

Коррекция менопаузальных расстройств: новые возможности менопаузальной гормональной терапии

Л.Ю. Карахалис^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350000, Россия, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1

³ Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корп. 2

Резюме

Определение роли менопаузальной гормонотерапии в эпоху ковидной инфекции является актуальной задачей. В настоящее время обсуждаются причины наименьшей по сравнению с мужчинами частоты тяжелых исходов у женщин на фоне ковидной инфекции. Это наталкивает на мысль о том, что женский организм имеет защиту, обуславливающую такое преимущество. Были изучены данные научной литературы для выбора наиболее оптимального сочетания эстрогенов и прогестерона при использовании в качестве менопаузальной гормональной терапии в настоящих условиях. В процессе анализа литературных данных, посвященных изучению использования эстрогенов и прогестинов в качестве менопаузальной гормональной терапии, опубликованных за последние годы, мы использовали следующие источники: PubMed, E-library, Scopus. Исследованный нами массив материалов привел нас к выводу о предпочтительности выбора гестагенного компонента при назначении менопаузальной гормональной терапии. Гестаген должен иметь наименьшие риски в развитии тромбозов, а также нивелировать выраженные симптомы пери- и постменопаузы. Согласно данным изученных нами источников и собственному клиническому опыту авторов, препараты менопаузальной гормональной терапии, содержащие левоноргестрел, отличаются высоким профилем безопасности. Повышение грамотности врачей о критериях назначения менопаузальной гормональной терапии, в т. ч. препаратов, содержащих два компонента – эстроген и левоноргестрел в циклическом режиме, позволит использовать гормональную терапию у более широкого круга пациенток в перименопаузальном и постменопаузальном периодах.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, эстроген, левоноргестрел, перименопауза, постменопауза

Для цитирования: Карахалис Л.Ю. Коррекция менопаузальных расстройств: новые возможности менопаузальной гормональной терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(5):112–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-112-116>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Correction of menopausal disorders: new possibilities of menopausal hormone therapy

Liudmila Yu. Karakhalis^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

² Regional Center for Family Health and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia

³ Regional Clinical Hospital No. 2; 6, Bldg. 2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

Abstract

Determining the role of menopausal hormone therapy in the era of covid infection is an urgent task. The reasons for the lower rate of severe outcomes in women against the background of covid infection compared to men are currently being discussed. This is suggestive of the idea that the female body has the protection that accounts for this advantage. Scientific literature data were reviewed to select the best combination of estrogen and progesterone when used as menopausal hormone therapy in the present setting. During the analysis of the literature on the use of estrogens and progestins as menopausal hormone therapy published in recent years, we used the following sources: PubMed, E-library, Scopus. The body of material, which we studied, led us to a conclusion about the preference for the gestagen component when menopausal hormone therapy was prescribed. Gestagen should have the lowest risks in the development of thrombosis, as well as level the pronounced symptoms of peri- and postmenopause. According to the sources we studied and the authors' own clinical experience, levonorgestrel-containing menopausal hormone therapy preparations have a high safety profile. Improving physicians' literacy about the criteria for prescribing menopausal hormone therapy, including drugs containing two components, estrogen and levonorgestrel in a cyclic regimen, will allow the use of hormone therapy in a wider range of patients in the perimenopausal and postmenopausal periods.

Keywords: menopausal hormone therapy, estrogen, levonorgestrel, perimenopause, postmenopause

For citation: Karakhalis L.Yu. Correction of menopausal disorders: new possibilities of menopausal hormone therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):112–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-112-116>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжающаяся пандемия SARS-CoV-2 ставит перед медицинским сообществом много вопросов, одним из которых является необходимость использования гормональной терапии, как комбинированных оральных контрацептивов (КОК), так и менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Так, авторы рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), Британского общества по менопаузе (British Menopause Society (BMS)), Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists), а также Совета итальянского общества по контрацепции (Italian Society for Contraception) выступают за продолжение приема гормональных препаратов при определенных условиях. К этим условиям относится бессимптомное или легкое течение заболевания, при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 необходимо отменить и КОК, и МГТ до периода полного выздоровления и восстановления мобильности [1].

Последнее время часто обсуждается вопрос, связанный с наименьшей по сравнению с мужчинами частотой тяжелых исходов ковидной инфекции у женщин. Это наталкивает на научных работников, и практикующих врачей на мысль о том, что женский организм имеет защиту от COVID-19 [2, 3].

МГТ И COVID-19

Рассматривая работы, посвященные гормонотерапии на фоне ковидной инфекции, хотелось бы остановиться на работе F. Mauvais-Jarvis et al. 2020 г. [2]. Авторы исследования рассматривают высокое содержание стероидов 17β -эстрадиола (Е2) и прогестерона (Р4). Данные стероидные гормоны в эксперименте демонстрируют в высоких физиологических концентрациях свойства иммуномодулятора. Вспышка SARS-CoV-2 в 2020 г. в провинции Гуандун (Китай) показала, что из числа 1 755 госпитализированных в Гонконге пациентов, уровень летальности у женщин составил 13% против 22% у мужчин [4]. Это характерно и для настоящей инфекции: смертность от SARS-CoV-2 у женщин постоянно ниже, чем у мужчин [5–10]. В Ухане 42% пациентов с диагностированной инфекцией были женщинами, в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) женщины составляли 32% [6]. В Ломбардии 18% всех госпитализаций приходилось на долю женщин [11], в Нью-Йорке – 33% [9]. Пожилой возраст хотя и связан с более высокими рисками смерти у обоих полов, все-таки позволял сохранять очевидные преимущества в защите от инфекции у женщин [12]. Сегодня поднимается вопрос об изучении потенциальной пользы гормональной терапии (отдельно или в сочетании с противовирусными препаратами) в качестве иммуномодулятора вне зарегистрированных показаний.

Использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) – это часть стратегии по сохранению физического и ментального здоровья женщин зрелого возраста. В российских клинических рекомендациях, которые ассо-

циированы с рекомендациями Международного общества по менопаузе, выделены показания для назначения МГТ [13–15]:

- вазомоторные симптомы умеренной и тяжелой степени, существенно снижающие качество жизни;
- симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома, сексуальная дисфункция;
- профилактика постменопаузального остеопороза;
- преждевременная недостаточность яичников и ранняя менопауза;
- двусторонняя овариэктомия.

Большинство симптомов перименопаузы и менопаузы связаны с дефицитом эстрогенов и требуют назначения минимальной эффективной дозы, которая способна не только купировать климактерические симптомы, но и уменьшить или отсрочить развитие тех отдаленных последствий, которые может вызвать дефицит эстрогенов. Так как цель МГТ в перименопаузе и менопаузе – частично восполнить дефицит эстрогенов, то и доза подбирается в зависимости от тяжести клинических проявлений и возраста пациентки, а также фазы репродуктивного старения, согласно STRAW+10. Используются препараты, содержащие стандартные (2 мг), низкие (1 мг) и ультранизкие (0,5 мг) дозы эстрогенов, представленные или эстрадиолом, или, в случае выбора терапии для пациенток с интактной маткой, комбинацией эстрадиола валерата с прогестагенами. В качестве прогестагенного компонента используется прогестерон в дозе 200–400 мг в сутки, дидрогестерон 10–20 мг в сутки, левоноргестрел в форме внутриматочной терапевтической системы, а также фиксированные сочетания прогестагенов и эстрогенов. Прогестерон и его производные назначаются на срок не менее 10–14 дней.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА КОК

В связи с представленным разнообразием прогестагенов перед практикующим врачом встает вопрос выбора препарата в комбинации с эстрогеном. И здесь важным фактором становятся предъявляемые пациенткой жалобы: одна из наиболее часто встречающихся – снижение качества жизни в связи с наличием астенодепрессивного синдрома, что обеспечивает наш выбор в пользу левоноргестрела (ЛНГ) [16–18]. Механизм действия ЛНГ отличается в зависимости от дозы и метода доставки в организм (оральный, трансдермальный или внутриматочный). Биодоступность оральной формы ЛНГ составляет примерно 90–100%, поскольку он подвержен метаболизму первого прохождения [19].

Ожидаемый терапевтический ответ и нивелирование климактерических симптомов обеспечивает персонализацию терапии в зависимости от возраста появления симптоматики климактерических расстройств, жалоб пациентки, ее индивидуальных предпочтений [15, 20, 21].

Важным для выбора препарата, его дозы является понимание, в каком периоде репродуктивного старения, согласно STRAW+10, находится пациентка [22, 23]. Как известно, в периоде перименопаузы выделяют три этапа: ранний

менопаузальный переход, поздний менопаузальный переход и раннюю постменопаузу. После периода перименопаузы наступает постменопауза, которая также имеет свои характеристики и делится на раннюю и позднюю [22].

Необходимо учитывать, что все изменения, которые происходят в перименопаузе и в постменопаузе, связаны с эндокринными расстройствами. Однако выраженность и характер этих расстройств, характеризующих этапы репродуктивного старения, у каждой пациентки индивидуальны. Кроме того, индивидуален возраст первых проявлений и продолжительность этого периода. Известно, что имеется доказанная корреляция между вазомоторными проявлениями и толщиной интимы-медиа сонной артерии [24]. Эта взаимосвязь не зависит ни от возраста, ни от длительности менопаузы, ни от соотношения окружности талии и бедер, ни от уровня липидов. Женщины с вазомоторными симптомами могут иметь неблагоприятный профиль сердечно-сосудистых рисков по сравнению с женщинами без вазомоторных жалоб [25]. В связи с этим применяемые в препаратах МГТ стероидные гормоны должны обладать минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему и гемостаз.

В период менопаузального перехода (перименопаузы) при интактной матке используют эстроген-гестагенные препараты в циклическом режиме [13, 15] с высокой степенью убедительности и достоверности (A1). Использование в перименопаузе МГТ направлено на частичное восполнение возникшего гормонального дефицита для поддержания качества жизни. Согласно Клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2021 г., в перименопаузе используют или стандартные дозы (2 мг) или низкие (1 мг) дозы эстрогенного компонента в форме эстрадиола или эстрадиола валерата. Выбор гестагенного компонента определен его свойствами и способностью профилировать возможные осложнения. Важным является профилактика сосудистых и гемостазиологических нарушений.

Прогестаген левоноргестрел обладает 100%-ной биодоступностью и высокой гестагенной активностью, положительно влияя на метаболическое состояние пациентки [17, 26]. В рамках XIV конгресса 2-й Глобальной конференции Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью 2016 г. обсуждались риски возникновения венозных тромбозов, ассоциированных с применением различных гестагенов в сочетании с одним и тем же эстрогеновым компонентом в препаратах КОК [27]. Участниками были пациентки 15–49 лет с венозной тромбоэмболией (ВТЭ), впервые диагностированной в период 2001–2013 гг. Авторы исследования изучали отношение шансов возникновения ВТЭ и использования КОК в предыдущем году с поправкой на вредные привычки и болезни. Число дополнительных случаев ВТЭ было самым низким у пациенток, принимавших комбинацию ЛНГ и норгестимата, по сравнению с числом случаев у пациенток, принимавших дезогестрел и ципротерон [28], что также было показано в исследованиях [29–31]. Проведенные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали, что добавление ЛНГ к монотерапии эстрогенами в постме-

нопаузе достоверно улучшает липидный профиль, не оказывая значимого воздействия на активность фибринолиза и параметры коагулограммы [26]. Оральный прогестин ЛНГ не демонстрирует повышение риска венозного тромбоза [31].

Одним из важных фармакокинетических параметров является биодоступность, которая, как уже говорилось, у ЛНГ составляет 100% [17, 26]. Это позволяет поддерживать стабильные концентрации ЛНГ в крови, не требуя создания «запаса дозы». В соответствии с рекомендациями ведущих мировых обществ по менопаузе [32, 33], до 50 лет и при тяжелом течении климактерического синдрома рекомендуется использовать препараты, содержащие 2 мг эстрадиола. К таким препаратам относится ДляЖенс климо - таблетки, содержащие 2 мг эстрадиола и 150 мкг ЛНГ (9 и 12 таблеток). Описанная выше метаболическая нейтральность ЛНГ особо привлекает практикующих врачей. Важным является возможность в перименопаузальном периоде подобрать такой препарат МГТ, который минимизирует риски тромбоэмболических осложнений. Комбинация эстрогена с ЛНГ отвечает этим требованиям, обеспечивая индивидуальный подход к каждой пациентке при назначении менопаузальной гормональной терапии.

ЛНГ не оказывает негативного влияния на липиды крови (отсутствует печеночный эффект) [34], т. к. ЛНГ используется совместно с эстрогеном в течение только 12 дней из 28-дневного цикла. Такой интервал не провоцирует прибавку массы тела [19–34].

Обладая остаточной андрогенностью, ЛНГ способствует купированию астенодепрессивного синдрома [17, 29, 35], облегчает состояние при сниженной работоспособности и нормализует когнитивные способности [16, 36–39]. Воздействие на когнитивную функцию было продемонстрировано на цереброкортикальной культуре нейронов 17-дневных эмбрионов крыс. ЛНГ приводит к повышению экспрессии рецепторов эстрогенов и усиливает нейротропный эффект, увеличивая выживаемость нейронов [40]. Именно сочетание эстрогенного и гестагенного компонентов способствует улучшению когнитивных функций [40, 41]. Поэтому препарат с ЛНГ в составе является препаратом выбора при астенодепрессивном синдроме у пациенток в перименопаузе [17, 18, 29, 41], благодаря в т. ч. положительному влиянию на выживаемость нейронов [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты менопаузальной гормональной терапии, содержащие ЛНГ, отличаются высоким профилем безопасности. Повышение грамотности врачей о препаратах менопаузальной гормональной терапии, в т. ч. содержащих два компонента – эстроген и левоноргестрел в циклическом режиме, позволит использовать МГТ у более широкого круга пациенток в перименопаузальном и постменопаузальном периодах.



Поступила / Received 28.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2022
Принята в печать / Accepted 18.03.2022

Список литературы / References

- Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: should hormone therapy be discontinued? *Maturitas*. 2020;138:76–77. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.022>.
- Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa127. <https://doi.org/10.1210/endo.cr/bqaa127>.
- Якушевская О.В., Юренева С.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;(1):78–83. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-v-usloviyakh-pandemii-koronavirusnoy-infektsii-covid-19>. Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopausal Hormonal Therapy During COVID-19 Pandemic. *Doktor.Ru*. 2021;(1):78–83. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-v-usloviyakh-pandemii-koronavirusnoy-infektsii-covid-19>.
- Karlberg J., Chong D.S., Lai W.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol*. 2004;159(3):229–231. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh056>.
- Mauvais-Jarvis F., Merz N.B., Barnes P.J., Brinton R.D., Carrero J.J., DeMeo D.L. et al. Sex and gender: modifiers of health, disease and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565–582. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0).
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
- Coronavirus Disease-19: the first 7755 cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect*. 2020;11(2):85–90. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.2.05>.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- Klein S.L., Dhakal S., Ursin R.L., Deshpande S., Sandberg K., Mauvais-Jarvis F. Biological sex impacts COVID-19 outcomes. *PLoS Pathog*. 2020;16(6):e1008570. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008570>.
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L., Tannenbaum C., Klein S.L. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Ермакова Е.И. и др. Менопауза и климатическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. 85 с. Режим доступа: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>. Adamian L.V., Andreeva E.N., Artimuk N.V., Ashrafyan L.A., Balan V.E., Ermakova E.I. et al. *Menopause and menopausal condition in women: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 85 p. (In Russ.) Available at: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
- de Villiers T.J., Pines A., Panay N., Gambacciani M., Archer D.F., Babiak R.J. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16(3):316–337. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.795683>.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- Davis S.R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women – the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):980–992. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00284-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00284-3).
- Lello S., Cavani A. Ethinylestradiol 20 mcg plus Levonorgestrel 100 mcg: clinical pharmacology. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:102184. <https://doi.org/10.1155/2014/102184>.
- Lowenstein L., Shechter A., Porst H., Tripodi F., Reisman Y. Physicians' attitudes towards androgen replacement therapy for male and female sexual dysfunction. *Int J Impot Res*. 2016;28(2):57–60. <https://doi.org/10.1038/ijir.2016.2>.
- Krishnan S., Kiley J. The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 µg/levonorgestrel 100 µg + ethinyl estradiol 10 µg. *Int J Womens Health*. 2010;2:235–239. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s6437>.
- Roehm E. A reappraisal of Women's Health Initiative Estrogen-Alone Trial: long-term outcomes in women 50–59 years of age. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:713295. <https://doi.org/10.1155/2015/713295>.
- Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Баранов И.И., Белая Д.Е., Бобров С.А., Воронцова С.О. и др. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. *Акушерство и гинекология*. 2021;(3):210–221. Режим доступа: https://gynendo.ru/wp-content/uploads/2021/09/Konsensus_Algoritmy_menedjmenta_menopauzy.pdf?ysclid=L10rjhenrs. Ashrafyan L.A., Balan V.E., Baranov I.I., Belaya D.E., Bobrov S.A., Vorontsova S.O. Algorithms for menopausal hormone therapy during the period of perian and postmenopause. Joint position statement of RSOГ RAM, AGE, RAOP experts. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(3):210–221. (In Russ.) Available at: https://gynendo.ru/wp-content/uploads/2021/09/Konsensus_Algoritmy_menedjmenta_menopauzy.pdf?ysclid=L10rjhenrs.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–1168. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>.
- Soules M.R., Sherman S., Parrott E., Rebar R., Santoro N., Utian W., Woods N. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Genet Based Med*. 2001;10(9):843–848. <https://doi.org/10.1089/152460901753285732>.
- Lambrinoudaki I., Augoulea A., Armeni E., Rizo D., Alexandrou A., Creatsa M. et al. Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women. *Climacteric*. 2012;15(4):350–357. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.618564>.
- Franco O.H., Muka T., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R., Kavousi M. Vasomotor Symptoms in Women and Cardiovascular Risk Markers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Maturitas*. 2015;81(3):353–361. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.016>.
- Terauchi M., Honjo H., Mizunuma H., Aso T. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(6):1647–1656. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2222-9>.
- Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015;350:h2135. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2135>.
- Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257–2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840>.
- Sidney S., Cheetham T.C., Connell F.A., Ouellet-Hellstrom R., Graham D.J., Davis D. et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2012;87(1):93–100. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.09.015>.
- Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund C.W., Skjeldstad F.E., Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 2011;343:d6423. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6423>.
- Connell N.T., Connors J.M. Venous thromboembolism in hormonal milieu. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(5):327–332. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000599>.
- Birkhäuser M.H., Panay N., Archer D.F., Barlow D., Gambacciani M., Goldstein S. et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric*. 2008;11(2):108–123. <https://doi.org/10.1080/13697130801983921>.
- Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(1):25–54. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c617e6>.
- ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1453–1472. <https://doi.org/10.1097/00006250-200606000-00055>.
- Burdová K., Kancheva R., Hill M. Results of a long-term study in hormone replacement therapy with Klimonorm®. *Drugs of Today*. 2001;37(Suppl. C): 23–29. Available at: https://www.researchgate.net/publication/286332146_Results_of_a_long-term_study_in_hormone_replacement_therapy_with_KlimonormR.
- Zimmermann T., Wisser K.-H., Dietrich H., Domhardt R. Postmarketing surveillance studies of Klimonorm® in Central and Eastern Europe. *Drugs*

- of Today. 2001;37(Suppl. C):19–22. Available at: https://www.researchgate.net/publication/287165620_Postmarketing_surveillance_studies_of_KlimonormR_in_Central_and_Eastern_Europe.
37. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Schulz K.F., Helmerhorst F.M. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;8(4):CD003987. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003987>.
 38. Fonseca H.P., Scapinelli A., Aoki T., Aldrighi J.M. Androgen deficiency in women. *Rev Assoc Med Bras*. (1992). 2010;56(5):579–582. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000500021>.
 39. Jayaraman A., Pike C.J. Differential effects of synthetic progestagens on neuron survival and estrogen neuroprotection in cultured neurons. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;84(1–2):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.01.003>.
 40. Newhouse P., Albert K. Estrogen, stress, and depression: a neurocognitive model. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):727–729. <https://doi.org/10.1001/jama-psychiatry.2015.0487>.
 41. Rubinow D.R., Johnson S.L., Schmidt P.J., Girdler S., Gaynes B. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety*. 2015;32(8):539–549. <https://doi.org/10.1002/da.22391>.

Информация об авторе:

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач – акушер-гинеколог, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1; врач – акушер-гинеколог, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корп. 2; lomela@mail.ru

Information about the author:

Liudmila Yu. Karakhalis, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Regional Center for Family Health and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Regional Clinical Hospital No. 2; 6, Bldg. 2, Krasnykh partizan St., Krasnodar, 350012, Russia; lomela@mail.ru