласно данным IMS Writing Group (2016 г.), деградация хряща и необходимость в операциях по протезированию суставов снижена среди использующих МГТ [2].

Известно, что рецепторы эстрогенов выявлены во многих элементах кожи (кератиноциты, меланоциты, фибробласты, волосяные фолликулы и сальные железы), что, по-видимому, обуславливает неблагоприятные изменения кожи в постменопаузальном возрасте: ухудшение текстуры поверхности кожи, уменьшение способности удерживать воду, снижения содержания коллагена в дерме и упруго-эластичных свойств [18, 19]. У женщин, которым ежедневно наносили на кожу эстрадиола (Е2) гель 1,08 мг в течение 8 нед по сравнению с плацебо-гелем, было отмечено улучшение текстуры поверхности кожи на основании данных видеомикроскопии [18].

У женщин постменопаузального возраста основной причиной инвалидизации и смертности являются сердечно-сосудистые заболевания. К эффективным мерам первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний относят: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, увеличение физической активности, сбалансированная диета, нормализация массы тела и др. [20].

### Влияние МГТ на риск развития венозных тромбозов

МГТ, начатая в период, близкий ко времени наступления менопаузы, значительно снижает риск ишемической болезни сердца (ИБС) и общую смертность. Существует так называемое «окно терапевтических возможностей» для максимального снижения риска ИБС, общей смертности и минимизации рисков МГТ, если она начата до 60 лет и/или в течение 10 лет после менопаузы. Исходя из этого МГТ может рассматриваться как часть комплексной стратегии предупреждения хронических заболеваний женщин постменопаузального возраста [1, 21].

Инсульт остается главной причиной длительной взрослой инвалидности и 3-й ведущей причиной смерти среди женщин [22]. Как ранняя естественная, так и ранняя хирургическая менопауза связаны с повышенным риском развития ишемического инсульта в более позднем возрасте [23, 24].

Для женщин в возрасте моложе 60 лет абсолютный риск инсульта от стандартной дозы МГТ составляет около 2 дополнительных случаев на 10 тыс. человек в год, что эквивалентно 1 дополнительному случаю инсульта среди 1 тыс. женщин, использующих МГТ в течение 5 лет. Риск значительно больше для пожилых женщин. Ралоксифен, тамоксифен и тиболон также могут влиять на риск развития инсульта [25].

Различное влияние МГТ на риск возникновения ИБС и инсульта, вероятно, связано с тем, что тромботические механизмы играют большую роль в возникновении инсульта, чем ИБС у женщин в постменопаузе [26]. Трансдермальный прием эстрогена в отличие от приема оральных эстрогенов связан с более низким риском развития венозного тромбоза, что, по-видимому, обусловлено всасыванием оральных эстрогенов из пищеварительной системы в печеночную воротную систему, где они вызывают изменения в печеночном метаболизме в виде продукции различных субстратов, обладающих протромботическим эффектом [27].

Риск венозной тромбоземболии является наиболее значимым риском МГТ. Оральные эстрогены дозозависимо повышают риск венозной тромбоземболии путем увеличения выработки тромбина и формирования резистентности к активированному протеину С [28].

Исследование WHI, в которое были включены 10 739 женщин в возрасте от 50 до 79 лет с ранее проведенной гистерэктомией, свидетельствовало, что наиболее высокий риск венозных тромбозов у женщин, принимающих МГТ (КЛЭ 0,625 мг/сут) по сравнению с плацебо, имел место в

течение первых 2 лет. В среднем в течение 7,1 года венозный тромбоз произошел у 111 женщин, принимающих КЛЭ (3,0 на 1 тыс. человек в год), и у 86 женщин, принимающих плацебо (2,2 на 1 тыс. человек в год, ОР 1,32, 95% ДИ 0,99–1,75). Тромбоз глубоких вен было выявлено у 85 женщин, принимающих КЛЭ (2,3 на 1 тыс. человек в год), и у 59 в плацебо-группе (1,5 на 1 тыс. человек в год, ОР 1,47, 95% ДИ 1,06–2,06). Проведенный в рамках исследования WHI сравнительный анализ позволил определить, что риск венозных тромбозов был значительно выше у женщин, принимающих эстроген в комбинации с прогестинном, чем только на фоне приема изолированного эстрогена ( $p=0,03$ ) [29].

В рамках исследования WHI, в которое вошли в общей сложности 27 347 женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет, было установлено, что на фоне приема КЛЭ 0,625 мг/сут + МПА 2,5 мг/сут выявлено 6 дополнительных случаев риска легочной эмболии на 10 тыс. женщин в год, а для изолированного приема КЛЭ 0,625 мг/сут – 4 случая, что значительно меньше, чем риск легочной эмболии при нормальной беременности [30].

Сравнительный анализ перорального приема Е2 с КЛЭ у 384 женщин в постменопаузе в возрасте от 30 до 79 лет показал более высокий риск венозных тромбозов (ОР 2,08, 95% ДИ 1,02–4,27,  $p=0,045$ ) и инфаркта миокарда (ОР 1,87, 95% ДИ 0,91–3,84,  $p=0,09$ , без статистической значимости), но не было выявлено ассоциации с риском ишемического инсульта (ОР 1,13, 95% ДИ 0,55–2,31,  $p=0,74$ ) [31].

Способ введения эстрогена является важным фактором, определяющим риск события первой венозной тромбоземболии у женщин в постменопаузе с использованием гормональной терапии. С целью оценки влияния трансдермальных эстрогенов на риск рецидива венозных тромбоземболий V.Olie и соавт. провели анализ 1023 женщин в постменопаузе в возрасте от 45 до 70 лет с подтвержденным первым случаем венозной тромбоземболии. Было выявлено отсутствие риска рецидивной тромбоземболии при использовании трансдермальных эстрогенов (ОР 1,0, 95% ДИ 0,4–2,4) в отличие от женщин, использующих оральные эстрогены, у которых отмечен повышенный риск рецидива тромбоземболии (ОР 6,4, 95% ДИ 1,5–27,3) [32].

Применение оральных эстрогенов еще более повышает риск венозных тромбоземболий у женщин с ожирением или тромбогенными мутациями [28]. Проведенное многоцентровое исследование женщин в постменопаузе в возрасте 45–70 лет позволило выявить, что риск венозной тромбоземболии на фоне МГТ у женщин с избыточной массой тела (ОР 2,5, 95% ДИ 1,7–3,7) и ожирением (ОР 3,9, 95% ДИ 2,2–6,9) выше, чем у женщин с нормальной массой тела, принимающих МГТ. Пероральное применение эстрогенов у женщин с избыточной массой тела или ожирением резко повышает риск возникновения венозных тромбозов (ОР 10,2, 95% ДИ 3,5–30,2 и ОР 20,6, 95% ДИ 4,8–88,1 соответственно) по сравнению с женщинами, не принимающими МГТ и с нормальной массой тела. Трансдермальные эстрогены у женщин с повышенной массой тела и ожирением имели практически идентичные риски развития венозных тромбозов, как и у женщин без применения МГТ (ОР 2,9, 95% ДИ 1,5–5,8 и ОР 2,7, 95% ДИ 1,7–4,5 соответственно при избыточной массе тела; ОР 5,4, 95% ДИ 2,1–14,1 и ОР 4,0, 95% ДИ 2,1–7,8 соответственно при ожирении) [33].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования WHI, в которое вошли 16 608 женщин с интактной маткой в постменопаузе (возраст 50–79 лет), свидетельствовали, что применение МГТ (0,625 мг/сут КЛЭ+МПА 2,5 мг/сут или плацебо) ассоциировано с риском венозных тромбозов. Риск венозных тромбозов, ассоциированный с МГТ, возрастает: у женщин с избыточной массой тела и ожирением – ОР 3,80 (95% ДИ 2,08–6,94) и 5,61 (95% ДИ 3,12–10,11); с возрастом, от 60 до 69 лет – ОР 4,28 (95% ДИ 2,38–7,72), от 70 до 79 лет – ОР 7,46 (95% ДИ 4,32–14,38); с мутацией фактора V (Лейдена) – 6,69-кратное увеличение (95% ДИ 3,09–14,49). Другие генетические варианты мутаций (протромбин 20210A, метилентетрагидрофолат редуктазы C677T, фактор XIII Val34Leu, PAI-1 4G/5G и фактор V

HR2) не изменили ассоциацию МГТ с риском венозного тромбоза [34].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа наблюдательных исследований, оральный прием эстрогенов увеличивает риск развития венозной тромбоэмболии, особенно в течение 1-го года применения. Однако применение трансдермальных эстрогенов значительно безопасно в отношении тромботического риска (ОР 1,2). Применение трансдермальных эстрогенов практически не увеличивает риск тромбозов даже у женщин с тромбогенными мутациями или ожирением [35].

Результаты многоцентрового исследования позволили выявить, что мутация фактора V (Лейдена) была связана с 3,4-кратным повышенным риском венозной тромбоэмболии (95% ДИ 2,0–5,8), а мутация протромбина – с 4,8-кратным повышенным риском венозной тромбоэмболии (95% ДИ 2,5–9,4). Мутация фактора V или протромбина G20210A на фоне приема орального эстрогена приводит к 25-кратному увеличению риска развития венозной тромбоэмболии по сравнению с женщинами, принимающими МГТ, без мутации (95% ДИ 6,9–95,0). Однако риск венозных тромбоэмболий у женщин, использующих трансдермальный эстроген при наличии мутации фактора V или протромбина G20210A, был идентичен уровням рисков у женщин, которые не принимали эстроген (ОР 4,4, 95% ДИ 2,0–9,9 и ОР 4,1, 95% ДИ 2,3–7,4 соответственно) [36]. Определение тромбогенных мутаций следует проводить при наличии определенных факторов риска (ранее зарегистрированных личных или семейных случаев тромбоэмболий) [2].

Риск венозного тромбоза, связанный с оральной гормональной терапией, может отличаться в зависимости от типа эстрогена, в частности, результаты сравнительного анализа 92 женщин, принимающих E2, и 48 женщин (средний возраст 64,1 года, средний индекс массы тела 29,1), принимающих КЛЭ, свидетельствуют, что у женщин, принимающих КЛЭ, по сравнению с пероральным приемом E2 были большие пиковые значения генерации тромбина и эндогенного тромбинового потенциала, а также снижение общего протеина С [37].

Риск венозных тромбоэмболий при МГТ также зависит от прогестагенного компонента, в частности, риск выше у женщин, использующих МПА, по сравнению с применением других прогестинов, например микронизированного прогестерона [28]. Результаты оценки риска тромбозов на фоне приема МГТ (n=80 308) подтверждают, что риск может отличаться от типа прогестагена: progesterone (ОР 0,9, 95% ДИ 0,6–1,5), pregnanes (ОР 1,3, 95% ДИ 0,9–2,0), nortestosterones (ОР 1,4, 95% ДИ 0,7–2,4). Наиболее высокий риск тромбоза выявлен у norpregnanes (ОР 1,8, 95% ДИ 1,2–2,7) [38].

В целом МГТ не оказывает существенного отрицательного или положительного влияния на когнитивные функции [2].

Хирургическая менопауза может сопровождаться когнитивными нарушениями, которые в первую очередь влияют на вербальную эпизодическую память. Применение эстрогенов способно оказывать краткосрочное положительное влияние на когнитивные функции, если проведено во время или вскоре после овариэктомии [39].

## **Влияние МГТ на риск развития онкологических заболеваний**

Рак молочной железы относится к одному из наиболее частых онкологических заболеваний, в развитых странах он поражает как минимум каждую 10-ю женщину. Увеличение в развитых странах численности популяции людей зрелого возраста является одной из основных причин возрастания числа онкологических больных. Особую озабоченность следует проявлять в отношении риска развития рака молочной железы у женщин, которым планируется проведение МГТ.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в рамках WHI, проанализированы наблюдения у 16 608 женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет с интактной маткой с целью оценки риска развития рака молочной железы на фоне

приема МГТ (эстрогенов 0,625 мг/сут и МПА 2,5 мг/сут) или плацебо в 40 американских клинических центрах в период с сентября 1993 г. по октябрь 1998 г. (в среднем 5,6 года наблюдения). Было выявлено увеличение случаев рака молочной железы по сравнению с плацебо (245 против 185 случаев; ОР 1,24;  $p < 0,001$ ) и инвазивных опухолей (199 против 150 случаев; ОР 1,24;  $p = 0,003$ ). После 1 года доля женщин с аномальной маммографией была значительно больше в группе женщин с МГТ – 716 (9,4%) из 7656 – по сравнению с группой плацебо – 398 (5,4%) из 7310,  $p < 0,001$  [40].

Исследование, проведенное в рамках WHI, свидетельствует, что значительное увеличение риска рака молочной железы возникает после 5,6 года применения МГТ [41]. Однако в исследованиях WHI большинство женщин имели избыточную массу тела или ожирение, а в качестве эстрогенов использовались конъюгированные эстрогены, а не E2, что могло повлиять на исходный риск рака молочной железы. Вместе с тем следует отметить, что выявленное в исследовании WHI увеличение риска рака молочной железы не менее чем через 5 лет применения предполагает возможное стимулирующее влияние на уже существующие опухоли. С учетом корректировки факторов риска развития рака молочной железы возможное повышение риска рака молочной железы, связанное с МГТ, невелико и оценивается в менее чем 0,1% в год, или менее 1,0 случая на 1 тыс. женщин на год использования, что сопоставимо с повышением риска, обусловленного такими частыми факторами образа жизни, как сниженная физическая активность, ожирение и употребление алкоголя [2, 42].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в рамках WHI, проведенное в период с 1993 по 1998 г., включало 10 739 женщин в постменопаузе (в возрасте 50–79 лет), перенесших гистерэктомию, из 40 американских клинических центров. Женщины были рандомизированы в группы, в которых принимали оральную КЛЭ (0,625 мг в день;  $n = 5310$ ) или плацебо ( $n = 5429$ ). У 7645 женщин до 14 августа 2009 г. оценивали долгосрочные последствия применения эстрогенов на риск развития инвазивного рака молочной железы и смертность. Было выявлено, что использование эстрогена в течение в среднем 5–9 лет связано с более низкой частотой инвазивного рака молочной железы (151 случай, 0,027% в год) по сравнению с плацебо (199 случаев, 0,035% в год; ОР 0,77, 95% ДИ 0,62–0,95,  $p = 0,02$ ). При анализе подгрупп авторами отмечено, что снижение риска развития рака молочной железы с использованием эстрогена было сосредоточено у женщин без доброкачественных заболеваний молочной железы ( $p = 0,01$ ) или семейной истории рака молочной железы ( $p = 0,02$ ). В группе эстрогена меньше женщин умерли от рака молочной железы (6 смертей, 0,009% в год) по сравнению с контрольной группой (16 смертей, 0,024% в год; ОР 0,37, 95% ДИ 0,13–0,91;  $p = 0,03$ ) [43].

Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало 166 женщин в постменопаузе, которые принимали тиболон в дозе 2,5 мг, или E2 2 мг/норэтистеронацетат (НЭТА) 1 мг, или плацебо. Маммография выполнялась в начале исследования и через 6 мес лечения. Маммографическое увеличение плотности было выявлено значительно чаще у женщин, принимающих E2/НЭТА (46–50%), чем среди пациентов, получавших тиболон (2–6%) и плацебо (0%). ОР увеличения плотности для E2/НЭТА по сравнению с тиболоном составил 8,3 (95% ДИ 2,7–25,0) [44]. 3098 женщин (средний возраст 52,7 года), подтвержденных хирургическому лечению в связи с гистологически подтвержденным раком молочной железы, у которых имели место вазомоторные симптомы, были случайным образом распределены на группы, принимающие тиболон 2,5 мг в день ( $n = 1556$ ) или плацебо ( $n = 1542$ ) в 245 центрах в 31 стране. 2068 из 3098 (67%) женщин принимали тамоксифен, и 202 из 3098 (6,5%) женщин использовали ингибиторы ароматазы. При наблюдении в среднем 3,1 года 237 из 1556 (15,2%) женщин, принимающих тиболон, имели рецидив рака по сравнению со 165 из 1542 (10,7%) в группе плацебо (ОР 1,40, 95% ДИ 1,14–1,70,  $p = 0,001$ ). Тиболон не отличался

от плацебо в отношении других исходов, таких как смертность (72 против 63 больных соответственно), сердечно-сосудистые события (14 против 10 соответственно) или гинекологический рак (10 против 10 соответственно) [45].

Кровотечение в постменопаузе – это «рак эндометрия» до тех пор, пока не доказано обратное, но вместе с тем всего лишь у 1–14% пациенток с кровотечением в постменопаузе выявляется эндометриальный рак [46]. При МГТ риск развития рака эндометрия увеличивается после длительного использования эстрогенов без прогестинов или с циклическим добавлением прогестинов. Непрерывное назначение прогестинов сводит к минимуму риск развития рака эндометрия, обусловленного МГТ [47].

Данные систематического обзора и метаанализа свидетельствуют, что применение внутриматочных систем с левоноргестрелом более эффективно, чем последовательное применение МПА, но сравнимо с другими системными режимами приема прогестинов для защиты эндометрия в перименопаузе и постменопаузе у женщин, принимающих эстрогены [48].

### Эффекты дипиридамола

В настоящее время дипиридамола представляет собой универсальный протектор в отношении многих заболеваний, сопровождающих женщин пери- и постменопаузального возраста. Применение дипиридамола обоснованно у женщин, принимающих МГТ, ввиду повышенного риска ряда неблагоприятных сосудистых и онкологических событий у данного контингента пациенток: венозных тромбозов, инсульта, рака молочной железы.

Установлено, что дипиридамола в комбинации с ацетилсалициловой кислотой является эффективным средством долгосрочной профилактики повторного инсульта у пациентов группы высокого риска рецидива ишемического инсульта [49]. Ингибируя путь р38 MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и NF-κB (ядерный транскрипционный фактор), дипиридамола в терапевтически достижимых концентрациях снижает экспрессию и высвобождение MMP-9 (матриксной металлопротеиназы-9), принимающей участие в патогенезе инсульта. Таким образом, дипиридамола оказывает противовоспалительное действие в моноцитах человека, что может быть использовано при вторичной профилактике инсульта [50]. В исследованиях на животных выявлена способность дипиридамола ингибировать экспрессию циклооксигеназы-2 и монокитарного хемоаттрактантного белка-1, что обуславливает противовоспалительный эффект данного препарата [51].

Важной характеристикой дипиридамола является антитромботическая способность, которая реализуется за счет активации эндогенных антитромботических систем и модуляции или подавления протромботических процессов [52]. Дипиридамола не только ингибирует образование тромба при длительном введении, но, согласно литературным данным, также обладает онкопротективными свойствами. Дипиридамола, вызывая расширение кровеносных сосудов, увеличивает концентрацию противораковых лекарственных средств (5-фторурацил, метотрексат, пиперидин, винкристин) в раковых клетках и, соответственно, повышает эффективность лечения рака [53].

Значительный вклад в онкопротективную функцию дипиридамола осуществляет его антиоксидантная способность, которая также может служить основанием для применения дипиридамола там, где патофизиологические пути зависят от оксидативного стресса: атеросклероз, тромбоз, патологические процессы центральной нервной системы [54]. Онкопротективная функция дипиридамола реализуется и путем повышения активности цитокина TRAIL (TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз), который таргетно воздействует на опухолевые клетки [55]. Принимая во внимание риск развития рака молочной железы на фоне МГТ, принципиально важной особенностью дипиридамола является его способность к онкопротекции в отношении рака данной локализации. Дипиридамола в нецитотоксичной дозе 10 нмоль/л способен эффективно подавлять канцерогенез клеток рака молочной железы, инду-

цированный совокупным воздействием трех неродственных канцерогенов: 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine, benzo[a]pyrene и 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon [56].

Таким образом, плейотропное противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелиопротективное действие дипиридамола в дополнение к классическому антитромботическому и сосудорасширяющему эффектам могут напрямую или опосредованно повышать эффективность лечения заболеваний, в генезе которых задействованы нарушения указанных механизмов [57].

Для уменьшения агрегации тромбоцитов на фоне приема МГТ рекомендуется принимать дипиридапол в суточной дозе 75–225 мг (1–3 таблетки). Итак, применение дипиридамола совместно с МГТ у женщин перименопаузального возраста обусловлено рядом определенных характеристик препарата [58]:

- подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, обладает мягким сосудорасширяющим действием;
- дозозависимо удлиняет патологически укороченное время жизни тромбоцитов;
- подавляет обратный захват аденозина (ингибитора реактивности тромбоцитов) клетками эндотелия, эритроцитами и тромбоцитами, приводит к активации аденилатциклазы и ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов;
- препятствует высвобождению из тромбоцитов активаторов агрегации – тромбосана А<sub>2</sub> аденозиндифосфата, серотонина и др.;
- увеличивает синтез простаглицлина Pgl<sub>2</sub> эндотелием сосудистой стенки, нормализует соотношение Pgl<sub>2</sub> и тромбосана А<sub>2</sub>, предотвращая агрегацию тромбоцитов;
- усиливает синтез эндотелиального оксида азота;
- снижает адгезивность тромбоцитов, препятствует образованию тромбов в сосудах и стабилизирует кровоток в очаге ишемии;
- способствует уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, оказывает ангиопротекторное действие;
- обладает как ангиогенной, так и артериогенной активностью, стимулирует образование новых капилляров и коллатеральных артерий;
- нормализует венозный отток, снижает частоту возникновения тромбозов глубоких вен в послеоперационном периоде;
- приводит к снижению тонуса мозговых сосудов и улучшению мозгового кровообращения.

В заключение следует отметить, что сочетанное применение МГТ и дипиридамола – союз эффективного лекарственного взаимодействия, позволяющий не только нивелировать риски приема МГТ, но и потенцировать терапевтические преимущества МГТ.

#### Литература/References

1. Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014; 17: 540–56.
2. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group (2016). IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–50.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al; STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (4): 1159–68. DOI: 10.1210/jc.2011-3362
4. Abdulmou J, Doucet E, Brochu M et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012; 19 (7): 760–7.
5. Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl. 2): 38–41.
6. Luoto R, Moilanen J, Heimonen R et al. Effect of aerobic training on hot flashes and quality of life – a randomized controlled trial. *Ann Med* 2012; 44: 616–26.
7. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1059–64.

8. Grindler NM, Santoro NF. Menopause and exercise. *Menopause* 2015; 22 (12): 1351–8. DOI: 10.1097/GME.0000000000000536
9. Chen Z, Bassford T, Green SB et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (3): 651–6.
10. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013; 19 (4): 155–62.
11. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD001405. DOI: 10.1002/14651858.CD001405.pub3
12. Moore K, Dumoulin C, Bradley C et al. Adult conservative management. In: Abrams P, Cardozo L, Kboury S, Wein A, eds. *Incontinence*. Paris: Health Publications Ltd, 2013; p. 1101–228.
13. Villiers TJ. Bone health and osteoporosis in postmenopausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 73–85.
14. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following fracture. *JAMA* 2001; 285: 320–3.
15. Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C. The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: may estrogen be a magic bullet? *Menopause Int* 2012; 18: 139–46.
16. Welton AJ, Vickers MR, Kim J et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: 550–3.
17. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3194–204.
18. Masuda Y, Hirao T, Mizumuma H. Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. *J Dermatol Treat* 2013; 24: 312–17.
19. Verdier-Sévrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric* 2007; 10: 289–97.
20. Maruthur NM, Wang N-Y, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary artery disease risk. Results from the PREMIER trial. *Circulation* 2009; 119: 2026–31.
21. Hodis HN, Collins P, Mack WJ et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012; 15: 217–28.
22. Leitchbridge-Bejku M, Vickerie J. Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2003. *Vital Health Stat* 2005; 10: 225.
23. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL et al. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke* 2009; 40: 1044–9.
24. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM et al. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012; 19 (3): 272–7. DOI: 10.1097/gme.0b013e31822a9937
25. Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric* 2012; 15: 229–34.
26. Lobo RA, Clarkson TB. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation. *Menopause* 2011; 18: 237–40.
27. Laliberté F, Dea K, Dub MS et al. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011; 18: 1052–9.
28. Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res* 2014; 43: 21–32.
29. Curb JD, Prentice RL, Bray PF et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772–80.
30. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68.
31. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 25–31.
32. Olie V, Plu-Bureau G, Conard J et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18: 488–93.
33. Canonico M, Oger E, Conard J et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboem-

- bolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. *The ESTHER Study. J Thromb Haemost* 2006; 4: 1259–65.
34. Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–80.
  35. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.
  36. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495–500.
  37. Blondon M, Van Hylckama Vlieg A, Wiggins KL et al. Differential associations of oral estradiol and conjugated equine estrogen with hemostatic biomarkers. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 879–86.
  38. 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; 30: 340–5.
  39. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007; 14: 572–9.
  40. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.
  41. Anderson GL, Chtebowski RT, Rossouw JE et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103–15.
  42. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011; 18: 1060–6.
  43. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al. Conjugated equine o estrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomized placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476–86.
  44. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717–22.
  45. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135–46.
  46. Gupta JK, Chien PF, Voit D et al. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 799–816.
  47. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131–7.
  48. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011; 18: 1060–6.
  49. Weber R, Brenck J, Diener HC. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 210: 519–46.
  50. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA et al. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes. *J Thromb Haemost* 2013; 109 (2): 280–9.
  51. Chen YC, Chen CH, Ko WS et al. Dipyridamole inhibits lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 and monocyte chemoattractant protein-1 via heme oxygenase-1-mediated reactive oxygen species reduction in rat mesangial cells. *Eur J Pharmacol* 2011; 650 (1): 445–50.
  52. Eisert WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol* 2012; 47: 78–86.
  53. Ge SM, Zhan DL, Zhang SH et al. Reverse screening approach to identify potential anti-cancer targets of dipyridamole. *Am J Transl Res* 2016; 8 (12): 5187–98. eCollection 2016.
  54. Ciacciarelli M, Zerbinati C, Viola F, Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem* 2015; 15 (9): 822–9.
  55. Goda AE, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T. Mechanisms of enhancement of TRAIL tumoricidal activity against human cancer cells of different origin by dipyridamole. *Oncogene* 2008; 27 (24): 3435–45.
  56. Choudhary S, Sood S. Dipyridamole intervention of breast cell carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2014; 53 (3): 243–52.
  57. Balakumar P, Nyo YH, Remusbia R, Raagimey D. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res* 2014; 87: 144–50.
  58. Инструкция по медицинскому применению препаратов Курантил® N25 (ПН013897/01-280312), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312). / Инструкция по медицинскому применению препаратов Курантил® N25 (ПН013897/01-280312), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312). [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Унаян Ара Леонидович** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: 9603526@mail.ru

**Сидорова Иранда Степановна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Аминова Лиана Назимовна** – канд. мед. наук, глав. специалист по гинекологии, зав. отд-нием гинекологии КБ №2 МЕДСИ

**Алимов Владимир Александрович** – акушер-гинеколог отд-ния гинекологии КБ №2 МЕДСИ

**Никонец Анастасия Дмитриевна** – Центр инновационных образовательных программ «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Чушков Юрий Васильевич** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Щукина Анастасия Викторовна** – зав. женской консультацией ГБУЗ ПП №68

**Бабурин Дмитрий Валерьевич** – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»