

# Менопаузальная гормональная терапия – эффективный инструмент в руках гинеколога

Для цитирования: Менопаузальная гормональная терапия – эффективный инструмент в руках гинеколога. Гинекология. 2019; 21 (3): 40–45. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190537

Conference Proceedings

## Menopause hormone therapy is an effective tool in the hands of a gynecologist

For citation: Menopause hormone therapy is an effective tool in the hands of a gynecologist. Gynecology. 2019; 21 (3): 40–45. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190537

В 2019 г. на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России врачи разных специальностей (гинекологи, эндокринологи, урологи, кардиологи, геронтологи и др.) собрались на I Национальном междисциплинарном конгрессе по проблемам менопаузы, организованном Российской ассоциацией по менопаузе, Международной ассоциацией акушеров-гинекологов и эндокринологов и Российской ассоциацией эндокринологов.

Темы, затронутые на мероприятии, весьма многообразны: физиология и патология климактерия, его неврологические и психологические проблемы, последние международные и клинические рекомендации по проблеме менопаузы, индивидуализация лечения, гинекологические заболевания в менопаузе. Большое внимание специалисты уделили проблемам подбора менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с учетом эффективности и безопасности.

В частности, значению МГТ в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений в постменопаузе было посвящено сообщение доктора медицинских наук, профессора **Наталии Михайловны Подзолковой** – заведующей кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. По данным Всемирной организации здравоохранения, Россия относится к странам с наиболее высоким уровнем смертности от заболеваний сердца, инсульта, высокого артериального давления – АД (на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин в возрасте от 35 до 74 лет). В статистику преждевременной смертности свой серьезный вклад вносят различные факторы риска (ФР): артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, курение, недостаток в рационе овощей и фруктов, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем, гиподинамия. Проблема ССЗ имеет гендерный оттенок – в частности, традиционно считалось, что чаще ими страдают именно мужчины, однако последние данные говорят об обратном: в определенном возрасте (пик приходится на 50–59 лет) смертность от инфаркта миокарда выше именно среди женщин. Данный возраст является окном терапевтических возможностей МГТ, когда она имеет максимальный положительный эффект, позволяющий снизить общую смертность на 30%.

Закономерно в период угасания функции яичников начинаются те метаболические нарушения, которые сопровождают женщину на протяжении длительного времени. В основном это касается гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, повышения АД и массы тела. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их ФР в регионах Российской Федерации) показало, что больше 1/3 женщин в возрасте 45–54 лет и около 1/2 – 55–64 лет страдают от избыточной массы тела. Гендерный аспект этой проблемы весьма однозначен: у женщин ожирение встречается чаще. К другим факторам нарушений углеводного обмена относят малоподвижный образ жизни, преобладание в рационе рафинированных углеводов и жиров, избыточную массу тела при рождении и пр.

Если учитывать тот факт, что ожирение связано с другими нарушениями метаболизма, первым и самым важным

из них становится нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия с последующим развитием сахарного диабета (СД) 2-го типа (ФР развития инсульта), относительный риск возникновения которого у женщин значительно выше, чем у мужчин. Обоснована взаимосвязь между соматической и гинекологической патологией – в частности между АГ, СД, ожирением и раком эндометрия.

В последнее время появляются новые данные о благоприятном влиянии МГТ на метаболизм у женщин с симптомами климактерия. По данным исследований Women's Health Initiative (WHI) и Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), прием МГТ позволяет снизить количество эпизодов СД 2-го типа на 21%, в связи с чем в 2018 г. внесены изменения в рекомендации по менопаузе и лечению СД. Некоторые пункты звучат следующим образом: своевременно начатая МГТ может отложить развитие СД; предпочтительно назначать пероральную МГТ (исключая ситуации с наличием абсолютных противопоказаний – в частности использование трансдермальных форм препаратов при наличии заболеваний печени). Из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ у женщин с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2-го типа предпочтительны прогестерон и дидрогестерон. Последний, входя в состав препарата Фемостон®, позволяет реализовать все те возможности, которые имеют отношение к нормализации углеводного обмена.

Инсулинорезистентность лежит в основе каскада событий, приводящих к дисфункции эндотелия, атеросклеротическим изменениям и тромбозам (рис. 1). Гиперинсулинемия, активирующая симпатoadренальную систему и способствующая дисфункции эндотелия, приводит к вазоконстрикции, повышению реабсорбции натрия. Полиметаболические нарушения способствуют развитию АГ. В период менопаузального перехода и в раннюю постменопаузу важно не только констатировать факт повышения АД, но и определить его суточный ритм для рационального назначения МГТ. По данным исследования ЭССЕ-РФ, лишь 51% обследованных с АГ получают адекватное лечение, при этом контролируют показатели АД лишь 23% таких пациентов. В связи с этим задачей как кардиолога, так и гинеколога становится снижение кардиологических рисков благодаря рациональному назначению МГТ. Использование комбинированных препаратов (в частности, 17β-эстрадиола и дидрогестерона в течение 6 мес в циклическом режиме) позволяет снизить систолическое АД и как следствие – риск ишемического инсульта.

Кроме того, в перименопаузе отмечается «невостребованность» холестерина в качестве гормонального субстрата, что приводит к значительным повышениям его концентрации в сыворотке крови (у 74,5% женщин в возрасте 55–64 лет). Разрешить эту ситуацию позволяют входящие в состав пероральной МГТ эстрогены, регулирующие липидный обмен. Особенно важно учитывать их влияние на концентрацию липопротеинов и триглицеридов крови. Оральные эстрогены оказывают более выраженное влияние на липидный спектр крови: при первичном прохождении через печень кривая концентрации гормонов в 4–5 раз выше, чем при парентеральном пути введения. Эстрогены

Рис. 1. Патофизиологические аспекты тромбообразования и атеросклеротических изменений у больных СД [1].  
Fig. 1. Pathophysiological aspects of thrombus formation and atherosclerotic changes in patients with diabetes [1].



Рис. 2. Патогенез менопаузального остеопороза.  
Fig. 2. Pathogenesis of menopausal osteoporosis.



несколько снижают концентрацию общего холестерина, повышают концентрацию липопротеинов высокой плотности, снижают уровень липопротеинов низкой плотности и липопротеина (а), влияющего на степень вязкости крови и являющегося независимым фактором заболеваний сердечно-сосудистой системы. В этом состоит благоприятное действие менопаузальной терапии эстрогенами на здоровье женщин в постменопаузе: так, в исследованиях показано значительное повышение уровня липопротеинов высокой плотности и улучшение показателей липопротеина (а) при приеме комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона.

Таким образом, женщины и мужчины старше 55 лет переходят в зону высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. Менопауза находится в неразрывной связи с ожирением, АГ и СД, поскольку запускает негативные метаболические и сердечно-сосудистые изменения. Терапевтическое воздействие на менопаузальные факторы может не только существенно улучшить качество жизни, но и снизить риск развития ишемической болезни сердца и СД. Так,

в последнем Кокрейновском анализе, других метаанализах и результатах исследований WHI в популяции женщин, начинающих МГТ в возрасте до 60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы, показано стабильное снижение общей смертности (пациенткам в возрасте старше 60 лет назначать МГТ с единственной целью первичной профилактики ишемической болезни сердца не рекомендуется). МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов и необходимости профилактики, а также персонального и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины.

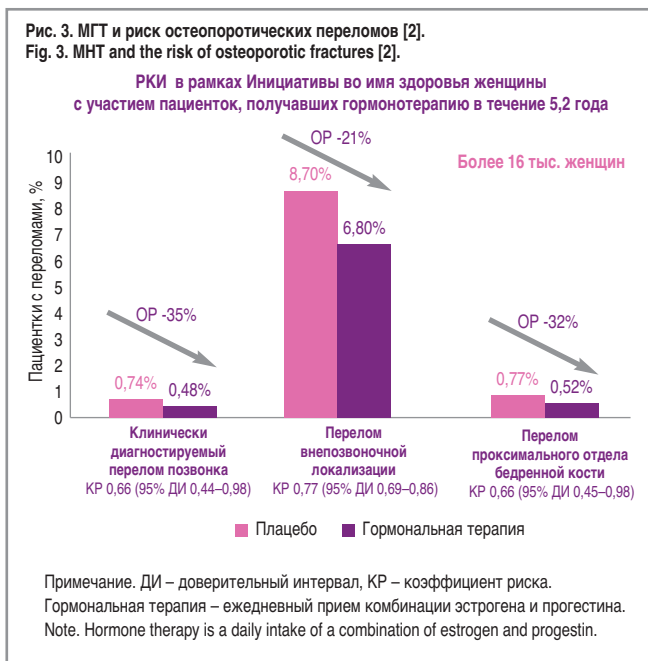
Проблемы остеопоротических изменений в менопаузе затронула **Ирина Всеволодовна Кузнецова** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями, нетравматическими переломами позвоночника и трубчатых костей, обуславливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста. В сокращение продолжительности нормальной активной здоровой жизни низкотравматичные остеопоротические переломы вносят весьма весомый вклад, занимая 2-е место в структуре смертности по сравнению с онкологическими заболеваниями.

К 35 годам плотность костной ткани становится максимальной, с возрастом процессы ремоделирования усиливаются. В регуляции костного ремоделирования участвует множество гормонов: в частности паратиреоидный (ПТГ), кальцитонин, эстрогены, андрогены, гормоны роста, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, инсулин. Так, дефицит эстрогенов опосредованно приводит к повышенному выведению кальция (Са) с мочой, снижению его всасывания, что инициирует остеопоротические изменения (рис. 2).

Значимость остеопоротических изменений в контексте эстрогенных влияний настолько велика, что профилактика таких переломов у женщин группы риска, согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов – РОАГ и Международного общества по менопаузе – IMS (2016 г.), включена в показания к назначению МГТ. К клиническим факторам относят, в частности, наличие остеопоротического перелома в анамнезе и возраст старше 65 лет. Таким пациенткам терапия должна быть назначена после консультации с эндокринологом. У пациенток моложе 65 лет план лечения составляется после измерения плотности костной ткани, оценки сопутствующих факторов, а также анализа приема глюкокортикостероидов и наличия переломов у ближайших родственников. Инструментом оценки 10-летнего риска остеопоротических переломов может выступить программа FRAX (реализованный на web-сайте метод, разработанный специализированным центром, расположенным в Великобритании), которая предусматривает анализ антропометрических данных и основных факторов остеопороза.

Если в результате обработки данных риски развития остеопороза оказались весьма велики, одним из инструментов лечения может выступить МГТ. Ее можно рассматривать также как инструмент профилактики остеопороза. У женщин в постменопаузе действие МГТ коррелирует с дозами эстрогенов: низкие концентрации дают эффект прироста, ультранизкие – эффект сохранения минеральной плотности кости (МПК). При этом положительное действие МГТ на МПК напрямую ассоциировано с длительностью проведения терапии. МГТ эффективна в предотвращении всех видов остеопоротических переломов при любом уровне риска, в связи с чем является экономичной терапией 1-й линии у женщин в возрасте 50–59 лет. Применение МГТ повышает мышечную силу и уменьшает частоту падений, оказывает положительный эффект при остеоартритах, улучшает состояние межпозвоночных дисков.

Стоит учитывать, что у женщин до 52 и старше 59 лет лучшие показатели в предотвращении потери МПК демонстрирует 17β-эстрадиол в концентрации 2 мг (в пересчете



на эстрадиол) по сравнению с дозировкой 1 мг, тогда как в возрастном интервале 52–59 лет показатели оказываются схожими. Согласно исследованиям, 1 мг эстрадиола способствует наращиванию МПК; 0,5 и 0,25 мг не влияют на прирост, но сохраняют имеющиеся показатели костной плотности, что актуально для женщин постменопаузального возраста, переходящих на микро- и ультранизкодозированные препараты МГТ. Кроме дозировки важна и длительность приема: так, исследования показали, что комбинация 17β-эстрадиол/дидрогестерон (Фемостон®) в дозировке 1/5, 1/10, 2/10 способствует значительному повышению МПК в зависимости от продолжительности терапии: лучшие данные получены у женщин, принимавших препарат в течение 12 мес (по сравнению с полугодовым лечением). При более длительном 8-летнем приеме МГТ показан значительный прирост МПК по сравнению с исходным. Результаты исследования WHI с участием пациенток, получавших гормональную терапию в течение 5,2 года, продемонстрировали значительное снижение относительного риска (ОР) переломов различной локализации (рис. 3).

Препараты линейки Фемостон® позволяют индивидуально подходить к подбору дозировки. Так, Фемостон® 1/10

предпочтителен у женщин в перименопаузе с умеренными климактерическими симптомами или при переходе с дозы 2 мг эстрадиола через 2–3 года приема МГТ (базовая терапия в перименопаузе). Фемостон® 2/10 подходит пациенткам с первичной недостаточностью яичников, ранней, хирургической менопаузой, с тяжелыми симптомами в перименопаузе или при неэффективности 1 мг эстрадиола (усиленная терапия в перименопаузе). Фемостон® 1/5 можно предложить женщинам в постменопаузе с умеренными или тяжелыми симптомами, в том числе при переходе с циклического режима (базовая терапия в постменопаузе), а Фемостон® мини – женщинам в постменопаузе с легкими симптомами или при переходе с дозы 1 мг через 3–5 лет приема МГТ (поддерживающая терапия в постменопаузе). Наряду с назначением МГТ важно скорректировать образ жизни пациентки и дотировать организм витамином D.

О целесообразности своевременного назначения МГТ говорила **Людмила Юрьевна Карахалис** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Известно, что средний возраст наступления менопаузы у российских женщин составляет 51 год при ожидаемой средней продолжительности жизни в 75 лет. Таким образом, 1/3 своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита половых гормонов. При этом многие женщины в климактерическом периоде продолжают работать, однако приливы, нарушения сна и другие вазомоторные симптомы значительно снижают работоспособность. Роль гинеколога в поддержании активности женщин с симптомами климактерия огромна: положительный эффект от назначения МГТ на симптомы и на способность справиться с рабочей нагрузкой в непростой период отмечают 75% женщин. При выборе препаратов, направленных на лечение патологических проявлений менопаузы, важно учитывать этапы старения (STRAW+10): до наступления менопаузы целесообразно назначать препараты с циклическим режимом приема, а после – с монофазным. Кроме того, важно учитывать наличие матки (подходит комбинация эстрогенов и гестагенов); рис. 4, или ее отсутствие (только эстрогены – если нет эндометриоза); возраст пациентки (у пациенток с ранней и преждевременной менопаузой, а также при тяжелом климактерическом синдроме показаны препараты с содержанием эстрадиола 2 мг, у пациенток с естественной менопаузой (после 45 лет) или умеренным климактерическим симптомом достаточно препаратов с 1 мг эстрадиола).

Основные принципы IMS, касающиеся назначения МГТ, таковы: оптимальным терапевтическим окном для назначения

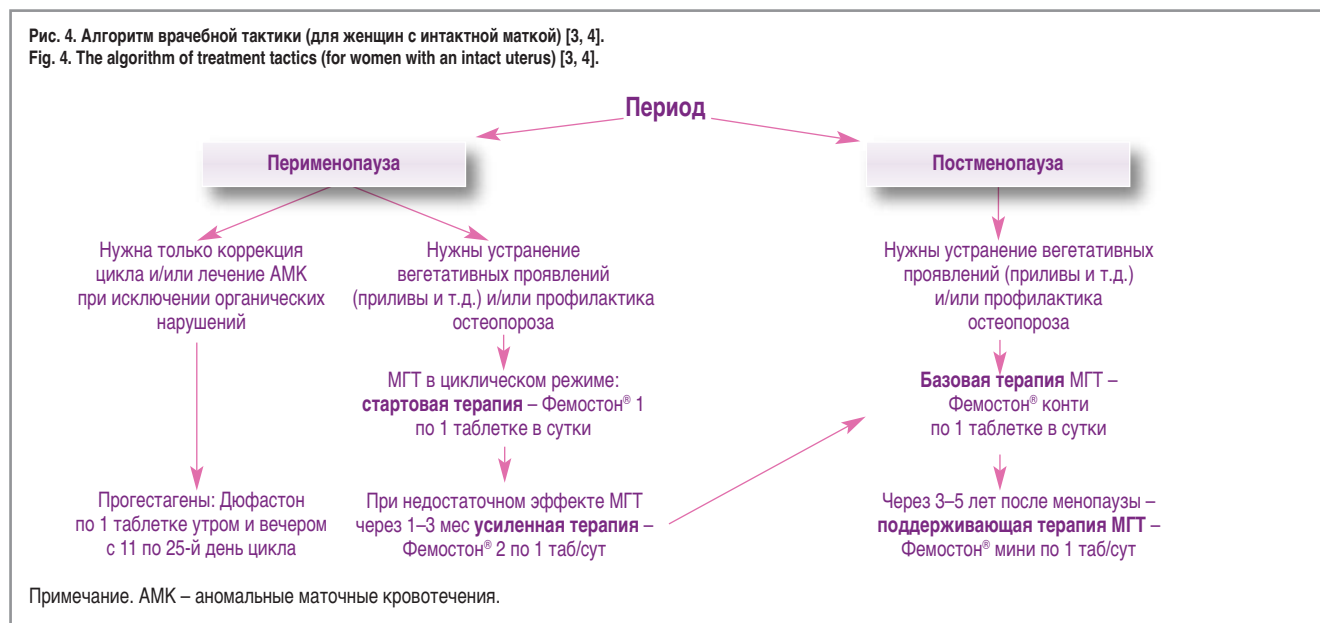
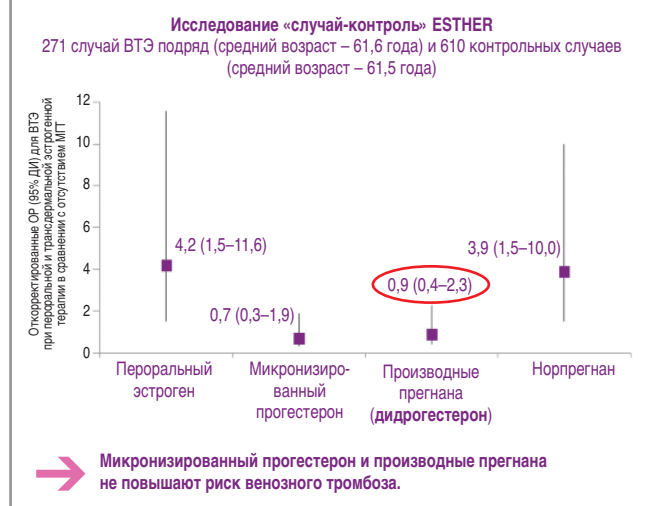




Рис. 5. Риск тромбозов, связанный с разными прогестагенами [5].  
Fig. 5. The risk of thromboembolism associated with various progestogens [5].



терапии считается интервал в течение 10 лет после последней менструации. Причины для обязательного ограничения продолжительности приема МГТ отсутствуют: данные исследования WHI и других работ подтверждают безопасность применения МГТ у здоровых женщин, начавших лечение в возрасте до 60 лет. Вопрос о продолжении терапии должен решаться индивидуально, по усмотрению женщины и врача с учетом целей лечения, оценки текущих преимуществ и рисков. Можно продолжать терапию до тех пор, пока от нее отмечается польза с точки зрения уменьшения симптоматики климактерического синдрома (Американская коллегия акушеров и гинекологов выступает против рутинного прекращения МГТ у женщин старше 65 лет) – при этом женщина обязательно должна быть информирована о рисках, связанных с терапией. Можно пробовать отменить МГТ каждые несколько лет, однако у некоторых женщин менопаузальные симптомы могут проявляться в течение многих лет и должны лечиться минимально эффективными дозами препаратов.

Учитывая отсутствие жестких ограничений по продолжительности МГТ, вопросы безопасности приобретают ключевое значение. Согласно рекомендациям ведущих мировых ассоциаций, занимающихся проблемой менопаузы (IMS, Североамериканское общество по менопаузе – NAMS, ROAG), предпочтительными гестагенами в составе МГТ становятся микронизированный прогестерон и дидрогестерон. Комбинация эстрадиола/дидрогестерона (Фемостон®) хорошо зарекомендовала себя в свете снижения кардиометаболических рисков: на фоне приема препарата отмечены снижение уровня глюкозы и инсулина, нормализация липидного профиля, предотвращение инсулинорезистентности и СД 2-го типа. Применение 17β-эстрадиола/дидрогестерона в течение нескольких лет не связано с повышением сердечно-сосудистого риска (по сравнению с отсутствием терапии или другими формами МГТ). Это же касается и риска развития онкологических заболеваний.

Немаловажной задачей МГТ становится сохранение внешней привлекательности пациентки: о потере эластичности и старении кожи заявляют 61–62% женщин старше 50 лет (чему, несомненно, способствует дефицит половых гормонов). В связи с этим интересным представляется влияние МГТ на состояние кожи пациенток: препараты Фемостон® 1 и Фемостон® конти продемонстрировали регресс основных симптомов старения кожи (сухости, шелушения, снижения тургора, морщин).

IMS рекомендует МГТ как наиболее эффективный метод терапии климактерических симптомов, в частности атрофических изменений в слизистой оболочке влагалища и коже. Еще одним «бонусом» терапии МГТ становится улучшение качества жизни и сексуальной функции: анализ ре-

зультатов 5 исследований, включавших более 1 тыс. женщин, которые принимали комбинацию 17β-эстрадиола и дидрогестерона в течение 12–26 мес, показал практически полное купирование приливов и улучшение настроения, уменьшение случаев бессонницы, улучшение качества жизни пациенток на фоне проводимой терапии.

Тему сердечно-сосудистых рисков в менопаузе продолжил **Максим Робертович Кузнецов** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Каждая 5-я россиянка боится принимать гормональные препараты из-за осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Порой этот страх небезоснователен, и врачу очень важно оценивать риск венозных тромбозов перед назначением МГТ: микронизированный прогестерон и дидрогестерон не увеличивают риска тромбозов (рис. 5).

Дидрогестерон оказывает селективное действие на прогестероновые рецепторы, обладает очень высокой аффинностью к рецепторам, способствуя профилактике гиперпластических процессов. Этот гестаген не увеличивает риск артериальных и венозных тромбозов, а при минимальных дозах эстрогенов (например, в составе препарата Фемостон® мини) снижает эти показатели. Исследование, анализирующее результаты применения МГТ в течение 20 лет и включавшее более 80 тыс. участников, показало самый низкий риск венозной тромбозов (ВТЭ) при приеме комбинации эстрадиола и дидрогестерона по сравнению с другой пероральной МГТ, вне зависимости от схемы приема (циклической или непрерывной), возраста пациенток, а также массы тела. Частота смертельных исходов по причине неблагоприятных сердечно-сосудистых событий снижается на 30–40% у женщин в возрасте 50–59 лет при приеме МГТ.

Назначение МГТ женщинам старше 40 лет, страдающих эндометриозом, осветил **Тоби Де Вильерс** – профессор кафедры гинекологии Стелленбосского университета (Южно-Африканская Республика). Известно, что эндометриоз относится к эстрогензависимым заболеваниям. Эндометриозная ткань характеризуется более высокой локальной восприимчивостью к эстрадиолу, что может быть связано с повышенным синтезом ароматазы и нарушением конверсии мощного эстрадиола в менее активный эстрол. Процесс преобразования пролиферативного эндометрия в секреторный, обусловленный прогестероном, в эндометриозной ткани подавляется локальным увеличением эндогенного эстрадиола. Резистентность к прогестерону – одна из возможных причин эндометриоза, поэтому в качестве терапии заболевания пациенткам назначают препараты, влияющие на рецепторы прогестерона (селективные модуляторы и пр.). В настоящее время прогестагены рассматриваются как препараты 1-й линии терапии при эндометриозе. Одним из таких прогестагенов становится дидрогестерон – стереоизомер прогестерона. Дидрогестерон высокоселективен к рецепторам прогестерона, поэтому обладает минимальными побочными эффектами (не оказывает эстрогенного, андрогенного и глюкокортикоидного действия) и демонстрирует хороший клинический эффект в отношении болевого симптома и размеров эндометриозных очагов. В комбинации с эстрадиола валератом он может применяться в качестве «терапии прикрытия» на фоне лечения аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона, приводящего к менопаузальному состоянию с вазомоторными симптомами, потерей костной ткани и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами.

Эндометриоз может сохраняться и в состоянии эстрогенодефицита – менопаузе – из-за локальной продукции эстрогенов в эктопической ткани эндометрия. В этот период заболевание характеризуется меньшей активностью и меньшим объемом поражения, проявляется тазовой болью и диспареунией и часто связано с аутоиммунными заболеваниями – гипотиреозом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой. У таких пациенток решение о

применении МГТ принимается индивидуально с учетом соотношения рисков и преимуществ терапии. При этом стоит учитывать, что МГТ не противопоказана пациенткам с ранее диагностированным эндометриозом. В постменопаузе у женщин, ранее лечившихся от эндометриоза, стоит выбирать комбинированные пероральные препараты МГТ, содержащие эстрадиол/дидрогестерон, в минимально эффективной дозе для снижения риска злокачественного перерождения очагов, рака молочной железы и тромбоемболии. В этом случае продолжительность терапии должна определяться показаниями.

В другой лекции Тоби Де Вильерса затронута тема безопасности МГТ, в том числе со стороны молочной железы и эндометрия. Как показывают последние обзоры, риск рака молочной железы на фоне МГТ зависит от типа гестагена, входящего в состав МГТ, при этом метаболически нейтральные гестагены, такие как прогестерон и дидрогестерон, не ассоциированы с риском рака молочной железы в отличие от синтетических гестагенов. Стоит помнить, что гестагены назначаются в составе МГТ именно с целью защиты эндометрия от пролиферативного действия эстрогенов. Тоби Де Вильерс отметил, что применение микронизированного прогестерона в отличие от дидрогестерона ассоциировано со сложностью дозирования и, со-

ответственно, частыми случаями гиперпластических процессов, что подтверждают последние данные. На основании этого сделан вывод, что именно дидрогестерон является гестагеном выбора в составе МГТ.

#### **Литература/References**

1. Feinglos MN, Bethel MA. *Duke University. Medical Center Durham, NC. 2008; p. 321–33.*
2. Rossouw JE et al. *Hormone Replacement Therapy for the Treatment and Prevention of Osteoporosis. IMAJ 2004; 6: 642–3.*
3. *Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, В.Е.Радзинского, И.Б.Манухина. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Gynecology. National leadership. Ed. G.M.Savelieva, G.T.Sukhikh, V.N.Serov, V.E.Radzinsky, I.B.Manukhin. Ed. 2nd, rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]*
4. Овсянникова Т.В. *Поздний репродуктивный и менопаузальный периоды: факторы риска нездоровья женщины. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017; 2 (38): 47–30. [Ovsiannikova T.V. Pozdnii reproduktivnyi i menopauzal'nyi periody: faktory riska nezdorov'ia zhenshchiny. StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak. 2017; 2 (38): 47–30 (in Russian).]*
5. Canonico M et al. *The ESTHER study. Circulation 2007; 115 (7): 840–5.*

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019