

Менопауза – новый старт в женской судьбе

О.В. ЯКУШЕВСКАЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна – к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: тел.: +7 (495) 531-44-44; e-mail: ykushox83@mail.ru

РЕЗЮМЕ

У многих женщин слово менопауза ассоциируется в первую очередь с неизбежной старостью. С одной стороны, эстетическая составляющая деликатного возраста вносит свой вклад в степень неудовлетворенности этим состоянием, с другой – нарастающий пул проблем соматического здоровья не лучшим образом изменяет качество существования. Жизненный путь женщины индивидуален и состоит из череды начинаний и завершений, потерь и приобретений. Личность, развивающаяся гармонично и последовательно, к 50 годам достигает своей творческой кульминации. Это возраст, когда человек способен более глубоко погрузиться в свой внутренний мир, а восприятие того, что происходит во внешнем мире, ослабевает. Ментальная зрелость, накопленный опыт, устоявшиеся социальные связи позволяют уверенно балансировать в повседневной действительности. Однако физиологические изменения, связанные с климаксом и угасанием репродуктивной функции, так или иначе сказываются на личной истории каждой представительницы прекрасного пола. После 50 лет начинается не простой, но одновременно очень значимый период, когда предстоит покорить новые вершины и преодолеть новые расстояния. Только продуманный и успешный старт менопаузы может обеспечить чувство удовлетворенности и безоблачный горизонт в физическом самочувствии.

Ключевые слова: менопауза, климакс, менопаузальная гормональная терапия (МГТ), дроспиренон, Анжелик®, Анжелик® Микро, менопаузальный переход (МП), вазомоторные симптомы (ВМС)

Для цитирования: Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет*. 2019; 7: 126-132. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-126-132>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при участии компании БАЙЕР.

The menopause – a new chapter giving women a lust for life

Oksana V. YAKUSHEVSKAYA

Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina St., 4

Author credentials:

Yakushevskaya Oksana Vladimirovna, Cand. of Sci. (Med.), a researcher of Gynaecological Endocrinology Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russian Federation: Tel.: +7 (495) 531-44-44; e-mail: ykushox83@mail.ru

ABSTRACT

Many women equate the word menopause primarily with decline of life. On the one hand, the aesthetic component of the delicate age makes negative contributions to the dissatisfaction with this state; on the other hand, the growing pool of somatic health problems does not improve the quality of life in the best way. The woman's path of life is unique and consists of chapters of beginnings and endings, losses and gains. A person, who develops harmoniously and consistently, reaches their creative climax by the age of 50. This is the age, when a person is able to plunge into their inner world more deeply, and the perception of what is happening in the outer world weakens. Mental maturity, accumulated experience, well established social connections allow a person to feel confidently in everyday reality. However, the physiological changes associated with menopause and the reproductive function failure affect the personal history of each of the fair sex in one way or another. Not a simple, but at the same time a very significant period begins after 50 years, when it is necessary to conquer new peaks and overcome new distances. Only a thoughtful and successful start of menopause can provide a sense of satisfaction and a cloudless horizon in physical well-being.

Keywords: menopause, climax, menopause hormone therapy (MGT), drospirenone, Angeliq®, Angeliq® Micro, menopausal transition (MP), vasomotor symptoms (VMS)

For citing: Yakushevskaya O.V. The menopause – a new chapter giving women a lust for life. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 7: 126-132. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-126-132>.

Conflict of interest: the article was prepared with the participation of Bayer.

На фоне увеличения показателей средней продолжительности жизни происходит рост численности пожилых людей с преобладанием женщин. Ведущей причиной смертности женщин во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Климактерий – период, когда гормональные перестройки становятся благоприятным фоном для развития метаболических нарушений и ССЗ [1].

Менопауза – это физиологическое событие в жизни женщины, определяемое как прекращение менструального периода вследствие угасания функции яичников. Сценарий наступления менопаузы предусматривает несколько вариантов. Палитра клинических проявлений дефицита эстрогенов весьма разнообразна. Понимание особенностей течения климактерического периода позволяет персонализировано решать общесоматические проблемы пациенток.

Результаты проведенных к настоящему времени эпидемиологических и клинических исследований подтвердили, что процесс старения репродуктивной системы (РС), несмотря на влияние демографических факторов, образа жизни и индекса массы тела (ИМТ), проходит по четко очерченной и предсказуемой схеме. Особое внимание клиницистами уделяется менопаузальному переходу. Согласно системе критериев оценки старения РС (STRAW + 10 – Stages of Reproductive Aging Workshop), термин *менопаузальный переход (МП)* относится к промежутку времени, когда на фоне гормональных флуктуаций происходят нарушения менструального цикла (МЦ), начиная с изменения его продолжительности и заканчивая последней менструацией. МП и перименопауза являются взаимозаменяемыми терминами. Именно в период МП появляются первые симптомы дефицита эстрогенов и отмечается рост ССЗ и метаболических заболеваний. Таким образом, критерии STRAW + 10 основаны на оценке МЦ. Соответственно, клинические ситуации, связанные с нарушением МЦ (синдром поликистозных яичников, преждевременная недостаточность яичников, гистерэктомия и абляция эндометрия, химиотерапия в анамнезе), не предусматривают использования данных критериев. Измерения половых гормонов не требуется для точного определения репродуктивной стадии и в целом имеет ограниченную клиническую ценность [2].

К инициальным проявлениям МП, прежде всего, относятся вазомоторные симптомы (ВМС), которые максимально регистрируются в период двухлетнего окна непосредственно до и после последней менструации. У некоторых женщин могут начинаться задолго (за 10 лет) до менопаузы и продолжаться в течение длительного периода. В популяционном перекрестном исследовании (n = 1548) было показано, что самая высокая распространенность ВМС (39,2%) приходится на возраст 65–69 лет. На фоне дефицита эстрогенов могут также отмечаться ночная потливость, перепады настроения, сухость во влагалище, сексуальные (снижение либидо) и когнитивные нарушения, астения, нарушения сна [3].

В постменопаузе функция яичников утрачена, сохраняются симптомы дефицита эстрогенов и прогрессируют

ассоциированные с ним нарушения. В данный период относительное преобладание андрогенов, которое несоизмеримо больше уровня эстрогенов, способствует возникновению таких метаболических нарушений, как дислипидемия, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение. В связи с резким снижением прогестерона, природного антагониста альдостерона происходит реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, подъемы артериального давления (АД), воздействие альдостерона на адипоциты жировой ткани. Все вышеперечисленное в целом способствует формированию кардио-метаболических рисков [4].

Широкая распространенность проблем климактерического периода женщин мотивировали медицинскую общественность к их детальному изучению. В *таблице* перечислены основные международные сообщества, занимающиеся проблемами менопаузы и участвующие в разработке клинических рекомендаций по ведению женщин в период климактерия.

- **Таблица.** Экспертные сообщества по защите здоровья женщин
- **Table 1.** Expert Society for the protection of women's health

Международное сообщество	Аббревиатура
International Menopause Society	IMS
North American Menopause Society	NAMS
European menopause and andropause society	EMAS
Endocrine society	ES
National Institute on Aging	NIH
Institute of Gerontology	IOG
American Society for Reproductive Medicine	ASRM
National institute for health and care excellence	NICE
European society of human reproduction and embryology	ESHRE

Все из перечисленных сообществ сходятся в едином мнении – главное условие, обеспечивающее эффективность лечения менопаузальных расстройств, – своевременность начала гормональной терапии. Пик ССЗ приходится на постменопаузу. В фазе МП гормональная перестройка является благодатным фоном для формирования кардиоваскулярных и метаболических нарушений. Длительный дефицит эстрогенов отражается на уровне экспрессии и функционировании эстрогеновых рецепторов (ER). Со временем уменьшается их количество (функциональная плотность) и активность в нерепродуктивных органах-мишенях. Концепция «эу-эстрогемии» основана на том, что поддержание оптимальных уровней эстрогенов обеспечивает сохранение функциональной плотности и чувствительности ER. Поэтому своевременное начало МГТ позволяет получить максимальный протективный эффект в отношении общего метаболизма, костной ткани, сосудистой стенки, ЦНС [5].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЖЕНЩИН

Исторически сложилось, что ССЗ считались в большей степени «мужскими». Однако после 80 годов было установлено, что летальность от ССЗ превалирует среди женской половины населения (51 vs 42%). По некоторым данным, женщины умирают в 6 раз чаще от ССЗ, чем от рака молочной железы. Большинство ССЗ и их осложнений регистрируется в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин. Отсроченная манифестация ССЗ у женщин находит поддержку в гипотезе протективного влияния эстрогенов [6].

Фремингемское исследование сердца, делящее почти 65 лет (по настоящее время), является одним из самых продолжительных эпидемиологических исследований в истории медицины. Результаты исследования помогли установить главные факторы риска ССЗ. Риск развития таких ССЗ, как инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, начиная с возраста 50 лет, составляет 5,2% для мужчин и 8,2% для женщин при отсутствии главных факторов риска. Женщины с преждевременной или ранней менопаузой (до 42 лет) имеют удвоенный риск ишемического инсульта в отличие от женщин с более поздней менопаузой (ОР = 2,03, 95% ДИ: 1,16–3,56) [7].

В исследовании с участием 2873 женщин, которые находились под наблюдением в течение 24 лет, было показано, что смертность от ССЗ в постменопаузе в 2 раза выше, чем в пременопаузальном периоде [8].

В исследовании здоровья медицинских сестер Nurses' Health Study (n = 121700) пациентки, не получающие МГТ, после хирургической менопаузы имели высокий риск ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с женщинами контрольной группы аналогичного возраста [9].

В 2016 году был опубликован метаанализ 32 исследований (n = 310329), который подтвердил четкую взаимосвязь ранней или преждевременной менопаузы с ИБС и высокой смертностью на ее фоне (ОР 95% ДИ 1,50 (1,28–1,76) [10].

МЕНОПАУЗА, ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Изначально взаимосвязь ВМС с поздними/необратимыми менопаузальными расстройствами (ССЗ, остеопороз, нарушение когнитивной функции) не была установлена. ВМС воспринимались как неприятные ощущения в период климактерия. В настоящее время появились подтверждения, позволяющие рассмотреть ВМС в качестве предвестников целого ряда нежелательных сердечно-сосудистых событий [4].

ВМС – симптомы, которые наиболее часто испытывают женщины в период МП. В одном из самых крупных исследований, посвященных проблемам климактерия, SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) – 60–80% участниц испытывали ВМС. Причем большая часть женщин отметили появление ВМС задолго до изменений менструального цикла. У части женщин ВМС продолжались в течение нескольких лет в постменопаузальном периоде (в среднем 7,4 года). ВМС ассоциированы с рисками развития ССЗ,

остеопороза и когнитивных расстройств. В данном исследовании у женщин с приливами регистрировали эндотелиальную дисфункцию, более низкую ригидность сосудистой стенки, признаки кальцификации аорты и утолщение intima media сосудов. Считается, что к эндотелиальной дисфункции предрасполагает окислительный стресс, воспаление сосудистой стенки и дефект работы системы NO (оксид азота) как вазодилатора. Максимальный риск ВМС имеют женщины с преждевременной и индуцированной менопаузой. У таких пациенток симптомы дефицита эстрогенов характеризуются более тяжелым и прогрессивным течением. Особенно частые и тяжелые приливы сочетаются с увеличением уровня активатора тканевого плазминогена (tPA-ag) и VII фактора свертывания крови [11].

Silveira и соавт. сообщают о получении обратной корреляции между интенсивностью приливов и постреактивной гипертермией в группах женщин в постменопаузе сроком > 10 и <10 лет. В обеих группах отмечалась взаимосвязь ВМС с эндотелиальной дисфункцией и более высоким систолическим/диастолическим артериальным давлением (АД). Однако приливы не зависели от значений АД. В свою очередь, дисфункция эндотелия предрасполагает к атеросклерозу, высокому риску инфаркта миокарда и инсульта. Последние являются основной причиной смерти в постменопаузе [12].

У женщин, испытывающих приливы, чаще регистрируются высокие значения систолического и диастолического АД, ИМТ, уровни общего холестерина и триглицеридов по сравнению с женщинами аналогичного возраста контрольной группы [13].

В исследовании Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study (WISE, n = 104) женщины, у которых ВМС начались ранее 42 лет, имели низкую ригидность сосудистой стенки по сравнению с теми, у кого указанные симптомы отмечались в более поздний период или отсутствовали вообще (p = 0,038) [14].

Приливы жара ухудшают качество жизни, нарушают сон, негативно сказываются на настроении и социальной адаптации. При отсутствии фармакологической коррекции менопаузальных расстройств, с одной стороны, пациентки вынуждены чаще обращаться за помощью к смежным специалистам с увеличением расходов на медицинское обслуживание, с другой – появляется вероятность потери рабочего места из-за снижения работоспособности [15].

МЕНОПАУЗА, ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ И ОСТЕОПОРОЗ

Пик ВМС приходится примерно на то же время, что и ускоренная потеря МПК. Этот факт пробудил интерес к изучению взаимосвязи приливов с патологией костной ткани. При анализе медицинских протоколов 23000 американских женщин в возрасте 50–79 лет было показано, что ВМС умеренной/тяжелой степени часто сочетается с низкими значениями МПК (в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника) и с высоким риском низкотравматичных переломов в течение 8 лет наблюдения [16].

Во время МП состояние гипозэстрогении коррелирует с увеличением уровня провоспалительных остеотропных

цитокинов в сыворотке крови (TNF- α , IL-4, IL-10 и IL-12). Последние стимулируют активность остеокластов и подавляют остеобласты, что приводит к интенсификации костного обмена и в конечном итоге к потере минеральной плотности костной ткани (МПК) [17].

МЕНОПАУЗА, ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ И КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

В период МП и постменопаузе пациентки нередко предъявляют жалобы на ощущение «туманности» в голове и нарушение памяти. Деменция доминирует среди женщин (16%) по сравнению с мужчинами (11%) [18]. Нарушение памяти характеризуется синергичностью по отношению к ВМС, нарушением сна, аффективными расстройствами [19].

Взаимосвязь ВМС с когнитивными и аффективными нарушениями во многом связана с тем, что, кроме репродукции, одной из важнейших функций эстрогенов является участие в работе ЦНС. Энергообеспечение ЦНС осуществляется в два этапа – это аэробный гликолиз и окислительное фосфорилирование. Последний процесс является наиболее продуктивным этапом энергообеспечения ЦНС, в котором эстрогены принимают непосредственное участие – было продемонстрировано, что рецепторы к эстрогенам экспрессируются на мембранах митохондрий нейронов, активируя процесс окислительного фосфорилирования [20]. В головном мозге рецепторы к эстрогенам обнаруживаются во многих областях (нейроны и микроглия гипоталамуса, гипофиза, ядра шва, гиппокамп, миндалина и др.), таким образом, при дефиците эстрогенов «под ударом» оказываются функции эстроген-зависимых участков мозга: мышление, планирование, контроль эмоций, процессы кратко- и долговременной памяти, регуляция температурного/водного баланса, цикл «сон – бодрствование» и т.д. [21]

МЕНОПАУЗА, ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

В исследовании Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) не было установлено взаимосвязи ожирения с возрастом наступления менопаузы. Однако ожирение является фактором риска хирургической менопаузы [20]. Известно, что в жировой ткани андрогены подвергаются процессам ароматизации до эстрогенов. В связи с чем ранее считалось, что ожирение способствует профилактике ВМС. Благодаря обширным обсервационным исследованиям было выявлено, что ожирение (особенно абдоминальная форма) является фактором риска ВМС в период перименопаузы, но не позже. Механизм данной взаимосвязи не совсем понятен. Считается, что избыток жировой ткани способствует нарушению процессов терморегуляции [21]. В исследовании Women's Health Initiative (WHI) было показано, что значения ИМТ положительно коррелируют с урогенитальными симптомами [22].

В ряде исследований изучалась закономерность гормональных изменений во время МП у женщин с ожирением и без. SWAN и Penn Ovarian Aging Study (POAS) продемонстрировали более низкие значения E2 и ФСГ именно

у тучных пациенток. Причем у женщин с ожирением наименьшие средние уровни E2 отмечались в менопаузе и относительно высокие в постменопаузе по сравнению с пациентками нормальной весовой категории. В POAS более низкие значения антимюллерового гормона (АМГ) регистрировались у женщин с ожирением по сравнению с женщинами позднего репродуктивного возраста без ожирения [23]. В исследовании SWAN было также подтверждено, что хронологическое старение способствует увеличению веса и окружности талии в период пятого и шестого десятилетия жизни. В то время как менопаузальный статус не был связан с этими изменениями в течение 3-летнего периода наблюдения [24].

МП сопровождается увеличением массы тела у большинства женщин. Частично это связано с уменьшением энергозатрат и мышечной массы тела. При анализе композиционного состава тела пик кривой увеличения жировой массы приходится на МП [25]. С возрастом, независимо от менопаузального статуса, происходит накопление подкожной жировой клетчатки, в то время как висцеральные жировые отложения преобладают в основном в период постменопаузы. Этому способствуют гормональные перестройки и низкая активность липопротеинлипазы и липолиза [26]. Таким образом, в постменопаузальный период за счет перераспределения жира преимущественно в абдоминальной области и пояснице происходит увеличение окружности живота. При оценке метаболических изменений данный показатель является более клинически значимым, чем ИМТ и другие сопутствующие факторы [27]. Абдоминальное распределение жировых отложений является фактором риска инсулинорезистентности и сахарного диабета II типа. К метаболическим расстройствам, ассоциированным с менопаузой, также относят дислипидемию (преобладание липопротеинов низкой плотности и холестерина, сдвиг соотношения общего холестерина к липопротеинам высокой плотности) [28].

В 2017 году Североамериканское общество по менопаузе опубликовало ключевые положения относительно поддержания здоровья женщин в период МП и постменопаузы. Они касаются необходимости коррекции питания, образа жизни, физической активности, отказа от вредных привычек и, конечно же, МГТ [29].

Ключевые положения NAMS 2017 относительно менопаузального перехода (с уровнями доказательности):

- Начало и течение МП лучше всего определять с помощью мониторинга МЦ (Уровень I)
- Учитывая неустойчивый характер функции яичников во время МП, результаты гормональных исследований считаются неинформативными (Уровень II)
- Детерминанты резерва яичника, в частности уровни АМГ, ФСГ и E2, а также количество антральных фолликулов в яичниках рекомендовано использовать только для прогнозирования фертильности, а не времени наступления менопаузы (Уровень I)
- С целью коррекции нерегулярного МЦ и обильных менструаций у относительно здоровых некурящих женщин возможно использование

низкодозированных оральных контрацептивов. Они улучшают характер менструальных кровотечений, уменьшая разбросы колебаний гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (Уровень I)

- Поскольку ВМС могут начаться задолго до прекращения менструации, очень важно их своевременно выявить у пациентов и предоставить информацию о возможных вариантах лечения (Уровень I)
- Учитывая, что овуляция может происходить и в период менопаузы, пациенткам следует рекомендовать контрацепцию до срока достижения аменореи продолжительностью не менее 12 месяцев (Уровень I)
- Риск патологии эндометрия увеличивается в период МП, поскольку концентрации эстрогена в сыворотке крови периодически повышаются, а выработка прогестерона в яичниках уменьшается. Любое кровотечение в среднем возрасте должно быть предметом особого внимания (Уровень I)

МГТ является наиболее эффективным средством для лечения ВМС, связанных с менопаузой, в любом возрасте. Однако полученные преимущества превышают потенциальный риск в первую очередь при применении у женщин с клиническими проявлениями в возрасте моложе 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы [30].

Не стоит забывать о необходимости решения вопроса относительно контрацепции. Согласно рекомендациям EMAS, пациенткам моложе 50 лет в случае наступления менопаузы следует рекомендовать средства предохранения от нежелательной беременности в течение 2 лет. Женщинам в возрасте старше 50 лет – не менее 1 года [31]. При отсутствии противопоказаний NAMS рекомендует использовать комбинированные оральные контрацептивы (КОК) до 55 лет, т. к. у большинства женщин менопауза наступает именно в этот возрастной промежуток. После 55 лет, по мнению экспертов, целесообразно переходить на МГТ (без контроля ФСГ и эстрадиола). Использование КОК перед назначением МГТ следует рассматривать как перспективную возможность оптимального решения проблем МП. Наряду с предупреждением нежелательной беременности, уменьшается интенсивность менструальных кровотечений, снижается риск развития рака эндометрия и яичников, эффективно купируются ВМС, снижаются потери МПК [32].

КОК нового поколения, содержащий в своем составе предшественник естественного 17β -эстрадиола – *эстрадиола валерат* и *диеногест* (Клайра, BAYER, Германия), метаболически нейтрален, характеризуется менее выраженным негативным влиянием на печень и липидный спектр биохимических показателей крови. Эстрадиола валерат эффективно купирует ВМС, оказывает протекцию потери МПК. Эксперты отдают предпочтение контрацептиву с эстрогеном, идентичным натуральному, из-за большей безопасности по сравнению с этинилсодержащими КОК согласно рекомендациям по ведению женщин зрелого возраста.

В многочисленных исследованиях Клайра продемонстрировала положительное влияние на параметры метаболизма, сохранение массы тела, качество сексуальной жизни и нейтральное действие на параметры сердечно-сосудистой системы (АД, ЧСС) у женщин в менопаузе, нуждающихся в контрацепции. Таким образом, Клайра является оптимальным контрацептивным средством в период МП [33].

Преждевременная и ранняя менопауза представляет собой высокий риск ССЗ, остеопороза и деменции. МГТ позволяет уменьшить климактерические симптомы и сохранить плотность костной ткани; показана до возраста естественной менопаузы. Эксперты ESHRE в своих рекомендациях «Ведение пациенток с преждевременной недостаточностью яичников» предлагают отдавать предпочтение МГТ, а не КОК [34].

Специалисты NICE в консенсусе «Менопауза: диагностика и ведение» советуют учитывать предпочтения пациентки тому или иному типу гормонального лечения. Клиницисты должны информировать женщину о возможных рисках, преимуществах и недостатках методов гормонального лечения, необходимости длительного использования МГТ. Пациенткам, страдающим обильными менструациями, показан КОК с натуральным эстрогеном или левоноргестрел-содержащая внутриматочная система [35].

Индивидуализация МГТ – это дифференцированный подбор МГТ с учетом состояния здоровья женщины и сопутствующих заболеваний, а также режима МГТ (типа, дозы, пути введения и побочных эффектов). Выбор оптимального состава и режима МГТ позволит повысить эффективность и минимизировать возможные риски.

Эстроген-содержащие препараты начали использовать с 40-х годов для коррекции эстрогендефицитных состояний. История МГТ пережила 2 драматичных периода. Первый период отмечен в начале 70-х годов, когда на фоне монотерапии конъюгированными эстрогенами, получаемыми из мочи жеребых кобыл, увеличилась частота гиперпластических процессов эндометрия вплоть до рака. Проблема со временем была решена путем добавления гестагенного компонента. Второй (2002) касается результатов эпидемиологического исследования Women's Health Initiative (WHI). Цель исследования заключалась в определении эффективности и безопасности комбинированной МГТ. Исследование было досрочно прекращено в связи с увеличением риска инвазивного рака молочной железы на 26%, ИБС на 29%. Наряду с этим, отмечено и положительное влияние: риск колоректального рака снизился на 37%, переломов шейки бедра и позвоночника на 34%, риск рака эндометрия не изменился. В работе не учитывались возраст пациенток, менопаузальный статус и факторы риска. Данный драматический период был аннулирован путем осознания основных ошибок, допущенных при проведении исследования [36].

В настоящее время оптимистичное использование МГТ базируется на создании биоидентичных эстрогенов и современных прогестагенов, которые не обладают андрогенными и эстрогенными свойствами, но по активности приближены к прогестерону (дроспиренон, номегэстрола ацетат, тримегестон). Кроме того, должную эффективность

и благоприятный профиль безопасности МГТ могут обеспечить низкие и ультранизкие дозы гормонов.

По мере продолжительности постменопаузального периода прогрессируют заболевания, ассоциированные с дефицитом эстрогенов. Возрастает ценность дополнительных преимуществ гестагенного компонента. Гестаген в составе непрерывной МГТ должен обладать более широким терапевтическим профилем по сравнению с гестагеном в циклической МГТ. У пациенток в постменопаузальный период с метаболическими нарушениями и проявлениями дефицита эстрогенов наиболее предпочтительно назначение сочетание E2 и дроспиренона (ДРСП) (Анжелик® E2 1 мг/ДРСП 2 мг, Анжелик® Микро E2 0,5 мг/ДРСП 0,25 мг, BAYER, Германия).

Основным преимуществом комбинации ДРСП/E2 мг является сочетание гестагенного, антигонадотропного, антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов прогестагена. Препарат благоприятно влияет на уровень артериального давления (АД), липидный профиль, углеводный обмен и композиционный состав тела (профилактика висцерального ожирения). Дроспиренон не препятствует эффектам эстрогенов и не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, поэтому при подборе терапии у пациенток с МС ему следует отдавать приоритетное предпочтение.

Выраженный гестагенный потенциал (больше, чем у прогестерона или дидрогестерона) обеспечивает эффективную протекцию гиперпластических процессов эндометрия [37].

Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, увеличивает выведение Na⁺ и воды, что может предупреждать повышение АД, массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. Способность подавлять эстроген-индуцированный синтез ангиотензинпревращающего фермента также благоприятно сказывается на цифрах АД. Минералокортикоидные рецепторы принимают участие в перераспределении жировой ткани. В свою очередь, прогестерон и прогестины с антиминералокортикоидными свойствами контролируют массу тела и пролиферацию жировой ткани [38].

В ряде работ было подтверждено участие минералокортикоидных гормонов в генезе развития артериальной гипертензии у пациенток с ожирением. Потеря массы тела на 5% коррелирует со снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в крови и жировой ткани с последующим снижением АД. Результаты этого исследования подтверждают четкую взаимосвязь ожирения, АД и активности РААС [39].

Относительная гиперандрогения в период МП и постменопаузе ассоциирована с увеличением частоты кальцификации аорты и коронарных сосудов. Индекс свободных андрогенов оказывает влияние на ригидность сосудистой стенки. Благодаря своему антиандрогенному свойству дроспиренон оказывает терапевтическое воздействие на андрогензависимые состояния и препятствует эстрогензависимому повышению триглицеридов [40].

В работе Francisсis было продемонстрировано статистически значимое снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и систолического АД при использовании

пациентками с МС комбинации ДРСП/E2 в течение 6 месяцев [41]. В аналогичном исследовании Rizzo 6-месячный курс терапии указанной комбинацией характеризовался также статистически значимым уменьшением окружности талии, уровня постпрандиальной глюкозы, показателя *MAGE* (mean amplitude of glycaemic excursions-колебаний глюкозы в течение 48 часов), триглицеридов и некоторых провоспалительных цитокинов в плазме крови [37]. Многонаправленный вектор влияния комбинации ДРСП/E2 (Анжелик®, Анжелик® Микро) обеспечивает оптимальную профилактику МС, что в конечном итоге может отразиться на проценте смертности от его осложнений [42].

Крупное европейское исследование European active surveillance study of women taking HRT (EURAS-HRT) (7 стран Европы, более 30 000 участниц, средний возраст участниц – 53 года) подтвердило более благоприятный профиль безопасности препарата Анжелик® в сравнении с другими препаратами комбинированной МГТ [43].

Основные результаты исследования:

- Статистическая мощьность EURAS-HRT сходна с таковой эстроген-прогестагенной ветви **WHI**
- ДРСП/E2 характеризуется сходной частотой серьезных неблагоприятных событий при сравнении с другими препаратами для МГТ
- Серьезные сердечно-сосудистые осложнения реже наблюдались у пользователей ДРСП/E2 по сравнению с пользователями других препаратов для непрерывного комбинированного режима МГТ
- Применение ДРСП/E2 не было связано с более высоким риском венозной тромбоземболии по сравнению с другими препаратами для МГТ
- На фоне комбинации ДРСП/E2 выявлена отчетливая тенденция к снижению частоты артериальной тромбоземболии, острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта по сравнению с другими препаратами для МГТ, хотя низкое число этих событий не позволило установить статистическую значимость
- женщины, получающие ДРСП/E2, с предгипертензией/гипертензией менее часто нуждались в лечении высокого артериального давления по сравнению с женщинами, получавшими другие препараты для МГТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Так сложилось, что природа разделила жизнь женщины на определенные временные промежутки, каждый из которых сопряжен со специфическими физиологическими особенностями. Менопауза – это новая точка отсчета зрелого и осознанного периода. В настоящее время накоплено достаточно знаний и опыта, чтобы эффективно разрешать проблемы, ассоциированные с дефицитом эстрогенов и возрастом. Современные постулаты назначения МГТ построены на основе своевременности, использования минимальных доз гормонов, использования биоидентичных

эстрогенов и метаболически нейтральных прогестагенов, анализа соотношения риск/польза. Соблюдение этих условий позволит избежать возможного «последующего драматического периода» в истории МГТ.

Препарат Анжелик® и Анжелик® Микро строго соответствуют основным стратегиям МГТ. Низкодозированные и ультранизкодозированные пероральные эстрогены столь же эффективны для лечения вазомоторных симптомов и имеют более благоприятный про-

филь побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов [44]. При пролонгированном приеме МГТ в динамике необходимо рассматривать возможность перехода на меньшие дозы гормонального препарата. Разные дозировки препаратов Анжелик® и Анжелик® Микро создают условия оптимального выбора дозы и обеспечивают преимущество положительных эффектов МГТ.



PP-ANG-RU-0023-1

Поступила/Received 15.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- North American Menopause Society (2015). The North American Menopause Society statement on continuing use of systemic hormone therapy after age 65. *Menopause*. 2015;22(7):693. <http://www.menopause.org/docs/default-source/2015/2015-nams-hormone-therapy-after-age-65.pdf>. Accessed August 24, 2015.
- Siobán D.H., Gass M., Hall E.J., Lobo R. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 April;19(4):387–395.
- Zelege B., Bell R., Billah B., Davis S. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2016;105:149–55.
- Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1080/013697137.2017.1315089>.
- Юренева С.В., Дубровина А.В. Эволюция целей МГТ. От лечения приливов к новым горизонтам кардиометаболической протекции. *Акушерство и гинекология*. 2018;6:18. [Yureneva S.V., Dubrovina A.V. The evolution of the MGT objectives. From the treatment of hot flushes to new horizons of cardiometabolic protection. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018; 6:18] (In Russ).
- Women's Heart Foundation. Women and Heart Disease Fact Sheet. 2006. Available from: http://www.womensheart.org/content/heartdisease/heart_disease_facts.asp (last accessed May 2015).
- Lisabeth L., Beiser A., Brown D., Murabito J., Kelly-Hayes M. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40:1044–9.
- Ricci B., Cenko E., Vasiljevic Z., Stankovic G. Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e007519.P10.
- Huang C., Li C., Kor C., Chang C. Menopausal symptoms and risk of coronary heart disease in middle-aged women: A nationwide population-based cohort study. *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206036> October 18, 2018. P9.
- Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1:767–76.
- Thurston R., Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38:489–501.
- Silveira J., Clapauch R., Souza M., Bouskela E. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause*. 2016;23:846–55.
- Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0157417.
- Thurston R., Johnson B., Pepine C. Early-onset menopausal vasomotor symptoms are associated with endothelial dysfunction: the National Heart Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Card*. 2015;65(Suppl):Abstr 1512.
- Sarrel P., Sarrel P., Portman D., Lefebvre P. Women, work, and menopause. *Menopause*. 2012;19:250–2.
- Crandall C., Aragaki A., Cauley J. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:524–34.
- Doshi S., Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *J Midlife Health*. 2013;4:140–6.
- Avis N.E., Crawford S.L., Green R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Dec;45(4):629–640. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.005. Epub 2018 Oct 25.
- Greendale G.A., Wight R.G., Huang M-H. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the Study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2010;171:1214.
- Pandeya N., Dobson A., Cade J., Greenwood D. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLOS Medicine*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002704> November 27, 2018.
- Thurston R.C., Sowers M.R., Sutton-Tyrrell K. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause*. 2008;15:429e34.
- Gass M., Larson J., Cochrane B., Manson J. Sexual activity and vaginal symptoms in the postintervention phase of the Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials. *Menopause*. 2018 Mar;25(3):252–264. doi: 10.1097/GME.0000000000000994.
- Delamater L., Santoro N. Management of the Perimenopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Sep;61(3):419–432. doi: 10.1097/GRF.0000000000000389.
- Polotsky H.N., Polotsky A.J. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med*. 2010 Sep;28(5):426–34. doi: 10.1055/s-0030-1262902. Epub 2010 Sep 23.
- Huang G., Coviello A., LaValley M.P., Ensrud K.E. Surgical Menopause and Frailty Risk in Community-Dwelling Older Women: Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Nov;66(11):2172–2177.
- Lovejoy J.C., Champagne C.M., de Jonge L. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:949e58.
- Karvonen-Gutierrez C., Kim C. Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare (Basel)*. 2016 Jul 13;4(5):pii: E42. doi: 10.3390/healthcare4030042.
- Lobo R.A., Davis S.R., De Villiers T.J. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*. 2014;17:540e56.
- The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *The Journal of The North American Menopause Society* 2017;24(7):728–753.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. и рабочая группа IMS. Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии (перевод). *Climacteric*. 2016. <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.112916>
- [Baber R.J., Panay N., Fenton A., the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. (Translation). *Climacteric*. 2016. <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.] (In Russ).
- Neves-e-Castro M., Birkhäuser M., Samsioe G. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*. 2015;81(1):88–92.
- Allen R.H., Gwiak C.A. Nams Practice Pearl: Contraception for midlife women. *Menopause: J. NAMS*. 2016;23(1):111–113.
- Klipping C., Duijkers I., Parke S., Mellinger U., Serrani M., Junge W. Hemostatic Effects of a Novel Estradiol-Based Oral Contraceptive. *Drugs*. 2011;11:2:159–170.
- The ESHRE Guideline group on POI, Webber L., Davies M. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum. Reprod*. 2016;31(5):926–937.
- National institute for health and clinical excellence. Menopause: Diagnosis and management (NG23). 2015. 29 p.
- Scarabin P.Y. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res*. 2014;43:21–32.
- Follow us: rusmedjournal on Facebook Rizzo M.R., Leo S., Franciscis P., Colacurci N. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *AGE*. 2014;36:265–274.
- Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113–25.
- Zhang Y., Somers K.R., Becari C., Polonis K., Pfeifer M.A. Comparative Expression of Renin-Angiotensin Pathway Proteins in Visceral Versus Subcutaneous Fat. *Front Physiol*. 2018 Oct 10;9:1370. doi: 10.3389/fphys.2018.10370. eCollection 2018.
- Lambrinoudaki I., Georgopoulos G.A., Athanasouli F. Free androgen index as a determinant of arterial stiffness in menopause: a mediation analysis. *Menopause*. 2017;24(6):635–44.
- Franciscis P.D., Mainini G., Labriola D. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(2):233–5.
- Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016. doi: 10.1080/13697137.2016.1183624.
- Балан В.Е., Ильина Л.М., Тихомирова Е.В., Царькова А.В. Кардиометаболические расстройства и менопаузальная гормонотерапия. *Гинекология*. 2017;05:10–14. [Balan V.E., Ilyina L.M., Tikhomirova E.V., Tsarkova A.V. Cardiometabolic disorders and menopause hormone therapy. *Ginekologiya*. 2017;05:10–14.] (In Russ).
- ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123:202–16.