

Возможности профилактики и коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома

И.С.Захаров[✉]

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

В манифестации и развитии урогенитальных атрофических процессов, связанных с наступлением менопаузы, ведущую роль играет нарастающий дефицит эстрогенов. Важным обстоятельством является тот факт, что генитоуринарным менопаузальным расстройствам зачастую сопутствуют другие климактерические нарушения. В связи с этим ключевое место в профилактике и коррекции гипоэстрогенных состояний занимает системная менопаузальная гормональная терапия. Среди представителей системной менопаузальной гормональной терапии клиническую эффективность и низкий риск возможных осложнений продемонстрировали препараты, содержащие 17 β -эстрадиол в комбинации с дроспиреноном. В литературе имеется значительное количество публикаций, отражающих положительное влияние указанных препаратов на состояние женщины при вазомоторных, психоэмоциональных климактерических расстройствах, снижении костной массы, а также в терапии и профилактике атрофических процессов урогенитального тракта, что позволяет применять указанную комбинацию гормонов в комплексной коррекции как системных, так и местных генитоуринарных менопаузальных нарушений.

Ключевые слова: генитоуринарный (урогенитальный) менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, менопаузальная гормональная терапия, 17 β -эстрадиол, дроспиренон.

[✉]isza@mail.ru

Для цитирования: Захаров И.С. Возможности профилактики и коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома. Гинекология. 2018; 20 (2): 18–22. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.18-22

Opportunities for prevention and correction of genitourinary menopausal syndrome

I.S.Zakharov[✉]

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a

In the manifestation and development of urogenital atrophic processes associated with the onset of menopause, the leading role is played by the growing deficiency of estrogens. An important circumstance is the fact that genitourinary menopausal disorders are often accompanied by other climacteric disorders. In this regard, a key place in the prevention and correction of hypoestrogenic conditions is systemic menopausal hormone therapy. Among the representatives of systemic menopausal hormone therapy, clinical efficacy and low risk of possible complications were demonstrated by preparations containing 17 β -estradiol in combination with drospirenone. In the literature there is a significant number of publications reflecting the positive effect of these drugs on the condition of women with vasomotor, psychoemotional climacteric disorders, with a decrease in bone mass. Also, these drugs are used in the therapy and prevention of atrophic processes of the urogenital tract. This allows us to apply this combination of hormones in the complex correction of systemic and local genitourinary menopausal disorders.

Key words: genitourinary menopausal syndrome, vulvovaginal atrophy, menopausal hormone therapy, 17 β -estradiol, drospirenone.

[✉]isza@mail.ru

For citation: Zakharov I.S. Opportunities for prevention and correction of genitourinary menopausal syndrome. Gynecology. 2018; 20 (2): 18–22. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.18-22

Менопаузальные расстройства являются системным ответом организма на возникающую возрастную гипоэстрогению. По клинико-хронологической картине выделяют ранние, средневременные и поздние проявления климактерического синдрома [1]. В дебюте инволюционных изменений, как правило, доминируют вазомоторные и психоэмоциональные нарушения, к которым в дальнейшем присоединяются урогенитальные (генитоуринарные) менопаузальные расстройства. К поздним проявлениям климактерических нарушений относятся метаболические изменения, включающие патологию костно-мышечной и сердечно-сосудистой системы, болезнь Альцгеймера [2–5].

Существует несколько методик оценки тяжести климактерического синдрома. В России нашел применение модифицированный менопаузальный индекс, являющийся видоизмененным вариантом индекса Куппермана. Также для характеристики выраженности климактерических расстройств на практике используется шкала Грина, включающая 21 вопрос и описывающая психоэмоциональное состояние женщины, соматические жалобы, вазомоторные проявления и изменения сексуального статуса. В литературе широко представлена международная менопаузальная шкала (Menopause Rating Scale, MRS), тестирование которой в разных популяционных и этнических группах продемонстрировало высокую информативную ценность и удобство применения [6, 7]. Кроме того, MRS, состоящая из 11 вопросов, отличается меньшей трудоемкостью в сравнении с аналогичными системами оценки менопаузальных расстройств, что немаловажно для практического использования. Разработаны разные версии MRS, в том числе русскоязычная для жительниц России. Каждая из указанных мето-

дик изучения выраженности климактерических нарушений имеет свои достоинства и недостатки. В то же время существуют работы, демонстрирующие значимую корреляцию между представленными шкалами оценки [8].

Эстрогеновое влияние на организм женщины реализуется через эстрогеновые рецепторы α и β , которые в различных органах имеют неодинаковое представительство. Влагалище, уретра, мочевого пузыря, а также мышцы тазового дна и связочный аппарат малого таза содержат обе изоформы указанных рецепторов.

Учитывая то, что разные клинические проявления менопаузальных расстройств имеют общие патогенетические звенья, связанные с дефицитом эстрогенов, представляют интерес публикации, описывающие взаимосвязь тех или иных проявлений климактерических нарушений в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе.

Деление менопаузальных расстройств по временным характеристикам весьма условно. Так, у каждой 4-й (24,3%) женщины, находящейся в перименопаузе, на фоне климактерического синдрома были отмечены симптомы урогенитальных расстройств [9]. При этом, как правило, симптомы урогенитальной атрофии сохраняются до конца жизни. Несмотря на относительность клинико-хронологического деления климактерических нарушений, первыми проявлениями гипоэстрогении являются вазомоторные и психоэмоциональные изменения. Именно эти маркеры приводят пациенток к врачу в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы. В свою очередь, у гинеколога при обращении женщины на этом этапе возникает возможность использовать имеющееся «терапевтическое окно» как с целью коррекции уже существующих симптомов, так и с целью профилактики и хронологического отдаления

формирования средневременных и поздних климактерических нарушений.

Учитывая эстрогенозависимость климактерических расстройств, ведущее место в лечении возникающих изменений занимает менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [1]. Положительный эффект применения МГТ при урогенитальной атрофии связан с пролиферативным влиянием эстрогенов на эпителий влагалища, что, в свою очередь, способствует накоплению в клетках гликогена и нормализации микробиоценоза влагалища. Наряду с этим восстанавливается местный иммунитет, снижается риск восходящей генитальной и урологической инфекции. Под действием эстрогенов улучшается кровоснабжение генитального тракта. Происходит восстановление трансудации влагалищного секрета, приводя к купированию сухости во влагалище и исчезновению диспареунии, что положительно влияет на показатели сексуальной жизни. На фоне МГТ восстанавливается мышечный тонус уретры, улучшается трофика детрузора мочевого пузыря, нормализуется чувствительность адренорецепторов и мускариновых рецепторов в мочевыделительной системе. Положительное влияние оказывается на мышцы тазового дна и связочный аппарат органов малого таза, что профилаксирует прогрессирование пролапса гениталий. Использование МГТ в течение 6 мес ведет к уменьшению или исчезновению клинических симптомов вульвовагинальной атрофии.

Подтверждением патогенетической концепции о ключевой роли дефицита эстрогенов в формировании вульвовагинальной и урологической атрофии является тот факт, что у молодых женщин с гипогонадизмом (гипогонадотропным) отмечаются урогенитальные жалобы, характерные для лиц, находящихся в постменопаузальном периоде [10].

Важно отметить, что клиническая эффективность характерна как для гормональных препаратов системного действия, так и для местных лекарственных средств [11]. В то же время прекращение терапии способствует рецидивированию симптомов в ближайшие 2–3 нед.

В настоящее время атрофические процессы урогенитального тракта, связанные с возрастной гипоестрогенией, входят в симптомокомплекс, называемый генитоуринарным менопаузальным синдромом [12]. Согласно существующим международным рекомендациям в коррекции изолированной урогенитальной атрофии преимущество имеют местные эстрогенсодержащие лекарственные средства [13–15]. Кроме того, местная гормонотерапия рекомендуется:

- при абсолютных противопоказаниях к назначению системной МГТ;
- нежелании использовать системную МГТ;
- отсутствии полного купирования урогенитальных симптомов у женщин, применяющих системную МГТ;
- первом обращении к гинекологу в связи с урогенитальными расстройствами в возрасте старше 65 лет.

В то же время вагинальные и урологические атрофические процессы в большинстве случаев сочетаются с другими системными менопаузальными нарушениями. Так, по данным литературы, у 79,4% женщин климактерическая урогенитальная атрофия выявляется в комплексе с вазомоторными и психоэмоциональными расстройствами, а у 56,2% пациенток – с остеопоротическими изменениями [16]. При этом обращает на себя внимание, что большая часть пациенток с указанными проблемами являются активными и трудоспособными [17]. Данное обстоятельство определяет метод коррекции климактерических расстройств. Учитывая сочетание системных и местных нарушений во многих случаях, предпочтение следует отдавать системным препаратам МГТ.

Интересные данные были получены T.Oge и соавт. (2013 г.). У 908 женщин была изучена связь между урогенитальными симптомами (болевыми ощущениями во влагалище, диспареунией, зудом, жжением, сухостью, посткоитальными кровотечениями, дизурией, никтурией, недержанием) и климактерическими жалобами (тревогой, депрессивными, соматическими, вазомоторными и сексуальными нарушениями) [18]. Оценка менопаузальных расстройств осуществлялась на основании шкалы Грина. Была получена статистически

значимая корреляция между урогенитальными симптомами и прочими климактерическими нарушениями. По мнению авторов, клиницисты должны помнить о вероятности возникновения урогенитальных расстройств при наличии выраженных климактерических симптомов. Учет этого обстоятельства может способствовать более раннему началу терапии урогенитальных симптомов.

J.Calleja-Agius и соавт. также указывают на необходимость своевременного принятия решения о назначении менопаузальных гормональных препаратов, что неизбежно будет оказывать влияние на качество жизни пациенток [19].

Соблюдение «терапевтического окна» для дебютного назначения гормональной терапии важно как с точки зрения достижения наибольшей эффективности МГТ, так и с целью сведения к минимуму побочных эффектов, связанных с назначением данных препаратов.

Среди эстрогенсодержащих лекарственных средств системного действия хорошо зарекомендовал себя препарат МГТ Анжелик® (Angeliq®), в состав которого входят 1 мг 17β-эстрадиола, химически и биологически идентичного эндогенному эстрадиолу человека, и 2 мг синтетического прогестагена дроспиренона. Анжелик® является эффективным препаратом МГТ, применяемым при разных проявлениях климактерического синдрома, включая вазомоторные, психоэмоциональные и генитоуринарные расстройства, а также с целью профилактики и комплексной коррекции постменопаузального остеопороза [20].

Существует большое количество публикаций, демонстрирующих клиническую эффективность и высокую безопасность данного препарата.

В 2-летнем проспективном исследовании L.Warming и соавт., в которое были включены 180 женщин постменопаузального периода в возрасте 45–65 лет, было определено протективное действие комбинации 17β-эстрадиола и дроспиренона на уровень минеральной плотности кости и на липидный профиль. У женщин, применявших препарат Анжелик®, показатели костной массы в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости при проведении динамической остеоденситометрии увеличились на 3–7% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Отмечалось значимое изменение костных маркеров: уровень остеокальцина сыворотки крови в основной группе снизился в среднем на 52%, костной щелочной фосфатазы – на 36%, CrossLaps™ – на 67% от исходного уровня ($p < 0,001$). Общий холестерин и уровень липопротеинов низкой плотности снизились на 8–13% ($p < 0,001$), в то время как показатели липопротеинов высокой плотности и триглицеридов оставались неизменными [21].

S.Gerlinger и соавт. провели анализ двух проспективных двойных слепых многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которые вошли 832 женщины. Согласно данным проведенного анализа, использование 17β-эстрадиола в сочетании с дроспиреноном в течение 12 мес положительно влияет на частоту приливов у женщин в постменопаузальном периоде [22].

S.Battaglia и соавт. в проспективном рандомизированном экспериментальном исследовании не выявили отрицательного влияния препарата Анжелик® на артериальное давление и другие маркеры цереброваскулярного и сердечно-сосудистого риска [23].

M.Gambacciani и соавт. оценили влияние препарата Анжелик® на качество жизни, метаболические параметры и артериальное давление у женщин в постменопаузе. Авторы отметили снижение интенсивности вазомоторных симптомов, улучшение общих характеристик качества жизни и низкий уровень риска сердечно-сосудистых осложнений [24].

J.Dinger и соавт. при исследовании, в которое были привлечены 30 597 женщин в возрасте старше 40 лет (наблюдение отражало 101 715 женщин-лет), продемонстрировали более низкие риски, связанные с тромбоемболическими осложнениями, у женщин, которые использовали в качестве МГТ сочетание дроспиренона и 17β-эстрадиола. Так, показатели венозной тромбоемболии на фоне приема препарата с эстрадиолом/дроспиреноном статистически не отличались от других препаратов для непрерывной комбинированной

МГТ. При этом показатели атеротромботических нарушений, таких как острый инфаркт миокарда или ишемический инсульт, были статистически значимо ниже для эстрадиола/дроспиренона, чем для других препаратов МГТ, что говорит о снижении кардиоваскулярных рисков при приеме препарата с эстрадиолом/дроспиреноном. Более того, согласно данным рандомизированных контролируемых исследований, комбинация 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона снижала артериальное давление у пациенток с пред-/гипертензией – это было подтверждено в рамках настоящего исследования, так как пациентки, принимавшие эстрадиол/дроспиренон, реже нуждались в получении антигипертензивной терапии по сравнению с пациентками, принимавшими другие препараты МГТ [25].

Консультируя женщин в отношении использования гормональных препаратов, следует указать на то, что курение на фоне применения МГТ является важным фактором, ведущим к снижению эффективности терапии и увеличению риска возникающих осложнений [26].

В публикации D.Archer были отмечены уменьшение интенсивности вазомоторных симптомов, снижение выраженности атрофических процессов мочеполовой системы, а также риска остеопоротических изменений при использовании препарата МГТ, содержащего дроспиренон и 17 β -эстрадиол. Отмечено, что данная комбинация гормонов защищает от гиперплазии эндометрия, благоприятно влияет на липидный профиль и артериальное давление у женщин. Автор указывает на высокую клиническую эффективность и безопасность комбинации дроспиренона и 17 β -эстрадиола, отмечая высокий потенциал формирования долгосрочных преимуществ для здоровья [27].

В двойном слепом рандомизированном исследовании A.Genazzani и соавт., в которое вошли 662 женщины постменопаузального периода в возрасте от 40 до 65 лет, было продемонстрировано, что использование комбинации дроспиренона и 17 β -эстрадиола отвечало критериям безопасности в отношении эндометрия [28].

S.-Q.Lin и соавт. изучили частоту и тяжесть приливов наряду с другими климактерическими и урогенитальными симптомами у женщин в возрасте 45–65 лет [29]. Также была проведена плацебо-контролируемая оценка динамики выявленных нарушений при использовании препарата МГТ, содержащего 1 мг 17 β -эстрадиола в комбинации с 2 мг дроспиренона. У пациенток, принимавших эстрадиол/дроспиренон, статистически значимо реже встречались приливы ($p < 0,0001$) и сухость во влагалище ($p = 0,0008$).

Интересны данные о значимом клиническом эффекте при использовании ультракоротких доз гормонов. Согласно имеющимся публикациям, препарат Анжелик® Микро, включающий 0,25 мг дроспиренона и 0,5 мг 17 β -эстрадиола, способен купировать вазомоторные проявления, связанные с гипоестрогенией, оказывать благоприятный эффект на маркеры костного ремоделирования, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний, а также снижать частоту и интенсивность проявлений генитоуринарных менопаузальных расстройств [30].

В 2014 г. было опубликовано крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали 735 женщин в возрасте от 40 лет и старше. Критериями включения в исследование явились: наличие спонтанной аменореи длительностью от 12 мес либо спонтанной аменореи в течение 6 мес при показателе фолликулоstimулирующего гормона в сыворотке крови выше 40 мМЕ/мл; двусторонняя овариэктомия; наличие 7–8 случаев приливов в день либо 50–60 приливов в неделю умеренной или тяжелой степени продолжительностью от 7 дней подряд в течение периода исследования. Женщины были разделены на 4 группы: 1-я включала пациенток, ежедневно принимающих препарат МГТ, содержащий 0,5 мг 17 β -эстрадиола и 0,25 мг дроспиренона; 2-я – 0,5 мг 17 β -эстрадиола и 0,5 мг дроспиренона; 3-я – 0,3 мг 17 β -эстрадиола; 4-я – плацебо.

Было отмечено, что у лиц, применяющих с целью МГТ 17 β -эстрадиол в сочетании с дроспиреноном, статистически значимо снизились интенсивность и частота приливов

по сравнению с плацебо. Кроме того, у женщин, использующих МГТ, отмечались более низкие показатели влагалищной кислотности по сравнению с плацебо-группой ($p < 0,0001$). При цитологической оценке отделяемого из влагалища у лиц основной группы было выявлено изменение соотношения парабазальных клеток и клеток поверхностного эпителия в сторону последних по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,0028$).

Учитывая то, что у многих женщин в возрастной группе старше 65 лет сохраняются вазомоторные нарушения, эксперты Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) обновили клинические рекомендации, касающиеся продолжительности приема МГТ. Согласно рекомендациям NAMS при сохранении вазомоторных расстройств использование МГТ может быть продолжено и в возрасте старше 65 лет, если преимущества от применения гормональных препаратов превышают возможные риски. МГТ не следует прекращать только в связи с увеличением возраста, а решение о продолжении или прекращении указанного вида терапии должно быть принято при консенсусе врача и пациентки. Важным условием является информирование пациентки об относительном повышении рисков. При этом необходимо тщательное медицинское наблюдение за состоянием здоровья женщины [31]. При выборе препарата гормонотерапии предпочтение следует отдавать препаратам МГТ, которые также существуют и в ультракороткой дозе. К ним относится линейка препаратов Анжелик® и Анжелик® Микро [32].

Заключение

Представленный в литературе широкий спектр публикаций демонстрирует ведущую роль возрастного дефицита эстрогенов в манифестации и развитии урогенитальных атрофических процессов у женщин. Важным обстоятельством является тот факт, что генитоуринарным менопаузальным расстройствам зачастую сопутствуют другие климактерические нарушения. В связи с этим ключевое значение в профилактике и коррекции гипоестрогенных состояний имеет системная МГТ. Врачу необходимо помнить, что в достижении эффективности МГТ определяющим моментом является своевременное назначение препаратов в так называемый период «терапевтического окна». В ряде случаев, несмотря на применение препаратов системной МГТ, отмечаются клинические проявления генитоуринарного синдрома. У данной группы пациенток представляется целесообразным сочетанное использование системной и местной МГТ. Только местные эстрогенсодержащие препараты применяются лишь при изолированных формах урогенитальной атрофии, при невозможности применения системной МГТ либо при первом обращении к гинекологу в связи с урогенитальными расстройствами в возрасте старше 65 лет.

Согласно современным международным рекомендациям у женщин старше 65 лет при имеющихся показаниях и отсутствии противопоказаний к гормонотерапии нет необходимости в рутинном отказе от использования ранее начатой системной МГТ, что позволяет продолжать сохранять терапевтический эффект, достигнутый ранее.

Среди представителей системной МГТ клиническую эффективность и низкий риск возможных осложнений продемонстрировали препараты, содержащие 17 β -эстрадиол в комбинации с дроспиреноном (Анжелик® и Анжелик® Микро). В литературе имеется значительное количество исследований, отражающих положительное влияние указанных препаратов не только на вазомоторные, психоэмоциональные расстройства и костную ткань, но и на функциональное состояние урогенитального тракта, что позволяет применять 17 β -эстрадиол в комбинации с дроспиреноном в комплексной коррекции как системных, так и местных генитоуринарных менопаузальных нарушений.

Литература/References

1. Медицина климактерия. Под ред. В.П.Сметник. Ярославль: Литера, 2006. / *Meditsina klimakteriia. Pod red. V.P.Smetnik. Iaroslavl: Litera, 2006. [in Russian]*

2. Брюхина Е.В., Усольцева Е.Н. Средневременные менопаузальные расстройства в концепции качества жизни. Уральский мед. журн. 2014; 4 (118): 57–62. / Briukhina E.V., Usol'tseva E.N. Srednevremennye menopauzalnnye rasstroistva v kontseptsii kachestva zhizni. Ural'skii med. zhurn. 2014; 4 (118): 57–62. [in Russian]
3. Тотчиев Г.Ф., Котикова Н.П. Возможности преодоления негативных последствий климактерического синдрома. Гинекология. 2015; 17 (6): 11–3. / Totchiev G.F., Kotikova N.P. Opportunities to overcome the negative effects of menopause syndrome. Gynecology. 2015; 17 (6): 11–3. [in Russian]
4. Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово, 2015. / Kolpinskiy G.I., Zakharov I.S. Diagnostika i prognozirovanie postmenopauzal'nogo osteoporozha. Kemerovo, 2015. [in Russian]
5. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Пonomарева М.В. Комплексный подход к профилактике и коррекции постменопаузального остеопороза. Гинекология. 2017; 19 (6): 24–7. / Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ponomareva M.V. Comprehensive approach to the prevention and correction of postmenopausal osteoporosis. Gynecology. 2017; 19 (6): 24–7. [in Russian]
6. Heinemann LAJ, Pottboff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). Health Quality Life Outcomes 2003; 1: 28.
7. Захаров И.С. Оценка менопаузальных нарушений у женщин с различным уровнем минеральной плотности кости. Гинекология. 2015; 17 (6): 14–6. / Zakharov I.S. Evaluation of menopausal disorders in women with different levels of bone mineral density. Gynecology. 2015; 17 (6): 14–6. [in Russian]
8. Tao MF, Shao HF, Li CB, Teng YC. Correlation between the modified Kupperman Index and the Menopause Rating Scale in Chinese women. Patient Prefer Adherence 2013; 7: 223–9.
9. Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная профилактика нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. / Gadzhieva Z.K. Funktsional'noe sostoianie nizhnikh mochevykh putei i medikamentoznaia profilaktika narushenii mocheispuskaniia u zhenщин в klimakterii. Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2001. [in Russian]
10. Povayskaya I. Similarity of female central (hypogonadotropic) hypogonadism and postmenopause. Climacteric 2017; 20 (4): 356–61.
11. Notelovitz M. Estrogen therapy in the management to problems associated with urogenital ageing-asimple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. Maturitas 1995; 115 (22): 31–3.
12. Panay N. Genitourinary syndrome of the menopause – dawn of a new era? Climacteric 2015; 18 (1): 13–7.
13. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19 (2): 109–50.
14. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2017; 24 (7): 728–53.
15. Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. Гинекология. 2018; 20 (1): 5–8. / Prilepskaya V.N. Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estradiol. Gynecology. 2018; 20 (1): 5–8. [in Russian]
16. Тихомирова Е.В. Особенности клиники и лечения урогенитальных расстройств в перименопаузе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. / Tikhomirova E.V. Osobennosti kliniki i lecheniia urogenital'nykh rasstroistv v perimenopauze. Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2005. [in Russian]
17. Ильина Л.М., Юренина С.В., Дубровина А.В., Эбзиева З.Х. Влияние менопаузы на работающих женщин: фактор, которому не придается должного значения. Проблемы репродукции. 2016; 1: 87–94. / Ilyina L.M., Yureneva S.V., Dubrovina A.V., Ezbieva Z.Kh. Vliianie menopauzy na rabotaiushchiih zhenщин: faktor, kotoromu ne pridается dolzhnogo znachenii. Problemy reproduksii. 2016; 1: 87–94.
18. Oge T, Hassa H, Aydin Y et al. The relationship between urogenital symptoms and climacteric complaints. Climacteric 2013; 16 (6): 646–52.
19. Calleja-Agius J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. Climacteric 2015; 18 (1): 18–22.
20. Юренина С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. Гинекология. 2016; 18 (1): 24–9. / 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): 24–9. [in Russian]
21. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17β-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. Climacteric 2004; 7 (1): 103–11.
22. Gerlinger C, Gude K, Schmelter T et al. 0.5 vs. 1.0 mg estradiol in combination with drospirenone for the treatment of hot flushes. Climacteric 2015; 18 (4): 512–7.
23. Battaglia C, Cianciosi A, Mancini F et al. Angeliq versus Actiwell in normotensive postmenopausal women: a prospective, randomized pilot study. Menopause 2009; 16 (4): 803–9.
24. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. Climacteric 2011; 14 (1): 18–24.
25. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. Climacteric 2016; 19 (4): 349–56.
26. Anttila S, Hakkola J, Tuominen P. Methylation of cytochrome P4501A1 promoter in the lung is associated with tobacco smoking. Cancer Res 2003; 63: 8623–8.
27. Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. Climacteric 2007; 10 (1): 3–10.
28. 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 17β-estradiol in postmenopausal women. Climacteric 2013; 16 (4): 490–8.
29. Lin S-Q, Sun L-Z, Lin J-F et al. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. Climacteric 2011; 14 (4): 472–81.
30. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Эффективность использования низких доз дростпиренона и 17β-эстрадиола у женщин в постменопаузе (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (1): 34–40. / Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Absatarova Yu.S. The efficacy of 17β-estradiol and low dosed drospirenone use in postmenopausal women (literature review). Gynecology. 2015; 17 (1): 34–40. [in Russian]
31. Gass MLS, Maki P, Sibfren JL. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. Menopause 2015; 22 (7): 685–6.
32. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Индивидуальный выбор менопаузальной гормональной терапии. Гинекология. 2016; 18 (4): 59–62. / Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Individual choice of menopausal hormone therapy. Gynecology. 2016; 18 (4): 59–62. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Захаров Игорь Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: isza@mail.ru