

Улучшение качества жизни женщины в климактерии. Обзор возможностей менопаузальной гормональной терапии

О.И. Лисицына✉, ORCID: 0000-0002-7775-3508, e-mail: o_yazykova@inbox.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Период климактерия – это переходный период в жизни каждой женщины. Возрастные изменения указанного периода, наряду с эстрогенодефицитом, включают относительную гиперандрогению и реактивацию РААС. Данные процессы могут приводить как к манифестации клинической эстрогендефицитной симптоматики, так и к росту метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Оказать адекватное профессиональное консультирование по вопросам, связанным с указанным периодом, входит в задачи каждого врача акушера-гинеколога. На сегодняшний день назначение МГТ в постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, согласуется с общими принципами поддержания здоровья женщины и улучшения качества ее жизни. В настоящей работе авторами приведен обзор возможностей МГТ с целью терапии и профилактики состояний, связанных с дефицитом эстрогенов в климактерии.

Ключевые слова: менопауза, климактерий, менопаузальная гормональная терапия, 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона

Для цитирования: Лисицына О.И. Улучшение качества жизни женщины в климактерии. Обзор возможностей менопаузальной гормональной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(13):112-120. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-112-120.

Конфликт интересов: Статья публикуется при поддержке компании «Байер».

Improving the quality of life in menopausal women. An overview of menopausal hormone therapy possibilities

Olga I. Lisitsyna✉, ORCID: 0000-0002-7775-3508, e-mail: o_yazykova@inbox.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Menopause is a woman's journey through the transitional period of life. Along with estrogen deficiency, age-related changes in this period include relative hyperandrogenism and reactivation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). These processes can lead to both the manifestation of clinical estrogen-deficient symptoms and the increase in metabolic disorders and cardiovascular diseases. The task of every obstetrician-gynecologist is to provide appropriate professional advice on issues related to the specified period. To date, prescribing MHT in postmenopausal women, along with the mandatory compliance with a healthy lifestyle, is consistent with the general principles of maintaining women's health and improving the quality of life. The authors of this work provide an overview of possibilities for MHT for the treatment and prevention of conditions associated with estrogen deficiency in menopause.

Keywords: menopause, climacteric, menopausal hormone therapy, 1 mg estradiol/2 mg drospirenone

For citation: Lisitsyna O.I. Improving the quality of life in menopausal women. An overview of menopausal hormone therapy possibilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):112-120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-112-120.

Conflict of interest: The article is published with the support of Bayer.

ВВЕДЕНИЕ

Климактерий – физиологический период жизни женщины, длящийся от репродуктивной фазы до старости, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе. Патологическое течение менопаузального перехода и постменопаузы, связанное с прогрессирующим дефицитом эстрогенов, встречается у

35–70% женщин. Вазомоторные симптомы отмечают 67–75% женщин в климактерии. Распространенность генитоуринарных расстройств составляет 55% среди женщин 50–55 лет, а в периоде поздней постменопаузы достигает 70% [1, 2]. Менопаузальный переход является физиологическим состоянием, когда происходит последовательное выключение стероидпродуцирующей функции яичников. Снижение воздействия половых гормонов на ткани и органы женского организма клинически может

проявляться рядом симптомов, резко снижающих качество жизни пациентки (табл.).

Основным методом лечения расстройств, связанных с дефицитом эстрогенов, является назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Согласно действующим клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» от 2016 г., показателями к МГТ являются:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы генитоуринарного синдрома, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти;
- преждевременная и ранняя менопауза и овариэктомия.

ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ С ИЗМЕНЕНИЕМ НАСТРОЕНИЯ, НАРУШЕНИЕМ СНА

К вазомоторным симптомам относят приливы жара и/или озноба и ночную потливость, которые могут сопровождаться изменением настроения и нарушением сна. Указанные симптомы настолько характерны для периода климактерия, что их появление у женщины старше 45 лет с нарушенным менструальным циклом позволяет установить диагноз «климактерический синдром» без дополнительного обследования [2].

Приливы представляют собой внезапное ощущение тепла в лице и верхней части грудной клетки, которое быстро распространяется на все туловище и может сопровождаться обильным потоотделением с последующим ознобом, ощущением сердцебиения и чувством тревоги. Длительность приливов в среднем составляет от 2 до 4 минут, а частота варьируется от 1 раза в неделю до двух эпизодов в час. Приливы, возникающие в ночное время, могут проявляться в виде ночной потливости и обуславливать связанные с ними нарушения сна. Патология приливов на сегодняшний день ясна не полностью. Однако известно, что механизмы их развития связаны с дисфункцией гипоталамических структур, участвующих в поддержании температурного гомеостаза. По степени тяжести приливы классифицируют на легкие (не влияют на повседневную деятельность), умеренные (оказывают некоторое влияние на повседневную деятельность) и тяжелые (резко нарушают повседневную деятельность). Таким образом, вазомоторные симптомы могут оказывать серьезное влияние на повседневную жизнь и значительно ухудшать качество жизни женщины в климактерии. Терапией первой линии в лечении вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, возникших на фоне дефицита эстрогенов, на сегодняшний день принята менопаузальная гормональная терапия, эффективность которой подтверждена в ряде исследований [2–5].

Наряду с эстрогенодефицитом, два дополнительных изменения, которые сопровождают постменопаузу и которым не всегда отдается должное внимание, – относи-

- **Таблица.** Классификация климактерических расстройств [2]
- **Table.** Classification of menopausal disorders [2]

Ранние симптомы	Средневременные симптомы	Поздние симптомы
Вазомоторные	Генитоуринарная атрофия (зуд, жжение, сухость, дизурия)	Постменопаузальный метаболический синдром с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний
Психосоматические	Сексуальные нарушения (диспареуния)	Повышение риска деменции (болезнь Альцгеймера)
		Остеопороз с повышением риска остеопоротических переломов, остеоартрит, саркопения

тельная гиперандрогения (ГА) и реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Весь перечень нарушений приводит не только к клинической эстрогендефицитной симптоматике, но и к росту метаболических нарушений (висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, СД 2-го типа), сердечно-сосудистых заболеваний (повышение АД, в основе которого лежит и реактивация РААС, ГА, метаболические нарушения, изменение сосудов). Как результат – повышение риска сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов миокарда, ишемических инсультов).

Проблемы со сном отмечают 40–60% женщин в период климактерия. Недосыпание относится к факторам риска развития кардиоваскулярных заболеваний, сахарного диабета, ожирения и когнитивных расстройств [6]. Терапия указанных расстройств улучшает качество жизни пациентки, а также положительно сказывается на общем здоровье и продолжительности жизни. Согласно данным метаанализа, который включал 15,468 женщин, МГТ высокоэффективна при нарушениях сна, ассоциируемых с вазомоторными симптомами [7].

Среди МГТ системного действия подробно изучено и широко применяется в клинической практике сочетание 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона, эффективность и безопасность которого исследованы и подтверждены в ряде крупных исследований. Так, на фоне использования указанной комбинации более 90% женщин отмечают значительное снижение выраженности вазомоторных симптомов, нарушений сна, нервозности и депрессии или их полное исчезновение [8–12]. Кроме того, отечественные авторы в своем исследовании, включавшем 80 участниц в возрасте от 45 до 60 лет с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями, которые развились в период от 1 года до 5 лет после менопаузы, показали улучшение нейровегетативного и психоэмоционального статуса, а также качества жизни пациенток, получавших 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона, в сравнении с 0,06% трансдермального геля 17-β эстрадиола, 200 мг микро-низированного прогестерона внутрь или монотерапии эстрогенами [13].

СИМПТОМЫ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ АТРОФИИ, СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Сексуальная функция женщины включает в себя сексуальное влечение и адекватный ответ на сексуальную стимуляцию. Женская сексуальная функция и сексуальность зависят от ряда физических, психоэмоциональных и социальных факторов и оказывают значительное влияние на качество ее жизни. Снижение уровня половых гормонов в климактерический период может приводить к различным нарушениям сексуальной функции, таким как снижение полового влечения, снижение частоты половых контактов, нарушение чувствительности половых органов и проблемы с оргазмом. Так, распространенность сексуальной дисфункции среди женщин репродуктивного возраста составляет от 25% до 63%, а к периоду постменопаузы может достигать 88%. Нарушения сексуальной функции в климактерии могут быть связаны с появлением вазомоторных симптомов, проблем со сном, изменением привычного образа жизни и межличностных отношений, а также со снижением либидо и развитием вульвовагинальной атрофии. Атрофия урогенитального эпителия, также вызванная дефицитом эстрогенов, приводит к учащению мочеиспускания, появлению болезненности во время акта мочеиспускания и выраженного вагинального дискомфорта. Развитие генитоуринарного менопаузального синдрома и сексуальной дисфункции значительно ухудшают качество жизни женщины в климактерии [1, 14–16].

Назначение МГТ связано с восполнением дефицита эстрогенов, улучшением кровоснабжения органов мочеполовой системы, нормализацией пролиферации клеток эпителия влагалища, накоплением в них гликогена, восстановлением уровня pH влагалища и нормобиоценоза. Под действием эстрогенов происходит восстановление трансудации влагалищного секрета, купирование симптомов вульвовагинальной атрофии и диспареунии [17]. Так, авторы масштабного Кокрановского обзора заключили, что назначение эстрогенов или комбинации эстрогенов с прогестинами женщинам в ранней постменопаузе (в течение 5 лет после менопаузы) положительно влияет на сексуальную функцию. Авторы отмечают особую эффективность указанной терапии при сексуальной дисфункции, связанной с болевыми симптомами и диспареунией [18].

Учитывая, что 79,4% женщин климактерического периода, наряду с вульвовагинальной атрофией, отмечают наличие вазомоторных симптомов, а у 56,2% пациенток с указанными жалобами отмечаются остеопоротические изменения костей, в ряде случаев специалисты отдают предпочтение системным препаратам МГТ¹. Применение комбинации 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона с целью терапии проявлений климактерического синдрома доказано снижает выраженность вульвовагинальной атрофии, вместе с тем уменьшает выраженность вазомоторных симптомов и риски остеопоротических изменений костей [11, 17, 19].

¹ Тихомирова Е. В. Особенности клиники и лечения урогенитальных расстройств в перименопаузе. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2005.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз определяют как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной ткани и нарушением ее микроархитектуры, что приводит к усилению хрупкости костей и предрасположенности к переломам. Переломы бедра и позвонков считаются типичными для остеопороза. Известно, что частота переломов бедра экспоненциально увеличивается с возрастом и преобладает среди женщин (3 перелома из 4). Так, по данным исследователей, в 2010 г. во всем мире зафиксировано 2,7 млн переломов бедра, 51% (264 162 у мужчин и 1 100 555 у женщин) из которых были потенциально предотвратимы при проведенной терапии остеопороза [20].

Остеопороз – это одна из наиболее часто встречающихся проблем в климактерии. Дефицит эстрогенов способствует развитию костно-ремоделирующего дисбаланса тканей опорно-двигательного аппарата, усиливая активность остеокластов, снижается активность остеобластов, что приводит к резорбции костной ткани, снижению ее плотности и изменениям в ее микроархитектуре, особенно на трабекулярном уровне. Стоит отметить, что усиление резорбции костной ткани начинается примерно за 2 года до менопаузы и продолжается в течение 2 лет после нее. Затем интенсивность процессов резорбции снижается и устанавливается стабильной в период с 4 до 6 лет после менопаузы [20, 21]. Считается, что у каждой третьей женщины после менопаузы случается перелом какой-либо локализации, связанный с развитием остеопороза. Следует отметить, что риск перелома бедра у женщин в возрасте 50–60 лет выше по сравнению с женщинами более старшего возраста [21].

На сегодняшний день абсолютно доказано, что МГТ эффективна с целью профилактики снижения плотности костной ткани, и в частности сокращения частоты переломов костей [21]. МГТ показала свою высокую эффективность вне зависимости от возраста, начального уровня плотности костной ткани, группы риска и места перелома [21, 22]. Так, например, по данным двухлетнего проспективного исследования, выполненного Warming L. и соавт. и включавшего 180 участниц в возрасте 45–65 лет, комбинация 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона оказал протективное действие на минеральную плотность костной ткани, увеличивая показатели костной массы в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости на 3–7% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [23].

Эффективным препаратом МГТ является препарат Анжелик®, применяемый при различных проявлениях климактерического синдрома, в т. ч. для профилактики и коррекции постменопаузального остеопороза [19].

ПРОФИЛАКТИКА СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ЭСТРОГЕНОВ

На сегодня известно, что заболеваемость артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и, как следствие, хронической сердечной недостаточностью

резко растет среди женщин в постменопаузе. Так, около 70% женщин, страдающих хронической сердечной недостаточностью, старше 50 лет. Указанные процессы также связаны со снижением уровня эстрогенов, оказывающих кардиопротекторное действие. Установлено, что назначение МГТ женщинам в постменопаузе способствует замедлению образования атеросклеротических бляшек, благоприятно влияет на липидный профиль крови, снижает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, повышает уровень липопротеидов высокой плотности, снижает толщину комплекса интимамедиа сонных артерий. Кроме того, эстрогены в составе МГТ препятствуют окислению липопротеинов и пролиферации гладкомышечных клеток артерий, оказывают противовоспалительное действие, положительно влияют на эндотелийзависимую вазодилатацию, увеличивают продукцию простаглицлина и оксида азота (NO) [24–26].

Поэтому МГТ необходимо назначать (по показаниям) заблаговременно, до того, как подобные серьезные нарушения уже развились.

При доказанной пользе эстрогенов в составе МГТ все же возможны эстроген-зависимые побочные эффекты, такие как задержка жидкости. Это может потенцировать отеки и другие клинические проявления у пациенток с реактивацией РААС. Следует отметить, что МГТ, в состав которой входит дроспиренон (например, комбинация 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона), обладает дополнительными преимуществами. Дроспиренон – производное спиронолактона, обладающее гестагенным, антиминокортикоидным и антиандрогенным действием [27]. Данный гестаген метаболически нейтрален, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, не противодействует благоприятному влиянию эстрогенов на липидный профиль крови, что увеличивает профилактические возможности метода [28].

Комбинация 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона показана в качестве МГТ для предупреждения развития метаболического синдрома. Относительная гиперандрогения, возникающая в результате дефицита эстрогенов у женщин в климактерии, способствует развитию гиперхолестеринемии и инсулинорезистентности, усугубляя или формируя таким образом метаболический синдром. Учитывая положительное влияние комбинации 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона на метаболический профиль и инсулинорезистентность, уменьшение окружности талии, а также возможность коррекции параметров центральной гемодинамики и снижение артериального давления, указанная комбинация безопасна и может быть рекомендована в качестве МГТ у женщин для предупреждения развития метаболических нарушений и снижения сердечно-сосудистого риска [24, 26, 29].

Так, в настоящее время представлено, что одним из патогенетических механизмов развития хронической сердечной недостаточности является избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В исследованиях показано индуцирующее влияние альдостерона на развитие локального воспаления в эндотелии венечных сосудов и периваскулярных зонах миокар-

да [30]. Кроме того, известно, что ангиотензин II, ренин и альдостерон напрямую или опосредованно участвуют в патогенезе фиброза и апоптоза клеток сердечной мышцы. В свете вышесказанного заслуживают внимания данные, полученные отечественными авторами в экспериментальной модели на крысах. Исследователи оценивали влияние дроспиренона на ремоделирование миокарда в условиях экспериментальной сердечной недостаточности. Показано, что назначение дроспиренона способствовало регрессу патологических изменений, уменьшению гипертрофии кардиомиоцитов и их ядер, а также снижению числа кардиомиоцитов с признаками апоптоза [31].

Авторы отмечают, что у женщин в постменопаузе уровень альдостерона выше по сравнению с мужчинами, что, по мнению исследователей, может быть связано как с прямой активацией РААС, так и со снижением ингибиторных влияний прогестерона на фоне гормональных перестроек [32]. Также на сегодня известно, что уровень альдостерона в сыворотке положительно коррелирует с массой тела и напрямую индуцирует развитие резистентности к инсулину, являясь одним из факторов развития висцерального ожирения, артериальной гипертензии и метаболического синдрома [33]. Относительная гиперандрогения, возникающая в результате дефицита эстрогенов у женщин в климактерии, также способствует развитию гиперхолестеринемии и инсулинорезистентности.

Согласно данным исследований, назначение комбинации 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона с целью терапии климактерического синдрома также оказывает положительное влияние на метаболический профиль и инсулинорезистентность, способствует уменьшению окружности талии и нормализации артериального давления [24, 26, 29]. Так, Rizzo и соавт. сравнивали влияние МГТ в течение 6 месяцев комбинациями, содержащими 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона и 1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона на метаболический и гликемический профили у пациенток в климактерии с метаболическим синдромом. Исследователи отметили значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак в обеих группах участниц. Однако только пациентки в группе 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона показали статистически значимое уменьшение окружности талии, постпрандиальной гликемии (уровень глюкозы крови через 2 ч после приема пищи), ЛПНП, триглицеридов плазмы и средней амплитуды гликемических экскурсий ($p < 0,05$) [33].

Таким образом, указанная комбинация обладает благоприятным профилем безопасности и эффективности, а также рядом дополнительных терапевтических преимуществ для сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе [27, 34–36].

Так, по данным систематического анализа, включавшего 2 588 327 женщин, МГТ не увеличивает риск ССЗ, а напротив, оказывает благоприятный кардиопротективный эффект [37].

Однако следует отметить, что не стоит откладывать назначение МГТ на поздний постменопаузальный период, когда нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и метаболических параметров становятся явны-

ми [38]. Своевременное назначение МГТ с дроспиреноном в ранней постменопаузе относительно здоровым пациенткам позволит предупредить развитие кардиометаболических нарушений, извлечь максимальную пользу от метода в целом.

ПРОФИЛАКТИКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ЭСТРОГЕНОВ

Кожа также относится к гормонозависимым органам. Рецепторы половых гормонов присутствуют в ядрах эпидермиса, фибробластах дермы, в клетках сальных и потовых желез, волосяных фолликулов. Эстрогены участвуют в процессах поддержания эластичности кожи, регулируют васкуляризацию кожи и соединительной ткани дермы, тогда изменение гормонального статуса в климактерии неизбежно сказывается на состоянии всех слоев кожи. Гипоэстрогения приводит к усилению процессов старения кожи, и в частности к снижению ее гистоскопических свойств и синтеза коллагена, истончению эпидермиса, что клинически проявляется ее сухостью и дряблостью, появлением мимических морщин и плохим заживлением ран. Кроме того, ряд женщин в постменопаузе отмечает появление признаков гиперандрогении: акне, себореи и гирсутизма. Появление указанных симптомов связано с гормональным дисбалансом и относительным увеличением уровня андрогенов, секретируемых яичниками под действием повышенного уровня гонадотропинов [39–41].

Доказано, что своевременно назначенная МГТ оказывает положительное влияние на возрастные процессы в коже. МГТ способствует улучшению гидратации эпидермиса и нормализации его липидных характеристик, повышению влагоудерживающих свойств кожи, повышению содержания коллагена и снижению количества мимических морщин [42, 43]. Следует отметить, что дроспиренон (например, в составе препарата Анжелик®), обладающий антиандрогенными свойствами, оказывает дополнительное терапевтическое воздействие в отношении акне, себореи, гирсутизма и андрогенной алопеции у женщин старшей возрастной категории/группы/ старшего возраста [44].

БЕЗОПАСНОСТЬ МГТ

Значительное количество работ посвящено изучению безопасности МГТ. На данный момент известно, что МГТ связана с незначительным увеличением общего риска развития онкологического заболевания. Стандартизированный коэффициент заболеваемости раком после МГТ составляет 1,09. Самый высокий стандартизированный коэффициент заболеваемости раком (1,33) зафиксирован среди пациенток в возрасте ≥ 70 лет. На фоне МГТ отмечено увеличение риска развития рака молочной железы, эндометрия или яичников (1,31) [45]. Следует отметить, что потенциально увеличивающийся риск рака молочной железы, связанный с приемом МГТ, незначителен (<1 случай /1000 женщин/год) и сопоставим с риском, связанным с увеличением веса после менопаузы (на 5 кг) или регулярным употреблением крепких алкогольных напитков [46].

Вместе с тем исследователи отмечают снижение риска развития онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта у женщин, получающих МГТ (стандартизированный коэффициент заболеваемости раком пищевода – 0,81; печени – 0,81; толстой кишки – 0,9). Таким образом, увеличение риска развития рака органов половой системы нивелируется снижением риска развития рака органов ЖКТ [45, 47]. Также доказано, что прием МГТ, вне зависимости от ее типа, снижает риск развития рака поджелудочной железы на 23% [48].

Внимания заслуживают данные, полученные в результате датского крупного открытого рандомизированного клинического исследования по профилактике остеопороза (Danish Osteoporosis Prevention Study, DOPS), включавшего 1006 участниц в ранней постменопаузе, средний возраст которых составил 50 лет. Участницы в течение 10 лет получали комбинацию эстрадиола с норэтистерона ацетатом или монотерапию эстрадиолом в случае гистерэктомии в анамнезе. Авторы отметили значимое снижение комбинированных конечных точек сердечно-сосудистой смертности без повышения риска онкологических заболеваний, включая рак молочной железы [49]. В то же время, согласно данным крупных исследований, назначение МГТ не влияет на риск смерти от инфаркта, инсульта или рака [50–52].

Следует подчеркнуть, что важное значение имеет также и вид прогестагена в составе МГТ. Так, по результатам крупного контролируемого проспективного исследования, включавшего более 30 000 участниц ($> 100 000$ женщино-лет наблюдения), на фоне применения комбинации дроспиренона 2 мг/эстрадиола 1 мг зафиксирована значимо более низкая частота неблагоприятных артериальных событий в сравнении с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ. В частности, скорректированные коэффициенты риска составили: для артериальной тромбоэмболии – 0,5 (95% ДИ: 0,3–0,8), острого инфаркта миокарда – 0,5 (95% ДИ: 0,2–1,2), ишемического инсульта – 0,5 (95% ДИ: 0,2–1,0). При этом показатели венозной тромбоэмболии на фоне приема комбинации дроспиренона 2 мг/эстрадиола 1 мг статистически не отличались от других препаратов для непрерывного комбинированного режима МГТ [52].

ПРИНЦИПЫ МГТ

Целью МГТ является частичное восполнение дефицита половых гормонов, минимально необходимое для улучшения общего состояния женщины и качества ее жизни, ментального и физического здоровья, обеспечивающее профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождающееся побочными эффектами [2].

Многие исследователи в своих работах вводят понятие «окно терапевтических возможностей МГТ» – период, когда назначенная терапия будет максимально эффективной с целью профилактики и лечения сопутствующих заболеваний. Указанный период начинается в пременопаузе при дебюте климактерического синдрома и заканчивается через 7–10 лет после менопаузы, когда резко снижается количество гормональных рецепторов [29, 37, 38, 53, 54].

Так, авторы исследования ELITE (Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol) показали значительно более медленное прогрессирование субклинического атеросклероза (оцениваемого по толщине комплекса интима-медиа сонных артерий) у пациентке, получавших МГТ в течение 5 лет в сравнении с плацебо. Однако исследователи подчеркнули, что указанные эффекты наблюдались только у женщин, начавших получать МГТ не позднее 6 лет после менопаузы [55].

МГТ включает значительный арсенал лекарственных препаратов для перорального и парентерального введения. При выборе МГТ специалисту следует оценить потенциальную пользу и риски, связанные с использованием препарата, а выбор препарата производить с учетом дозы, фармакологических свойств компонентов в составе препарата и путей их введения. Женщинам с интактной маткой назначается комбинированная (эстроген-гестагенная) МГТ в циклическом или непрерывном режиме в зависимости от фазы климактерия.

Кроме того, стоит подчеркнуть, что при назначении МГТ каждой конкретной пациентке особое внимание следует уделять срокам и продолжительности гормональной терапии, а также анамнезу жизни пациентки. Учитывая повышение риска развития тромбозомболических осложнений на фоне МГТ у женщин старше 60 лет, МГТ следует начинать в возрасте моложе 60 лет, при длительности постменопаузы менее 10 лет [37].

Во время консультирования следует придерживаться персонализированного подхода. При сохранении показаний применение МГТ может быть продолжено и в возрасте старше 60–65 лет, если преимущества терапии превышают возможные риски. Учитывая, что некоторые женщины старше 65 лет продолжают испытывать вазомоторные симптомы, рутинное прекращение лечения не рекомендуется. Пациентке может быть рекомендован

переход на МГТ в ультранизкой дозе. Анжелик® Микро, содержащий дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, имеет благоприятный профиль эффективности и безопасности, позволяет адаптировать лечение климактерического синдрома к потребностям конкретной пациентки, улучшать качество ее жизни [28, 56, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Период климактерия – это переходный период в жизни каждой женщины. Возрастные изменения указанного периода, наряду с эстрогенодефицитом, включают относительную гиперандрогению и реактивацию РААС. Данные процессы могут приводить как к манифестации клинической эстрогендефицитной симптоматики, так и к росту метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Анжелик® и Анжелик® Микро (за счет антиминералкортикоидного и антиандрогенного свойств дроспиренона, входящего в состав препаратов) позволяют осуществлять комплексный подход в лечении климактерического синдрома и оказывать дополнительные эффекты по снижению кардиометаболических рисков у женщин в постменопаузе, что, несомненно, должно учитываться при выборе МГТ.

Оказать адекватное профессиональное консультирование по вопросам, связанным с указанным периодом, входит в задачи каждого врача акушера-гинеколога. На сегодняшний день назначение МГТ в постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, согласуется с общими принципами поддержания здоровья женщины и улучшения качества ее жизни.



Поступила / Received 19.06.2019
Отрецензирована / Review 18.07.2019
Принята в печать / Accepted 20.08.2019

Список литературы

- Moral E., Delgado J.L., Carmona F., Caballero B., Guillán C., González P.M., Suárez-Almaraz J., Velasco-Ortega S., Nieto C. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018;21(2):167-173. doi: 10.1080/13697137.2017.1421921.
- Сметник В.П. Климактерический синдром. В кн.: Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. (ред.) *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:937–949. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
- Gerlinger C., Gude K., Schmelter T., Schaefer M., and J. Endrikat. 0.5 Vs. 1.0 Mg Estradiol in Combination With Drospirenone for the Treatment of Hot Flashes. *Climacteric*. 2015;18(4):512–517. doi: 10.3109/13697137.2015.1036855.
- Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: A concise review. *J Mid-life Health [serial online]*. 2019 [cited 2019 Aug 21];10:6–13. Available from: <http://www.jmidlifehealth.org/text.asp?2019/10/1/6/255281>.
- Potter B., Schrager S., Dalby J., Torell E., and Hampton A. Menopause. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018;45(4):625–641. doi: 10.1016/j.pop.2018.08.001.
- Luyster F.S., Strollo P.J. Jr, Zee P.C., Walsh J.K. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012;35(6):727–34. doi: 10.5665/sleep.1846.
- Cintron D., Lipford M., Larrea-Mantilla L., Spencer-Bonilla G., Lloyd R., Gionfriddo M.R., Gunjal S., Farrell A.M., Miller V.M., Murad M.H. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):702–711. doi: 10.1007/s12020-016-1072-9.
- Park B.R., Park H.N., Jung J.B., Lee E.S., Kim J.S., Choi G.Y., Lee J.J., Lee I.S. Efficacy and safety of drospirenone 2 mg/17β-estradiol 1 mg hormone therapy in Korean postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(2):213–217. doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.213.
- Lee B., Kang B., Yoon B., Choi H., Park H., and Kim J. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*. 2007;57(4):361–369. doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.03.004.
- Zhou Y.Z., Sun L.Z., Lin J.F., Yang X., Zhang L.J., Qiao J., Wang Z.H., Xu Y.X., Xiong Z.A., Lin S.Q. Evaluation of the efficacy and safety of estradiol and drospirenone tablets in the treatment of menopausal symptoms among postmenopausal Chinese healthy women: a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011;46(5):345–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733370>.
- Archer D.F., Thorneycroft I.H., Foegh M., Hanes V., Glant M.D., Bitterman P., Kempson R.L. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005;12(6):716–27. doi: 10.1097/01.gme.0000177318.24005.b1
- Lin S.Q., Sun L.Z., Lin J.F., Yang X., Zhang L.J., Qiao J., Wang Z.H., Xu Y.X., Xiong Z.A., Zhou Y.Z., Wang M.L., Zhu J., Chen S.R., Su H., Yang C.S., Wang S.H., Zhang Y.Z., Dong X.J. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. *Climacteric*. 2011;14(4):472–81. doi: 10.3109/13697137.2011.553971.
- Гаспарян С.А., Дросова Л.Д., Карпов С.М., Хрипунова А.А. Использование менопаузальной гормональной терапии в коррекции когнитивных нарушений у женщин в климактерическом периоде. *Акушерство и гинекология*. 2018;12:157–62. doi: 10.18565/aig.2018.12.157-162.
- Szymański J., Zaręba K., Jakiel G., and Ślabuszevska-Jóźwiak A. Genitourinary syndrome of menopause – Is the problem solved?

- State of the art 2018. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(4):168-174. doi: 10.5114/pm.2018.81741.
15. Nazarpour S., Simbar M., Tehrani and F.R. Factors affecting sexual function in menopause: A review article. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(4):480-7. doi: 10.1016/j.tjog.2016.06.001.
 16. Heidari M., Ghodusi M., Rezaei P., Abyaneh S. K., Sureshjani E.H., Sheikhi R.A. Sexual Function and Factors Affecting Menopause: A Systematic Review. *J Menopausal Med*. 2019;25(1):15-27. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.15.
 17. Захаров И.С. Возможности профилактики и коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома. *Гинекология*. 2018;2:18-22. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/v/vozmozhnosti-profilaktiki-i-korreksii-genitourinarnogo-menopauzalnogo-sindroma>.
 18. Nastri C.O., Lara L.A., Ferriani R.A., Rosa-E-Silva A.C., Figueiredo J.B., Martins W.P. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5(6):CD009672. doi: 10.1002/14651858.CD009672.pub2.
 19. Юренева С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. *Гинекология*. 2016;18(1):24-29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25736837>.
 20. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364-376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)52112-3.
 21. Trémollières F. Assessment and hormonal management of osteoporosis. *Climacteric*. 2019;22(2):122-126. doi: 10.1080/13697137.2018.1555582.
 22. Zhu L., Jiang X., Sun Y., Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461-470. doi: 10.1097/GME.0000000000000519.
 23. Warming L., Ravn P., Nielsen T., Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 β -estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*. 2004;7(1):103-111. doi: 10.1080/13697130310001651535.
 24. Салов И.А., Толстов С.Н., Ребров А.П. Оценка сердечно-сосудистой безопасности менопаузальной гормональной терапии у женщин в ранней постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2018;1(6):69-76. doi: 10.18565/aig.2018.1.69-76.
 25. Coksuer H., Koplay M., Oghan F., Coksuer C., Keskin N., Ozveren O. Effects of estradiol-drospirenone hormone treatment on carotid artery intima-media thickness and vertigo/dizziness in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(5):1045-51. doi: 10.1007/s00404-010-1487-0.
 26. De Francis P., Mainini G., Labriola D., Leo S., Santangelo F., Luisi A., Russo C., Cerreto F.V., Ambrosio D., Torella M. Low-dose estrogen and drospirenone combination: Effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2013;40(2):233-235. Available at: https://www.researchgate.net/publication/256097972_Low-dose_estrogen_and_drospirenone_combination_Effects_on_metabolism_and_endothelial_function_in_postmenopausal_women_with_metabolic_syndrome.
 27. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G., Muscat A., Mammi C., Marzolla V., Fabbri A., Zennaro M.C., Fève B. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113-125. doi: 10.1210/en.2010-0674.
 28. Archer D.F., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227-35. doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1431.
 29. Casanova G., dos Reis A.M., Spritzer P.M. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric*. 2015;18(1):86-93. doi: 10.3109/13697137.2014.940309.
 30. Shen J.Z., Young M.J. Corticosteroids, heart failure, and hypertension: A role for immune cells? *Endocrinology*. 2012;153(12):5692-700. doi: 10.1210/en.2012-1780.
 31. Лискова Ю.В., Столбова М.В., Стадников А.А., Саликова С.П. Кардиопротективные механизмы прогестинов: влияние дроспиренона на миокард при экспериментальной сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2017;6(146):152-157. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-152-157.
 32. Wada T., Ohshima S., Fujisawa E., Koya D., Tsuneki H., Sasaoka T. Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*. 2009;150(4):1662-9. doi: 10.1210/en.2008-1018.
 33. Rizzo M.R., Leo S., De Francis P., Colacurci N., Paolesso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):265-74. doi: 10.1007/s11357-013-9554-7.
 34. Mauvais-Jarvis F., Manson J.E., Stevenson J.C., Fonseca V.A. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2017;38(3):173-188. doi: 10.1210/er.2016-1146.
 35. Słopińska R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalska B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek-D.J., Canoe A., Chedrauf P., Goulig D.G., Lopesh P., Mishraj G., Mueckk A., Rees M., Senturk L.M., Simoncinin T., Stevenson J.C., Stutep P., Tuomikoski P., Paschour S.A., Anagnostis P., Lambrinoudakis I. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
 36. Tankó L.B., Christiansen C. Effects of 17 β -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Intern Med*. 2005;258(6):544-53. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01571.x.
 37. Oliver-Williams C., Glisic M., Shahzad S., Brown E., Pellegrino Baena C., Chadni M., Chowdhury R., Franco O.H., Muka T. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):257-271. doi: 10.1093/humupd/dmy039.
 38. Юренева С.В., Ильина Л.М. Менопаузальная гормональная терапия и риск ишемической болезни сердца. *Акушерство и гинекология*. 2017;3:42-9. doi: 10.18565/aig.2017.3.42-9.
 39. Юцковская Я., Таран М., Золотова О. Косметические проблемы у женщин разного возраста: взгляд дерматолога и косметолога. *Врач*. 2011;8(1):15-20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16689471>.
 40. Юренева С.В., Ильина Л.М. Влияние менопаузальной гормональной терапии на кожу как компонент здорового старения. *Медицинский совет*. 2018;6(1):156-160. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-156-160.
 41. Wilkinson H.N., Hardman M.J. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas*. 2017;103:60-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.026.
 42. Thornton M.J. Estrogens and aging skin. *Dermatol Endocrinol*. 2013;5(2):264-270. doi: 10.4161/derm.23872.
 43. Misra M., Feinberg C., Matzke M., Pocalyko D. Effect of hormone replacement therapy on epidermal barrier lipids. *Intern J Cosm Sci*. 2006;28:335-342. doi: 10.1111/j.1467-2494.2006.00336.x.
 44. Юренева С.В., Ильина Л.М., Муллабаева С.М. Кожа и половые гормоны (эффекты менопаузы и заместительной гормональной терапии). *Акушерство и гинекология*. 2010;(6).
 45. Simin J., Tamimi R., Lagergren J., Adami H.O., Brusselsaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer*. 2017;84:60-68. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.012.
 46. Paszkowski T., Bińkowska M., Dębski R., Krzyczkowska-Sendrakowska M., Skrzypulec-Plinta V., Zgliczyński W. Menopausal hormone therapy in questions and answers – A manual for physicians of various specialties. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(1):1-8. doi: 10.5114/pm.2019.84150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528039>.
 47. Brusselsaers N., Maret-Ouda J., Konings P., El-Serag H.B., Lagergren J. Menopausal hormone therapy and the risk of esophageal and gastric cancer. *Int. J. Cancer*. 2017;140(7):1693-1699. <https://doi.org/10.1002/ijc.30588>.
 48. Sadr-Azodi O., Konings P., Brusselsaers N. Menopausal hormone therapy and pancreatic cancer risk in women: a population-based matched cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(8):1123-1128. doi: 10.1177/2050640617702060.
 49. Mikkola T.S., Tuomikoski P., Lyytinen H., Korhonen P., Hoti F., Vattulainen P., Gissler M., Ylikorkala O. Estrogen-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause*. 2015;22(9):976-83. doi: 10.1097/GME.0000000000000450.
 50. Benkhadra K., Mohammed K., Al Nofal A., Carranza Leon B.G., Alahdab F., Faubion S., Montori V.M., Abu Dabrh A.M., Zúñiga Hernández J.A., Prokop L.J., Murad M.H. Menopausal hormone therapy and mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4021-8. doi: 10.1210/jc.2015-2238.
 51. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Chlebowski R.T., Howard B.V., Thomson C.A., Margolis K.L., Lewis C.E., Stefanick M.L., Jackson R.D., Johnson K.C., Martin L.W., Shumaker S.A., Espeland M.A., Wactawski-Wende J.; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
 52. 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. doi: 10.1080/13697137.2016.1185624.
 53. Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Изменения кардиометаболических факторов риска на фоне раннего и длительного использования менопаузальной гормональной терапии у женщин климактерического

- периода. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(2):56–63. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-56-63.
54. McCarrey A.C., Resnick S.M. Postmenopausal hormone therapy and cognition. *Horm Behav*. 2015;74:167–72. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.018.
55. Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W., Shoupe D., Budoff M.J., Hwang-Levine J., Li Y., Feng M., Dustin L., Kono N., Stanczyk F.Z., Selzer R.H., Azen S.P. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221–1231. doi: 10.1056/NEJMoa1505241.
56. Genazzani A.R., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 β -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013;16(4):490–498. doi: 10.3109/13697137.2013.783797.
57. Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Могилина М.Н., Арутюнова Е.В. Индивидуальный подход к микронизированному режиму менопаузальной гормональной терапии у пациенток старше 60 лет. *Медицинский совет*. 2016;(12):106–110. doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-106-110.

References

- Moral E., Delgado J.L., Carmona F., Caballero B., Guillán C., González P.M., Suárez-Almaraz J., Velasco-Ortega S., Nieto C. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018;21(2):167–173. doi: 10.1080/13697137.2017.1421921.
- Smetnik V.P. Menopausal syndrome. In the book: Serov V.N., Sukhikh G. T., Prilepskaya V.N., Radzinskiy V.E. (Ed.) *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshchi v akusherstve i ginekologii = Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016:937–949. (In Russ.) Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
- Gerlinger C., Gude K., Schmelter T., Schaeffers M., and J. Endrikat. 0.5 Vs. 1.0 Mg Estradiol in Combination With Drospirenone for the Treatment of Hot Flashes. *Climacteric*. 2015;18(4):512–517. doi: 10.3109/13697137.2015.1036855.
- Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: A concise review. *J Mid-life Health [serial online]*. 2019 [cited 2019 Aug 21];10:6–13. Available from: <http://www.jmidlifehealth.org/text.asp?2019/10/1/6/255281>.
- Potter B., Schrager S., Dalby J., Torell E., and Hampton A. Menopause. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018;45(4):625–641. doi: 10.1016/j.pop.2018.08.001.
- Luyster F.S., Strollo P.J. Jr, Zee P.C., Walsh J.K. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012;35(6):727–34. doi: 10.5665/sleep.1846.
- Cintron D., Lipford M., Larrea-Mantilla L., Spencer-Bonilla G., Lloyd R., Gionfriddo M.R., Gunjal S., Farrell A.M., Miller V.M., Murad M.H. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):702–711. doi: 10.1007/s12020-016-1072-9.
- Park B.R., Park H.N., Jung J.B., Lee E.S., Kim J.S., Choi G.Y., Lee J.J., Lee I.S. Efficacy and safety of drospirenone 2 mg/17 β -estradiol 1 mg hormone therapy in Korean postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(2):213–217. doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.213.
- Lee B., Kang B., Yoon B., Choi H., Park H., and Kim J. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*. 2007;57(4):361–369. doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.03.004.
- Zhou Y.Z., Sun L.Z., Lin J.F., Yang X., Zhang L.J., Qiao J., Wang Z.H., Xu Y.X., Xiong Z.A., Lin S.Q. Evaluation of the efficacy and safety of estradiol and drospirenone tablets in the treatment of menopausal symptoms among postmenopausal Chinese healthy women: randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011;46(5):345–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733370>.
- Archer D.F., Thornycroft I.H., Foegh M., Hanes V., Glant M.D., Bitterman P., Kempson R.L. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005;12(6):716–27. doi: 10.1097/O1.gme.0000177318.24005.b1
- Lin S.Q., Sun L.Z., Lin J.F., Yang X., Zhang L.J., Qiao J., Wang Z.H., Xu Y.X., Xiong Z.A., Zhou Y.Z., Wang M.L., Zhu J., Chen S.R., Su H., Yang C.S., Wang S.H., Zhang Y.Z., Dong X.J. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. *Climacteric*. 2011;14(4):472–81. doi: 10.3109/13697137.2011.553971.
- Gasparian S.A., Drosova L.D., Karpov S.M., Khripunova A.A. Use of menopausal hormone therapy in the correction of cognitive impairment in menopausal women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;12:157–62. doi.org/10.18565/aig.2018.12.157-162.
- Szymański J., Zaręba K., Jakiel G., and Stabuzewska-Józwiak A. Genitourinary syndrome of menopause – Is the problem solved? State of the art 2018. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(4):168–174. doi: 10.5114/pm.2018.81741.
- Nazarpour S., Simbar M., Tehrani and F.R. Factors affecting sexual function in menopause: A review article. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(4):480–7. doi: 10.1016/j.tjog.2016.06.001.
- Heidari M., Ghodusi M., Rezaei P., Abyaneh S. K., Sureshjani E.H., Sheikhi R.A. Sexual Function and Factors Affecting Menopause: A Systematic Review. *J. Menopausal Med*. 2019;25(1):15–27. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.15.
- Zakharov I.S. Opportunities for prevention and correction of genitourinary menopausal syndrome. *Gynecology*. 2018;2:18–22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/vozmozhnosti-profilaktiki-i-korreksii-genitourinarnogo-menopauzalnogo-sindroma>.
- Nastri C.O., Lara L.A., Ferriani R.A., Rosa-E-Silva A.C., Figueiredo J.B., Martins W.P. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5(6):CD009672. doi: 10.1002/14651858.CD009672.pub2.
- 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):24–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25736857>.
- Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
- Trémollières F. Assessment and hormonal management of osteoporosis. *Climacteric*. 2019;22(2):122–126. doi: 10.1080/13697137.2018.1555582.
- Zhu L., Jiang X., Sun Y., Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461–470. doi: 10.1097/GME.0000000000000519.
- Warming L., Ravn P., Nielsen T., Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 β -estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*. 2004;7(1):103–111. doi: 10.1080/13697130310001651535.
- Salov I.A., Tolstov S.N., Rebrov A.P. Evaluation of the cardiovascular safety of menopausal hormone therapy in early postmenopausal women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;1(1):69–76. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.1.69-76.
- Coksuer H., Koplay M., Oghan F., Coksuer C., Keskin N., Ozveren O. Effects of estradiol-drospirenone hormone treatment on carotid artery intima-media thickness and vertigo/dizziness in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(5):1045–51. doi: 10.1007/s00404-010-1487-0.
- De Franciscis P., Mainini G., Labriola D., Leo S., Santangelo F., Luisi A., Russo C., Cerreto F.V., Ambrosio D., Torella M. Low-dose estrogen and drospirenone combination: Effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2013;40(2):233–235. Available at: https://www.researchgate.net/publication/256097972_Low-dose_estrogen_and_drospirenone_combination_Effects_on_metabolism_and_endothelial_function_in_postmenopausal_women_with_metabolic_syndrome.
- Caprio M., Antelmi A., Chetrite G., Muscat A., Mammi C., Marzolla V., Fabbri A., Zennaro M.C., Fève B. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113–125. doi: 10.1210/en.2010-0674.
- Archer D.F., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227–35. doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1451.
- Casanova G., dos Reis A.M., Spritzer P.M. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric*. 2015;18(1):86–93. doi: 10.3109/13697137.2014.940309.
- Shen J.Z., Young M.J. Corticosteroids, heart failure, and hypertension: A role for immune cells? *Endocrinology*. 2012;153(12):5692–700. doi: 10.1210/en.2012-1780.
- Liskova Yu.V., Stolbova M.V., Stadnikov A.A., Salikova S.P. Cardioprotective properties of progestins: influence of drospirenone on myocard in experimental heart failure. *Russ J Cardiol*. 2017;6(146):152–157. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-152-157.
- Wada T., Ohshima S., Fujisawa E., Koya D., Tsunekii H., Sasaoka T. Aldosterone inhibits

- insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*. 2009;150(4):1662-9. doi: 10.1210/en.2008-1018.
33. Rizzo M.R., Leo S., De Franciscis P., Colacurci N., Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):265-74. doi: 10.1007/s11357-013-9554-7.
 34. Mauvais-Jarvis F., Manson J.E., Stevenson J.C., Fonseca V.A. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2017;38(3):173-188. doi: 10.1210/er.2016-1146.
 35. Słopienna R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalska B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D., Canoe A., Chedrauf P., Goulig D.G., Lopesh P., Mishraj G., Mueckk A., Reest M., Senturk L.M., Simoncinin T., Stevenson J.C., Stutep P., Tuomikoski P., Paschour S.A., Anagnostis P., Lambrinouakir I. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
 36. Tankó L.B., Christiansen C. Effects of 17 β -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Intern Med*. 2005;258(6):544-53. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01571.x.
 37. Oliver-Williams C., Glisic M., Shahzad S., Brown E., Pellegrino Baena C., Chadni M., Chowdhury R., Franco O.H., Muka T. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):257-271. doi: 10.1093/humupd/dmy039.
 38. Yureneva S.V., Ilyina L.M. Menopausal hormone therapy and risk of coronary heart disease. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(3):42-9. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.3.42-9.
 39. Yutskovskaya Ya., Taran M., Zolotova O. Cosmetic problems in women of different ages: the opinion of a dermatologist and a cosmetologist. *Vrach = The Doctor*. 2011;(8):15-20. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16689471>.
 40. Yureneva S.V., Ilyina L.M. Effect of menopausal hormone therapy on the skin as a component of healthy aging. *Meditssinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(6):156-160. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-156-160.
 41. Wilkinson H.N., Hardman M.J. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas*. 2017;103:60-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.026.
 42. Thornton M.J. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(2):264-270. doi: 10.4161/derm.23872.
 43. Misra M., Feinberg C., Matzke M., Pocalyko D. Effect of hormone replacement therapy on epidermal barrier lipids. *Intern J Cosm Sci*. 2006;28:335-342. doi: 10.1111/j.1467-2494.2006.00336.x.
 44. Yureneva S.V., Ilyina L.M., Mullabayeva S.M. The skin and sex hormones (the effects of menopause and hormone replacement therapy). *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2010;(6):16-22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18105106>.
 45. Simin J., Tamimi R., Lagergren J., Adami H.O., Brusselselaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer*. 2017;84:60-68. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.012.
 46. Paszkowski T., Bińkowska M., Dębski R., Krzyczkowska-Sendrakowska M., Skrzypulec-Plinta V., Zgliczyński W. Menopausal hormone therapy in questions and answers - A manual for physicians of various specialties. *Prz Menopausalny*. 2019;18(1):1-8. doi: 10.5114/pm.2019.84150.
 47. Brusselselaers N., Maret-Ouda J., Konings P., El-Serag H.B., Lagergren J. Menopausal hormone therapy and the risk of esophageal and gastric cancer. *Int. J. Cancer*. 2017;140(7):1693-1699. <https://doi.org/10.1002/ijc.30588>.
 48. Sadr-Azodi O., Konings P., Brusselselaers N. Menopausal hormone therapy and pancreatic cancer risk in women: a population-based matched cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(8):1123-1128. doi: 10.1177/2050640617702060.
 49. Mikkola T.S., Tuomikoski P., Lyytinen H., Korhonen P., Hoti F., Vattulainen P., Gissler M., Ylikorkala O. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause*. 2015;22(9):976-83. doi: 10.1097/GME.0000000000000450.
 50. Benkhadra K., Mohammed K., Al Nofal A., Carranza Leon B.G., Alahdad F., Faubion S., Montori V.M., Abu Dabrh A.M., Zúñiga Hernández J.A., Prokop L.J., Murad M.H. Menopausal hormone therapy and mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4021-8. doi: 10.1210/jc.2015-2238.
 51. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Chlebowski R.T., Howard B.V., Thomson C.A., Margolis K.L., Lewis C.E., Stefanick M.L., Jackson R.D., Johnson K.C., Martin L.W., Shumaker S.A., Espeland M.A., Wactawski-Wende J.; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
 52. 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. doi: 10.1080/13697137.2016.1183624.
 53. Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. Changes of cardiometabolic risk factors in early and long-term use of menopausal hormone therapy in women of the climacteric period. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Medical Journal*. 2018;33(2):56-63. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-56-63.
 54. McCarrey A.C., Resnick S.M. Postmenopausal hormone therapy and cognition. *Horm Behav*. 2015;74:167-72. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.018.
 55. Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W., Shoupe D., Budoff M.J., Hwang-Levine J., Li Y., Feng M., Dustin L., Kono N., Stanczyk F.Z., Selzer R.H., Azen S.P. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221-1231. doi: 10.1056/NEJMoa1505241.
 56. Genazzani A.R., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 β -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013;16(4):490-498. doi: 10.3109/13697137.2013.783797.
 57. Karakhalis L.Y., Penzhoyan G.A., Mogilina M.N., Arutyunova E.V. Individual approach to ultra low dose regime of menopausal hormonal therapy in patients aged over 60. *Meditssinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(12):106-110. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-106-110.

Информация об авторе:

Лисицына Ольга Игоревна, ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: o_yazykova@inbox.ru

Information about the author:

Olga I. Lisitsyna, Resident Physician, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: o_yazykova@inbox.ru