

С.В. ЮРЕНЕВА<sup>1</sup>, д.м.н., Л.М. ИЛЬИНА<sup>2</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Ассоциация гинекологов-эндокринологов, Москва

# ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: НА ЧТО ОПИРАТЬСЯ ВРАЧУ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

**В обзоре обсуждаются причины низкого использования менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у женщин в постменопаузе, результаты последних доказательных исследований, подтверждающих благоприятный профиль пользы/риска при применении МГТ у женщин в возрасте 50–59 лет и/или при продолжительности постменопаузы менее 10 лет, а также возможности минимизации рисков этой терапии.**

*Ключевые слова:* постменопауза, менопаузальная гормональная терапия, рандомизированные клинические исследования

## ВВЕДЕНИЕ

Ведение женщин в постменопаузе нередко подразумевает решение главной дилеммы: назначать гормональную терапию конкретной пациентке или нет? Начнем с того, что в последних рекомендациях Международного общества по менопаузе (International Menopause Society (IMS)) используется термин «менопаузальная гормональная терапия» (МГТ), а не привычная нашему слуху «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ) [1]. Действительно, мы назначаем эту терапию с целью лечения менопаузальных симптомов, а не «замещения» гормонов, поэтому первый термин представляется более правомочным.

Вазомоторные симптомы являются самыми распространенными менопаузальными проявлениями и встречаются у 50–82% женщин [2]. По разным данным, от 10 до 40% женщин предъявляют жалобы, связанные с вагинальной атрофией [3]. Полагают, что выраженные приливы, особенно рано проявляющиеся, служат показателем повышения «чувствительности» женщины к эстрогенной недостаточности, повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3] и серьезных метаболических расстройств [4]. При своевременном назначении МГТ эффективно снижает менопаузальные симптомы, риск остеопороза и связанных с ним переломов, а также атеросклероза/ишемической болезни сердца (ИБС) и повышает качество жизни женщин в целом. Хотя мы имеем право назначать МГТ только по показаниям (лечение менопаузальных симптомов и профилактика и лечение постменопаузального остеопороза и вульвовагинальной атрофии), постепенно накапливаются данные, свидетельствующие о том, что эта терапия может снижать риск остеоартрита, рака кишечника, ухудшения когнитивных способностей, перераспределения жира, преждевременной потери зубов, болезни Паркинсона и уменьшения содержания коллагена в коже/ранних морщин [5]. Таким образом, женщины, которым МГТ назначена в период ранней постменопаузы по поводу различных менопаузальных симптомов, могут получить множество дополнительных

«бонусов», повышающих качество жизни, в т. ч. связанное со здоровьем, а также общее благополучие.

В последних рекомендациях многие профессиональные медицинские сообщества, такие как IMS, Североамериканское общество по менопаузе (North American Menopause Society (NAMS)) и Эндокринологическое общество (Endocrine Society), высказали свое отношение, в целом благоприятное, к МГТ [1, 7, 8]. В совместном заявлении, подготовленном IMS, Американским обществом по репродуктивной медицине (American Society for Reproductive Medicine (ASRM)), Эндокринным обществом, которое поддержали 12 других ведущих организаций в области женского здоровья, подчеркивается, что гормональной терапии принадлежит важная роль в лечении менопаузальных симптомов у женщин в переходном периоде и в ранней постменопаузе [9].

Несмотря на все возрастающую популяцию женщин («седое цунами»), перешагнувших порог менопаузы, использование МГТ для лечения климактерических симптомов в большинстве стран мира остается неоправданно низким, как и долговременная приверженность этой терапии. По мнению главных редакторов органа NAMS журнала Menopause N. Panau и A. Fenton, это объясняется многими причинами, которые можно объединить в следующие группы [10]:

(1) *Официальная позиция регуляторных органов США и Европы по этому вопросу фактически осталась неизменной:* использование минимальной эффективной дозы МГТ в течение максимально короткого периода времени для лечения менопаузальных симптомов и для профилактики остеопороза у женщин, которые по каким-то причинам не могут получать альтернативную терапию.

(2) *Недостаточная компетентность врачей.* Образование по вопросам менопаузы остается низким, несмотря на четкие и в целом благоприятные рекомендации менопаузальных сообществ [1, 7, 8] и других авторитетных медицинских организаций [9]. В результате пациентки часто слышат от своих врачей: «менопауза – естественное событие, а применение МГТ – небезопасно».

(3) *Несбалансированное освещение в СМИ безопасности и рисков МГТ.* Например, в публикациях о раке молочной железы СМИ продолжают уделять основное внимание гормональной терапии, полностью игнорируя другие важные моди-

фицируемые факторы риска, которые могут оказывать значительное воздействие на частоту развития этого заболевания.

(4) Все типы МГТ продолжают рассматриваться как сходные по профилю пользы/риска («*эффект класса препаратов*»), хотя с момента опубликования первоначальных результатов WHI в 2002 г. была четко показана значимость состава, дозы и пути введения гормонов.

В результате всех этих воздействий как со стороны недостаточно информированных врачей, так и СМИ, у женщин складывается искаженное видение рисков рака молочной железы по отношению к сердечно-сосудистым рискам [11]. В ходе только что состоявшегося 14-го Всемирного конгресса по менопаузе (1–4 мая 2014 г., Канкун, Мексика) Robert Reid (Канада) на пленарном заседании «Гормональная терапия и риск рака молочной железы» («*Hormonal therapy and breast cancer risk*», 2 мая 2014 г.) был затронут этот важный и пока не решенный вопрос. Беспокойство о повышении риска рака молочной железы является фактором номер один, удерживающим многих женщин от получения МГТ для лечения вазомоторных симптомов. По мнению R. Reid, по мере приближения женщин к менопаузе, они чаще акцентируют внимание на угрозе рака молочной железы, чем риске ССЗ. В то же время, несмотря на то что клинически ССЗ проявляются позднее, именно они являются главной причиной смертности женщин. Кроме того, в западных странах огромную активность развили общественные организации, занимающиеся благородной деятельностью – информированием женщин по вопросам рака молочной железы, что вкупе с вышеописанным повышенным вниманием СМИ провоцирует не всегда адекватный рост обеспокоенности многих женщин по поводу этого серьезного и, безусловно, заслуживающего внимания заболевания [11].

#### ■ ИСТОКИ ГОРМОНОФОБИИ: НЕГАТИВНАЯ РОЛЬ WHI

Безусловно, «пусковым механизмом» продолжающегося сопротивления медицинской общественности и самих женщин широкому использованию МГТ является опубликование первых результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI) в 2002 г., продемонстрировавших неблагоприятный профиль пользы/риска в основном комбинированного режима терапии (конъюгированные эвквинные эстрогены (КЭЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА) у женщин в постменопаузе достаточно широкого возрастного диапазона [13]. Средний возраст участниц в WHI составлял 63 года, в то время как средний возраст наступления менопаузы в США и в Европе близок к 51 году.

В цели исследования WHI не входила оценка пользы/риска МГТ, назначенной для лечения вазомоторных симптомов и повышения качества жизни у женщин в постменопаузе, а только возможность ее профилактического влияния в отношении возрастных хронических заболеваний [13]. Повышенное внимание СМИ к этим результатам WHI и последовавшее бурное обсуждение медицинской общественностью привели к росту обеспокоенности женщин по поводу возможного повышения рисков ССЗ и особенно рака молоч-

ной железы при использовании МГТ, а в итоге – к драматическому снижению ее использования во всем мире [14].

Все эти годы обсуждение результатов WHI велось в основном в следующей плоскости: можно ли результаты баланса пользы/риска МГТ, полученные у женщин в постменопаузе старшего возраста, применить к большинству пациенток более молодого возраста, принимающих гормональные препараты для лечения менопаузальных симптомов и имеющих относительно низкий базовый риск ССЗ? По сути, происходила интерпретация одних и тех же данных с учетом ключевых факторов для определения баланса пользы/риска МГТ – возраста, длительности постменопаузы, продолжительности терапии и типа используемого гормона.

**■ Женщины, которым МГТ назначена в пери- и ранней постменопаузе по поводу различных менопаузальных симптомов, могут получить множество дополнительных «бонусов», повышающих качество жизни, в т. ч. связанное со здоровьем, а также общее благополучие**

Последующий углубленный анализ результатов WHI показал, что МГТ характеризуется благоприятным профилем пользы/риска у более молодых женщин, которые начинают терапию в близкие к менопаузе сроки [15]. Эти результаты характеризовались сходным защитным воздействием терапии в отношении ИБС и снижения общей смертности, которые были продемонстрированы ранее в крупномасштабных наблюдательных исследованиях с участием относительно молодых женщин [16]. После WHI широкое распространение получила т. н. временная гипотеза, или гипотеза «окна терапевтических возможностей», согласно которой существует различное влияние МГТ на атеросклероз и связанные с ним клинические события в зависимости от возраста женщины и времени начала использования МГТ по отношению к моменту наступления менопаузы. Многие исследования, включая WHI и метаанализы РКИ, подтверждают наличие такого «терапевтического окна» для МГТ в отношении снижения ИБС и общей смертности у женщин в возрасте 50–59 лет и/или с продолжительностью постменопаузы менее 10 лет [17–19].

В этой популяции женщин увеличение числа случаев венозных тромбозов или ишемического инсульта было низким [20–22] и соответствовало критериям «редкого» события согласно терминологии целевой группы Совета международных организаций по медицинским наукам (CIOMS) при ВОЗ [23]. В WHI у женщин, ранее не получавших МГТ, при назначении комбинированного режима терапии (КЭЭ/МПА) в течение 5–6 лет число случаев рака молочной железы не увеличилось и даже снижалось при применении монотерапии КЭЭ [24]. Вообще в последние годы степень взаимосвязи между раком молочной железы и использованием МГТ у женщин в постменопаузе представляется спорной вследствие невозможности четко доказать причинную взаимосвязь с этой терапией

и исключить т. н. вмешивающиеся, т. е. оказывающие возможное модулирующее воздействие, другие факторы риска [25, 26]. Возможное повышение риска рака молочной железы, связанное с МГТ, является небольшим (менее чем 0,1% в год, что соответствует частоте < 1,0 на 1 тыс. женщин в течение одного года использования) и более низким, чем на фоне таких распространенных негативных факторов образа жизни, как низкая физическая активность, ожирение и потребление алкоголя [1].

Многие эксперты полагают, что пора, наконец, завершить «эпопею» WHI и осознать, что больше нечего ждать «открытий» от изучения базы данных этого исследования. Недавно некоторые исследователи WHI опубликовали краткий обзор его результатов, в котором определили их значимость для клинической практики [27]. Так как оценка потенциального воздействия МГТ на ИБС была главной целью исследования WHI, наиболее интересны высказывания авторов статьи по этому вопросу, как и о напугавшем многих женщин росте рака молочной железы: «Риски ИБС при использовании комбинированной терапии эстрогенами и прогестинами могут быть снижены при назначении ее женщинам в сроки, близкие к менопаузе, по сравнению с женщинами в поздней постменопаузе... В той части исследования, где женщины получали монотерапию эстрогенами, риск ИБС, общая смертность и показатель глобального индекса [суммированный баланс пользы/риска] имели тенденцию быть более благоприятными у женщин в возрасте 50–59 лет. У женщин в ранней постменопаузе терапия эстрогенами была связана с незначительным повышением риска инсульта и обладала нейтральным влиянием в отношении рака молочной железы. Там, где риски повышались, абсолютные добавочные показатели связанных с МГТ рисков были незначительными, особенно у женщин в ранней постменопаузе, вследствие низкого исходного риска». Таким образом, у женщин в ранней постменопаузе существенные риски, приписываемые МГТ, или отсутствуют вовсе, или являются минимальными, что свидетельствует в пользу использования ГТ для лечения крайне неприятных менопаузальных симптомов.

К сожалению, за прошедшие после опубликования результатов WHI 12 лет многие женщины, имевшие тяжелые менопаузальные симптомы, не получили лечение, которое было им показано, что поставило значительную популяцию женщин в крайне невыгодное положение и нанесло большой ущерб их здоровью и благополучию [28, 29]. Резкое снижение приема МГТ привело к росту остеопоротических переломов в США [28]. Кроме того, среди участниц WHI в возрасте 50–59 лет, не получавших МГТ, при последующем наблюдении отмечено повышение показателя смертности (13 случаев на 10 тыс. женщин-лет) по сравнению с женщинами, принимавшими монотерапию КЭЭ в течение 7 лет, при этом 12 случаев смерти из 13-ти было связано с ССЗ [29].

#### ■ ПОСТ- WHI ЭРА: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛЮЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОЛЬЗЫ/РИСКА МГТ

Вопросам эффективности и безопасности МГТ были посвящены многие пленарные заседания, симпозиумы и дис-

куссии экспертов в ходе 14-го Всемирного конгресса по менопаузе. «Временная» гипотеза подтвердила свою правомочность в трех ключевых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) – KEEPS, ELITE и DOPS, в которых терапию женщинам назначали в ранней постменопаузе и применяли более низкие дозы гормонов по сравнению с WHI, различные эстрогены/прогестины и пути их введения.

В KEEPS и ELITE авторы использовали наиболее информативные методы диагностики сердечно-сосудистых факторов риска, а именно изменение толщины интимы-медии (ТИМ) сонных артерий по данным УЗИ и показателя кальцификации коронарных артерий (coronary artery calcium (CAC)) с помощью КТ. Целью 4-летнего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования **Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)** (n = 727 здоровых женщин в возрасте 42–58 (средний возраст 52,7 года (2,6)), сроки постменопаузы ≤ 3 лет (в среднем 1,43 (0,7)) явилось изучение влияния КЭЭ, как и в WHI, но в дозе 0,45 мг/день, а не 0,625 мг/день, и трансдермального эстрадиола в дозе 50 мкг/день с добавлением микронизированного прогестерона в течение 12 дней [30]. В течение 48 мес. лечения с применением любого из вышеуказанных режимов гормональной терапии не было выявлено значимых воздействий на атерогенез по данным ТИМ сонной артерии по сравнению с плацебо и обнаружена статистически незначимая тенденция к снижению накопления кальция в коронарных артериях.

Ведущий исследователь **ELITE (Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol)** Howard N. Hodis (США) впервые представил вниманию делегатов 14-го Всемирного конгресса по менопаузе предварительные результаты этого исследования. Участницы ELITE (n = 643, продолжительность постменопаузы от 3,5 до 14,5 лет) были разделены на две группы (продолжительность постменопаузы < 6 лет или ≥ 10 лет), которые рандомизированно получали пероральный микронизированный 17β-эстрадиол в дозе 1 мг/день (после гистерэктомии) или 17β-эстрадиол в той же дозе + вагинальный гель с микронизированным прогестероном в течение каждых 12 дней ежемесячно (интактная матка) или плацебо. Среди женщин, начавших терапию в течение первых 6 лет постменопаузы, получено статистически значимое снижение субклинического атеросклероза коронарных артерий, в то время как при продолжительности постменопаузы ≥ 10 лет не было выявлено отличий по сравнению с влиянием плацебо.

Целью открытого РКИ **DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study)** [31] явилось изучение сердечно-сосудистых исходов у здоровых женщин (n = 1 006) в возрасте 45–58 лет (средний возраст 50 лет) в ранней постменопаузе (в среднем 7 мес.) с менопаузальными симптомами, которые в течение 10 лет получали стандартные дозы эстрадиола в комбинации с норэтистерона ацетатом или монотерапию эстрадиолом в случае гистерэктомии в анамнезе и наблюдались в целом в течение 16 лет. У женщин, получавших гормональную терапию, выявлено значимое снижение смертности и случаев госпитализации по поводу инфаркта миокарда и сердечной недостаточности.

Таким образом, результаты этих важных исследований подтверждают правомочность «временной» гипотезы эффективности и безопасности МГТ (монотерапии эстрогенами и комбинированного режима) в отношении ССЗ и согласуются с данными опубликованных ранее метаанализов, свидетельствующих о снижении риска ИБС и общей смертности у молодых женщин, своевременно начавших МГТ в пери- и ранней постменопаузе, в отличие от женщин более старшего возраста в поздней постменопаузе [17–19].

**■ Результаты исследований подтверждают правомочность «временной» гипотезы эффективности и безопасности МГТ (монотерапии эстрогенами и комбинированного режима) в отношении ССЗ и согласуются с данными опубликованных ранее метаанализов, свидетельствующих о снижении риска ИБС и общей смертности у молодых женщин, своевременно начавших МГТ в пери- и ранней постменопаузе, в отличие от женщин более старшего возраста в поздней постменопаузе**

Как и при оценке профиля риска, возраст начала терапии и/или продолжительность постменопаузы играют главную роль в получении максимальной пользы при назначении МГТ. После многих лет эстрогенного дефицита в органах и тканях происходят значительные возрастные изменения, в результате которых польза от МГТ существенно снижается, более того, можно нанести вред пациентке при наличии выраженного атеросклероза. Таким образом, основное благоприятное воздействие этой терапии заключается в профилактическом защитном влиянии на здоровую ткань, в т. ч. эндотелий сосудов. Таким образом, после исключения общеизвестных противопоказаний при решении вопроса о возможном использовании МГТ у конкретной пациентки врач в первую очередь должен учитывать наличие «окна терапевтических возможностей» для этой терапии. Однако даже при своевременном назначении МГТ имеются возможности для минимизации ее рисков, что также следует взять на вооружение.

**■ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ РИСКОВ МГТ**

Результаты многих исследований с хорошим дизайном показали, что другие режимы терапии, помимо тех, что применялись в WHI (КЭЭ/МПА), включающие новейшие прогестагены, более низкие дозы гормонов, а также парентеральные формы эстрогенов, могут быть столь же эффективными для лечения менопаузальных симптомов и при этом более безопасными [32–34].

**Правильный выбор прогестина в составе МГТ**

Отличие профиля рисков в WHI в группе женщин, получавших комбинированный препарат (КЭЭ/МПА) или моно-

терапию КЭЭ [13], а также установленные отличия фармакологических и клинических характеристик различных прогестинов [35] и повысили интерес исследователей к их роли в составе МГТ.

В настоящее время разработаны препараты, эффекты которых выходят за рамки традиционной МГТ, хотя они должны, как и другие средства, назначаться строго по показаниям. Многие современные прогестины, в т. ч. производные прогестерона, не противодействуют благоприятному влиянию эстрогенов на кардиометаболические параметры, но только дроспиренон (ДРСП) благодаря своему комплексному антиминералокортикоидному и антиандрогенному влиянию потенцирует и дополняет их, что приобретает особую значимость у женщин в постменопаузе. Крупномасштабное контролируемое проспективное исследование с активным наблюдением EURAS-HRT (*European Active Surveillance Study of Women*) было проведено в 7 европейских странах (> 30 тыс. участниц и > 100 тыс. женщин-лет наблюдения) с целью сравнения безопасности комбинации 1 мг E2/2 мг ДРСП с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ [36]. На фоне этой комбинации была обнаружена статистически значимо более низкая частота неблагоприятных артериальных событий (артериальной тромбоэмболии, острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта) по сравнению с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ, при этом не было выявлено никаких различий в показателях венозной тромбоэмболии [36]. Кроме того, количество женщин с предгипертензией/гипертензией, которым *не потребовалась* антигипертензивная терапия, было значимо выше на фоне комбинации E2/ДРСП по сравнению с другими изучаемыми препаратами [36]. Следует помнить, что предгипертензия в течение долгого времени может оставаться недиагностированной и представлять существенную опасность для здоровья женщин [37]. Показано, что лечение артериальной гипертензии у женщин в возрасте старше 55 лет связано со снижением фатальных и нефатальных цереброваскулярных событий на 38% [38]. В ходе 2-летнего наблюдения за здоровыми женщинами в постменопаузе на фоне комбинации E2 1 мг/ДРСП 2 мг отмечено не только статистически значимое снижение веса, но и соотношения центральной жировой массы/периферической жировой массы по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) по сравнению с исходными данными [39]. Получение такой информации в ходе консультирования может повысить приверженность гормональной терапии женщин, опасющихся повышения АД или прибавки веса на ее фоне.

**Преимущества минимальной эффективной дозы/ парентеральных форм**

*Низкодозированные и ультранизкодозированные* системные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов [40]. Даже авторы вышеупомянутого краткого отчета о результатах WHI признают, что назначение стандартной пероральной дозы КЭЭ и МПА не было оптимальным вариан-

том лечения женщин старшего возраста в постменопаузе. Авторы пишут в своей статье: «Более низкие дозы гормонов, трансдермальный эстрадиол и влагиалищные формы эстрогенов или внутриматочный прогестин могут помочь избежать некоторых отрицательных воздействий пероральной менопаузальной МГТ, назначаемой в стандартных дозах» [27].

В течение предыдущего десятилетия наблюдалось не только снижение назначения МГТ в целом, но и стандартных доз в пользу низкодозированных (1 мг эстрадиола) и ультранизкодозированных (0,5 мг эстрадиола) системных эстрогенов, а также повышение использования парентеральных, в т. ч. влагиалищных, форм гормонов [14].

С целью определения *минимальной эффективной дозы* комбинации E2/ДРСП для лечения умеренных/тяжелых менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах пациенток ( $n = 735$ , возраст  $\geq 40$  лет) с применением в течение 12 мес. двух доз активных компонентов (E2 0,5 мг/ДРСП 0,25 мг и E2 0,5 мг/ДРСП 0,5 мг) по сравнению с активным препаратом сравнения (E2 в дозе 0,3 мг) и плацебо [34]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании в течение 12 мес. изучалась долговременная безопасность в отношении эндометрия комбинации 0,5 мг E2/0,25 мг ДРСП по сравнению с комбинацией 1,0 мг E2/0,5 мг норэтистерона ацетата (НЭТА) у женщин в постменопаузе ( $n = 662$  в возрасте от 40 до 65 лет), имевших показания для назначения МГТ [41].

**■ Исследование EURAS-HRT с целью сравнения безопасности комбинации 1 мг E2/2 мг ДРСП с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ показало, что на фоне этой комбинации была обнаружена статистически значимо более низкая частота неблагоприятных артериальных событий, при этом не было выявлено никаких различий в показателях венозной тромбозмболии**

Хотя лечение урогенитальных нарушений, в т. ч. вульвовагинальной атрофии, не входит в число показаний для назначения комбинации 0,5 мг E2 / 0,25 мг ДРСП, препарат продемонстрировал значимое снижение этих крайне неприятных и достаточно распространенных проявлений у женщин в постменопаузе по данным шкалы Clinical Global Impressions scale, показавшим высокое удовлетворение пациенток результатами лечения, что сопровождалось значимым улучшением показателей вагинального pH и индекса созревания вагинального эпителия при цитологическом исследовании мазков [34].

Результаты вышеприведенных исследований позволили авторам сделать заключение о надежном купировании менопаузальных симптомов (приливы, урогенитальные симптомы и симптомы вульварной/вагинальной атрофии) и благоприятном профиле пользы/риска, в т. ч. о надежной защите эндометрия у женщин в постменопаузе [34, 41].

Препарат, включающий комбинацию 0,5 мг E2 / 0,25 мг ДРСП, появится на нашем рынке в 2015 г., что, безусловно, расширит возможности врача при выборе эффективного и безопасного режима МГТ. Такой препарат можно назначить спустя 1 год после наступления менопаузы, однако следует предупредить пациентку, что эффект развивается медленнее, примерно через три месяца от начала лечения, и может быть не столь выраженным, что важно в случае тяжелых приливов. Наличие профилактического эффекта в отношении атеросклероза и остеопоротических переломов для ультранизкодозированной терапии пока не доказано. Нельзя также забывать, что доза ДРСП 2 мг, в отличие от 0,25 мг, обладает гипотензивным влиянием. Поэтому наиболее обоснованным представляется назначение низкодозированной МГТ (1 мг E2) в ранней постменопаузе и затем переход на ультранизкодозированный режим (0,5 мг) при сохранении показаний для лечения. Если ультранизкодозированный режим терапии у женщины в ранней постменопаузе окажется неэффективным в течение 3–4 мес., следует назначить комбинацию 1 мг E2/2 мг ДРСП.

В последних рекомендациях IMS отмечается, что данные о безопасности низко- и ультранизкодозированных режимов эстроген-прогестагенных препаратов обнадеживают, т. к. при их применении отмечается меньшее число неблагоприятных событий, но необходимо дождаться результатов более крупных проспективных исследований [1].

*Путь введения* гормонов может иметь важное значение для снижения тромботических рисков МГТ [1, 42]. Эстрогены могут быть назначены в виде пластыря, геля, вагинального крема, свечей или колец, что минимизирует их протромботическое влияние на белки печени. Парентеральные формы МГТ рекомендуются женщинам с ССЗ (или подозрением на ССЗ), нарушением гемостаза или неблагоприятным акушерским анамнезом (преэклампсия, гестационный диабет или рождение ребенка с малым для своего гестационного возраста весом), ожирением, неконтролируемой артериальной гипертензией или сахарным диабетом [32, 33, 43].

#### Современные рекомендации по поводу продолжительности МГТ

В отличие от необходимости использования самой низкой эффективной дозы гормонов, жесткие ограничения продолжительности МГТ в последнее время не находят поддержки у большинства экспертов. В исследовании Penn Ovarian Aging Study cohort, продолжавшемся в течение 16 лет, примерно у трети женщин приливы наблюдались в течение  $\geq 10$  лет постменопаузы [44]. В другом исследовании авторы изучали группу женщин старшего возраста (средний возраст 67 лет, средняя продолжительность постменопаузы 19 лет), у 11,8% из них имели место клинически значимые приливы, которые не исчезли в течение 3 лет наблюдения [45]. Эти данные говорят о том, что у многих женщин кратковременное (3–5 лет) использование МГТ может быть недостаточным для адекватного контроля за менопаузальными симптомами.

В последних рекомендациях IMS говорится: «Нет никаких причин накладывать произвольные ограничения на продолжительность ЗГТ. Данные исследования WHI и других работ поддерживают безопасное использование гормональной терапии в течение, по крайней мере, 5 лет у здоровых женщин, начавших лечение до возраста 60 лет. Продолжение терапии дольше 5-летнего «безопасного окна» может быть приемлемым и должно быть отдано на усмотрение хорошо осведомленной женщины и ее лечащего врача в зависимости от специфических целей терапии после объективной оценки в процессе лечения индивидуального профиля пользы и риска» [1]. В документе для практических врачей ACOG не рекомендует рутинное прекращение лечения у всех женщин, «поскольку некоторые женщины в возрасте  $\geq 65$  лет продолжают нуждаться в системной гормональной терапии для лечения вазомоторных симптомов» [46]. С этим утверждением согласны эксперты Британского общества по менопаузе: «Не следует накладывать произвольные ограничения на продолжительность использования ЗГТ; если симптомы сохраняются, преимущества гормональной терапии обычно перевешивают риски» [47]. Даже авторы WHI в своей недавней статье по вопросу продолжительности терапии написали следующее: «Самые убедительные данные WHI касаются терапии продолжительностью менее 5 лет, что может использоваться для фиксирования внимания врачей к этой цифре. Для женщин с неприятными постоянными менопаузальными симптомами или при повышении риска остеопороза, некоторые руководящие органы поддерживают более длительное использование терапии эстрогенами из-за ее благоприятного профиля риска» [27]. Нет необходимости напоминать, что в случае более продолжительной МГТ особую важность приобретает индивидуализированная, тщательная ежегодная оценка пользы/риска МГТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через десять лет после первой публикации результатов исследования WHI атмосфера вокруг МГТ проясняется. По образному выражению некоторых экспертов, «маятник начал обратное движение» от максимально отрицательного отношения к МГТ, прежде всего в результате подтверждения важности возраста женщины на момент ее начала и хорошего профиля безопасности терапии у женщин моложе 60 лет [48]. Согласно последним рекомендациям IMS «МГТ – это не стандартный режим лечения, назначенный стандартной женщине. Польза и риски терапии значительно отличаются в зависимости от конкретных обстоятельств и проведенные за прошлое десятилетие исследования помогли понять, что риски могут быть минимизированы, а преимущества могут быть существенно увеличены с помощью выбора оптимального режима терапии, назначенного в оптимальное время» [1].

«Обязанностью клинициста является информирование женщин не только относительно рисков, но также и пользы МГТ, что поможет им принять правильное индивидуальное решение относительно дозы и пути использования гормонов, а также продолжительности использования терапии» [1].

В ходе пленарного заседания Alfred Mueck (Германия) в своем выступлении «Hormonal therapy and breast cancer risk» 2 мая 2014 г. в рамках 14-го Всемирного конгресса по менопаузе отметил, что за последние 3 года число членов Немецкого общества по менопаузе возросло в 7 раз (интерес к проблемам постменопаузы и МГТ возрождается!). Будем надеяться, что в ближайшие годы отношение российских гинекологов к МГТ также будет меняться в лучшую сторону на благо сохранения здоровья и качества жизни все расширяющейся популяции женщин в постменопаузе.



## ЛИТЕРАТУРА

1. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. on behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2013, 16: 316-337.
2. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric*, 2007, 10: 197-214.
3. Gass MLS, Bachman GA, Goldstein SR, et al. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2013, 20 (9): 888-902.
4. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 2008, 51: 1492-1498.
5. Herber-Gast G-C M, Mishra GD. Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes. *Menopause*, 2014, 21 (8): pp.000/000. DOI: 10.1097/gme.0000000000000171
6. Shoupe D. Individualizing Hormone Therapy to Minimize Risk. Accurate Assessment of Risks and Benefits. *Women's Health*, 2011, 7 (4): 475-485.
7. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (Suppl. 1): 1-66.
8. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2012, 19 (3): 257-271.
9. Stuenkel SA, Gass M LS, Manson JE, et al. A decade after the Women's Health Initiative—the experts do agree. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (8): 2617-2618.
10. Paney N, Fenton A. The «window of opportunity» - should we be taking it? *Climacteric*, 2014, 17: 211-212.
11. Hart PL. Women's perceptions about coronary heart disease: an integrative approach. *J Cardiovasc Nurs*, 2005, 20 (3): 170-6.
12. Reid RL. Hormone Therapy: Rigour and Responsibility in Knowledge Translation. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009, 31 (1): 13-15.
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288: 321-333.
14. Steinkellner AR, Denison SE, Eldridge SL, et al. A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative. *Menopause*, 2012, 19 (6): 616-621.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.