

Левоноргестрел в составе менопаузальной гормональной терапии: эффекты и клинические возможности

О.В. Якушевская, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

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

Резюме

Женский гипогонадизм как результат естественного или индуцированного выключения функции яичников представляет собой многогранную проблему. Широкая палитра его клинических проявлений мотивирует женщин обращаться к врачам различных специальностей и решать проблемы здоровья, не акцентируя внимание на основной причине происходящего. Кроме того, финансово-экономическая составляющая проблемы вследствие нарушения качества жизни женщин и резкого снижения их трудоспособности требует включения максимально эффективного метода лечения. На основании критической оценки имеющихся доказательств менопаузальная гормональная терапия (МГТ) наиболее оправданна и эффективна для женщин с климактерическими расстройствами. МГТ направлена на коррекцию вазомоторных симптомов (включая ночную потливость и приливы жара), психоэмоциональных нарушений, сексуальной дисфункции, урогенитальных расстройств и профилактику возраст-ассоциированной патологии. В настоящее время в арсенале врачей имеется целый ряд схем МГТ и комбинаций ее компонентов, позволяющих осуществлять персонализированный подход с учетом жалоб, сопутствующих заболеваний, предпочтений женщины. Спектр биологических эффектов и рисков зависит от дозы гормонального препарата, продолжительности применения, путей введения, времени начала МГТ. Первый компонент МГТ относительно постоянен и содержит биоидентичные эстрогены. Второй компонент представлен гетерогенной группой гестагенов по своему вектору влияния, фармакодинамическому и фармакокинетическому профилю. Статья посвящена циклической двухфазной МГТ с использованием комбинации 17 β -эстрадиола (2 мг) и левоноргестрела (0,15 мг) (ДляЖенс климо, «Фармасинтез-Тюмень», Россия). Будет представлен клинический портрет пациенток, репрезентативно представляющих популяцию типичных пользователей данной комбинации. Опыт применения препарата будет изложен в виде обзора и собственных клинических случаев из повседневной врачебной практики.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, климактерический синдром, 17 β -эстрадиол, левоноргестрел, аномальное маточное кровотечение, преждевременная недостаточность яичников

Для цитирования: Якушевская ОВ. Левоноргестрел в составе менопаузальной гормональной терапии: эффекты и клинические возможности. *Медицинский совет.* 2024;18(4):141–146. <https://doi.org/10.21518/ms2024-080>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Levonorgestrel as part of menopausal hormone therapy: effects and clinical possibilities

Oksana V. Yakushevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Female hypogonadism, as a result of natural or induced shutdown of ovarian function, is a multifaceted problem. A variety of clinical manifestations motivates women to consult doctors of various specialties and solve health problems without focusing on the underlying cause. The financial and economic component of the problem due to a violation of the quality of life of women and a sharp decrease in their ability to work requires the inclusion of the most effective method of treatment. There are a number of MHT regimens and combinations that allow differentiated selection of the drug, taking into account the woman's health status and her concomitant diseases. The range of biological effects and risks depends on the type and dose of the hormonal drug, duration of use, route of administration, and time of initiation of MHT. As a component of MHT, bioidentical estrogens and gestagens are used, different in their vector of influence, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile. The article is devoted to cyclic biphasic MHT using a combination of 17 β -estradiol (2 mg) and levonorgestrel (0.15 mg). The experience of using the drug will be presented in the form of a review and our own clinical cases from everyday medical practice.

Keywords: menopausal hormonal therapy, menopausal syndrome, 17 β -estradiol, levonorgestrel, abnormal uterine bleeding, premature ovarian failure

For citation: Yakushevskaya OV. Levonorgestrel as part of menopausal hormone therapy: effects and clinical possibilities. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(4):141–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-080>.

Conflict of interest: the author declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сущность физиологических особенностей женского организма в различные возрастные периоды определяется в основном функциональным статусом яичников [1, 2]. В исследованиях было показано, что угасание функции яичников начинается задолго до первых изменений менструального цикла (примерно после 35 лет) и постепенно прогрессирует. Диапазон влияния женских половых гормонов не укладывается только лишь в рамки инволютивных изменений органов репродуктивной системы. Поэтому гипозстрогенная относительная/абсолютная становится благоприятным фоном для развития климактерических расстройств и возраст-ассоциированной патологии (остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, деменция). В связи с чем своевременное выявление признаков дефицита эстрогенов лежит в основе эффективной профилактики его необратимых последствий [3].

МГТ признана наиболее оправданным методом коррекции климактерических расстройств. Основным условием, обеспечивающим оптимальную эффективность и благоприятный профиль безопасности, является своевременность ее назначения в период «окна терапевтических возможностей», которое приходится на возраст женщины 45–59 лет и/или продолжительность менопаузы не более десяти лет [1].

Достаточно недавно учеными был выявлен феномен эу-эстрогенемии. Считается, что вследствие длительного дефицита эстрогенов снижается уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов (ER), их плотность и функциональная активность. ER оптимально рефлексируют на собственный лиганд в условиях кратковременного дефицита. Соответственно, в условиях длительной гипозстрогенемии реэстрогенизация экзогенными эстрогенами может оказаться неэффективной [4]. Своевременно назначенная МГТ эффективно поддерживает уровень функциональной плотности и чувствительности ER, что позволяет достичь протективного эффекта применительно к возраст-ассоциированным заболеваниям [5].

СХЕМЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

К настоящему времени с целью индивидуализации МГТ разработано множество схем и комбинаций гормональных компонентов. Эстрогенный компонент МГТ относительно постоянен и представлен биоидентичными эстрогенами (17 β -эстрадиол и эстрадиола валерат), максимально приближенными по своей химической структуре эндогенному эстрадиолу. Гестагенный (прогестагенный) компонент более вариателен и определяет выраженность и специфичность влияния гормонального препарата. В настоящее время разработано 4 поколения гестагенов, к которым можно отнести более 20 разновидностей. Их дифференцированный фармакодинамический и фармакокинетический профиль не позволяет сформировать отдельные специфические классы. Секреторная трансформация эндометрия – единственное характерное для всех

гестагенов свойство [6]. Полный спектр биологической активности прогестинов демонстрирует значительные различия. Способность любого прогестина связываться с рецептором прогестерона и с другими внутриклеточными стероидными рецепторами варьирует, и это определяет его биологический эффект [7].

Левоноргестрел (ЛНГ) представляет собой синтетический прогестаген второго поколения, который является активным компонентом рацемической смеси норгестрела (производное 19-норстероидов). Изначально ЛНГ входил только в состав препаратов для пероральной экстренной и комбинированной контрацепции. Далее границы использования были расширены до подкожных имплантов и внутриматочных спиралей, высвобождающих ЛНГ. В настоящее время в сочетании с эстрадиолом ЛНГ также используется в качестве парентеральной (в виде трансдермальных пластырей) и пероральной двухфазной циклической МГТ. Суммарно ЛНГ применяется во всем мире в сфере женского здоровья более 40 лет, с опытом в миллионы пациенто-лет [8–10]. Исследования по изучению фармакокинетики подтвердили низкую биохимическую селективность ЛНГ, в связи с чем он не подвергается значительному пресистемному метаболизму, а его биодоступность достигает 85–100% [11–13].

Как и все гестагены, ЛНГ обладает рядом специфических эффектов. Он является агонистом рецептора прогестерона (PR). Причем его аффинитет к PR превосходит таковой у прогестерона и дидрогестерона [7]. Исследования по оценке эффективности прогестинов с использованием эстроген-праймированной биохимии и морфологических особенностей эндометрия в постменопаузе подтвердили способность ЛНГ эффективно предотвращать пролиферативное воздействие эстрогенов на эндометрий. Антипролиферативный эффект обусловлен снижением синтеза ДНК, митотической активности, экспрессии ER, стимуляцией экспрессии белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 и активацией 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы [14, 15]. В связи с этим гормональные препараты с ЛНГ можно считать оптимальными для ситуации особой необходимости эффективной гестагенной поддержки.

Недостаточность лютеиновой фазы и ановуляция, сопровождающие угасание функции яичников, являются основной причиной развития аномальных маточных кровотечений (АМК) дисфункционального происхождения. В период перименопаузального перехода каждая вторая женщина отмечает хотя бы один эпизод такого кровотечения [16]. В открытом проспективном неконтролируемом исследовании с участием 53 женщин с вазомоторными симптомами и АМК в период менопаузального перехода проводился анализ эффекта МГТ (2 мг эстрадиола валерата и 0,15 мг ЛНГ) на состояние эндометрия. Исходно у 34 (64,2%) пациенток были верифицированы гиперпластические изменения эндометрия (гиперплазия без атипии, полипы). Через 6 мес. наблюдения отмечалась положительная динамика морфологических показателей эндометрия. Патология эндометрия диагностирована только у 3 (5,7%) пациенток ($p < 0,01$). Комбинация эстрадиола валерата и ЛНГ эффективно купировала

климактерические симптомы, хорошо контролировала менструальный цикл и состояние эндометрия [17].

Дефицит эстрогенов является благоприятным фоном для развития когнитивно-мнестических нарушений, расстройств эмоциональной сферы, сексуальной дисфункции. Прогестерон и эстрогены оказывают интерактивное влияние на головной мозг, однако взаимодействие между синтетическими прогестинами и 17 β -эстрадиолом (Е2) в нейронах изучено недостаточно. Степень выраженности протективного эффекта эстрогенов обусловлена прогестагенным компонентом [18] и снижается пропорционально продолжительности дефицита эстрогенов [19]. В исследовании С. J. Pike на культуре эмбрионов крыс было проанализировано влияние семи клинически значимых прогестагенов на экспрессию мРНК ER, Е2-индуцированную нейропротекцию и экспрессию мРНК нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ, нейротрофин). Было обнаружено, что медроксипрогестерона ацетат снижал экспрессию как ER α , так и ER β , блокировал Е2-опосредованную нейропротекцию и экспрессию НФГМ. И наоборот, ЛНГ увеличивал экспрессию ER α и/или ER β , оказывал нейропротекторное действие и не подавлял Е2-опосредованное увеличение выживаемости нейронов и экспрессии НФГМ, тем самым снижая интенсивность апоптоза и увеличивая выживаемость нейронов. Другие протестированные прогестагены имели менее специфическое влияние на измеренные конечные точки [20].

ЛНГ является слабым агонистом андрогенного рецептора (AR). Однако в сочетании с эстрогенами оказывает незначительное андрогенное действие и фактически может использоваться в ситуации андрогензависимых состояний [21]. Эмоциональная лабильность, снижение когнитивной функции, повышенная утомляемость вследствие мышечного гипотонуса нередко становятся причиной снижения либидо и минеральной плотности костной ткани [22]. За счет проандрогенной активности ЛНГ относят к прогестагенам выбора для пациенток с выраженным астено-депрессивным синдромом, сексуальной дисфункцией и остеопорозом в период климактерия [6, 23].

При назначении МГТ всегда встает вопрос профили безопасности препарата. Все гестагены дифференцированно влияют на систему гемостаза [24]. В двух совмещенных исследованиях «случай – контроль» (5 062 и 5 500 случаев венозной тромбоэмболии, ВТЭ) проводилась оценка связи различных прогестагенов в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с риском ВТЭ. Соответствующие риски, связанные с текущим приемом дезогестрела (OR-4,28, ДИ 95%, 3,66–5,01), гестодена (OR-3,64, ДИ 95%, 3,00–4,43), дроспиренона (OR-4,12, ДИ 95%, 3,43–4,96) и ципротерона (OR-4,27, ДИ 95%, 3,57–5,11), были значительно выше, чем при использовании КОК с прогестагенами второго поколения: ЛНГ (OR-2,38, ДИ 95%, 2,18–2,59) и норэтистероном (OR-2,56, ДИ 95%, 2,15–3,06). Число дополнительных случаев ВТЭ в год на 10 000 пролеченных женщин было наименьшим при приеме ЛНГ (OR-6, 95% ДИ, 5–7) [25].

ЛНГ корригирует эстроген-индуцированные клинически значимые изменения соотношений факторов

свертывания крови и снижает резистентность к активированному протеину С, не препятствуя защитным эффектам эстрогенов на сосудистую стенку [6, 7]. По результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований МГТ с ЛНГ у женщин в постменопаузе статистически значимо сопровождалась улучшением липидного профиля и не оказывала значительного влияния на параметры коагулограммы и активность фибринолиза [23, 26].

Промышленное предприятие ООО «Фармасинтез-Тюмень» разработало воспроизведенный гормональный препарат ДляЖенс[®] климо (Dylens climo) (ЛНГ 0,15 мг + эстрадиол 2 мг). Оригинальный препарат Климонорм («Йенафарм ГмХ и Ко.КГ», Германия) широко применяется на территории Российской Федерации с 1993 г. с целью проведения МГТ у женщин с интактной маткой и профилактики постменопаузального остеопороза у женщин высокого риска. Основные показания для назначения ДляЖенс[®] климо: заместительная гормональная терапия при симптомах дефицита эстрогенов у женщин с интактной (сохраненной) маткой в постменопаузе (не ранее чем через 6 мес. после последней менструации в случае естественной менопаузы или сразу же после менопаузы в результате хирургического вмешательства, например, после двусторонней овариэктомии или лучевой терапии); профилактика остеопороза в постменопаузе у женщин с высоким риском переломов или непереносимости или наличие противопоказаний к применению других лекарственных средств для профилактики остеопороза¹ [27].

Исследование биоэквивалентности лекарственного препарата ДляЖенс[®] климо было проведено в Российской Федерации в испытательной лаборатории ООО «СИВИЛаб» (Иркутск). Задачи исследований биоэквивалентности включали оценку фармакокинетических параметров, биодоступности, биоэквивалентности, безопасности и переносимости исследуемых и референтных препаратов у здоровых добровольцев женского пола при однократном приеме их натощак. На основании полученных данных можно сделать вывод, что исследуемый препарат характеризуется высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых исследуемого и референтного препаратов имеют совпадающие формы. Препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности [28].

Далее будут представлены клинические случаи наблюдения за пациентками с климактерическим синдромом (в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова МЗ РФ, отделении гинекологической эндокринологии), которым был назначен ДляЖенс[®] климо.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка С. 35 лет, наблюдается в центре в течение нескольких лет. Обратилась на прием с жалобами на нарушение менструального цикла в течение последних 1,5 лет по типу олигоменореи (менструальный цикл 42–96 дней),

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Климонорм[®] для медицинского применения. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d9a2a401-ace7-4984-bd18-2618510b961a.

снижение жизненного тонуса и либидо, потерю интереса к жизни, изредка ощущение сухости слизистой влагалища, усиленное выпадение волос.

Из анамнеза: хронический аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз. Витилиго. Множественный артроз суставов. Миопатия легкой степени.

Менструации с 14 лет, установились через 1 год, менструальный цикл 30–36 дней, по 7 дней, безболезненные. Беременностей 3 (роды – 1, неразвивающиеся беременности – 2). Наследственность: неотягощена, у матери менопауза в 52 года.

При обследовании в женской консультации по месту жительства:

- цитологический мазок с влагалищной части и цервикального канала шейки матки – без атипии;
- УЗИ молочных желез на 5–10-й день менструального цикла: Bi-rads 2 и 2;
- гормоны крови: ФСГ 29,5 мЕД/л (повышен); ЛГ 16,8 мЕД/л (повышен); E2 73 пм/л (нижняя граница нормы); тестостерон 0,6 нмоль/л (нижняя граница нормы); ингибин Б 10,6 пг/мл (снижен); АМГ 0,3 нг/мл (снижен); ТТГ 2,2 мЕД/л; АТ-ТРО 56 МЕ/мл (повышен); ПРЛ 168 мЕД/л;
- гормоны крови через 4 нед.: ФСГ 31,2 мЕД/л (повышен); ЛГ 15,8 мЕД/л (повышен); E2 80 пм/л (нижняя граница нормы); АМГ 0,22 нг/мл (снижен);
- УЗИ органов малого таза на 6-й день менструального цикла: М-ЭХО 4 мм, правый яичник V-1,81 см³, 2 антральных фолликула в срезе до 3 мм. Левый яичник V-2,4 см³, 3 антральных фолликула в срезе до 5 мм. При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) – повышение индекса сопротивления сосудистого русла в яичниковой артерии и ее стромальных ветвях.

Осмотр per vaginam: яичники не пальпируются, признаков урогенитальной атрофии на момент осмотра не обнаружено.

На приеме в Центре пациентка получила направление на дополнительное обследование для решения вопроса о выборе терапии.

- Кариотипирование: кариотип нормальный.
- Исследование полиморфизма CGG-повтора в гене FMR1: патологическая экспансия в гене FMR1 не обнаружена. Количество CGG-повторов в гене FMR1 27/0.
- Клинический анализ крови (показатели в пределах референсных значений).
- Биохимический анализ крови: Са 2,6 ммоль/л, фосфор 1,0 ммоль/л.
- Консультация ревматолога. Ревмапробы (антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, С-реактивный белок, циркулирующие иммунные комплексы) – отрицательные. Антинуклеарный фактор > 1:160 (выше нормы). Антитела к овариальным антигенам 11 Ед/мл (повышены). Рекомендовано наблюдение в динамике.
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия: Z-score L2 0,848 (-2,2), L1-L4 0,677 (-1,7) – МПК ниже ожидаемого значения для данного возраста; Neck left, right – МПК в пределах ожидаемого диапазона для данного возраста.
- 25(ОН) витамин Д 27 нг/мг(недостаточность).

Диагноз: «Первичная недостаточность яичников (аутоиммунного генеза). Астено-депрессивный синдром. Сексуальная дисфункция. Остеопения поясничного отдела позвоночника. Недостаточность витамина Д. Аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз. Полиартроз. Витилиго. Фиброзно-кистозная мастопатия (Bi-rads 2 и 2)».

С целью коррекции менструального цикла и профилактики последствий дефицита эстрогенов рекомендована терапия гормональным препаратом ДляЖенс® климо («Фармасинтез-Тюмень»; ЛНГ 0,15 мг + эстрадиол 2 мг) в течение 3 мес. с контролем показателей гемостазиограммы через 1 мес. и ультразвуковым контролем органов малого таза через 3 мес.; колекальциферол 4000 МЕ/сут на 1 мес. (с контролем 25(ОН) витамин Д). Гемостазиограмма (расширенная с Д-димерами) через 1 мес. гормональной терапии – изокоагуляция. На приеме через 3 мес. терапии (ЛНГ 0,15 мг + эстрадиол 2 мг) пациентка отмечала восстановление менструального цикла, нормализацию психоэмоционального состояния, появление сексуального влечения. Суммарно-положительная динамика кровотока в яичниковой артерии и ее стромальных ветвях по результатам ЦДК. Данные гормонального профиля на фототерапии ДляЖенс® климо подтвердили адекватное восполнение недостатка E2 (278 пм/л, увеличение в 3,4 раза) и тестостерона (0,85 нмоль/л, увеличение на 42%) при снижении гонадотропинов более чем в 2 раза.

Рекомендовано продолжить МГТ до года под наблюдением акушера-гинеколога с контролем состояния молочных желез, органов малого таза, минеральной плотности костной ткани.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка О. 49 лет обратилась на прием в центр с жалобами на задержки менструации до 4 мес. в течение 2 последних лет, приступы приливов жара, тревожное состояние и нарушение сна в течение 6 мес.

Из анамнеза: в течение последнего года периодически беспокоят межменструальные мажущие выделения из половых путей. Семь месяцев назад проведено раздельное диагностическое выскабливание полости матки. По результатам гистологического исследования соскоба: простая железистая гиперплазия эндометрия. Проведена терапия дидрогестероном в течение 2 мес. с 15-го по 25-й день менструального цикла.

Хронические заболевания: миопия умеренной степени. Хронический гастродуоденит.

Наследственность не отягощена. Рост 170 см. Вес 72 кг. ИМТ 24,9 (норма). Менструации с 12 лет, установились сразу, менструальный цикл 28 дней, по 7 дней, умеренно болезненные с момента менархе. Беременности – 2, своевременные роды в срок.

Обследование:

- Цитологический мазок с влагалищной части и цервикального канала шейки матки – NILM.
- Маммография: Bi-rads 1 и 2.
- Гормоны крови: ФСГ 34,8 мЕД/л (повышен); ЛГ 22,7 мЕД/л (повышен); E2 51 пм/л (нижняя граница

нормы); тестостерон 0,2 нмоль/л (снижен); ТТГ 2,1 мЕд/л; АТ-ТРО 8 МЕ/мл.

■ УЗИ органов малого таза на 6-й день менструального цикла: М-ЭХО 5 мм, правый яичник V-2,56 см³, 2 антральных фолликула в срезе до 3 мм. Левый яичник V-2,4 см³, 2 антральных фолликула в срезе до 6 мм. По передней стенке 2 интерстициальных миоматозных узла 10 и 17 мм. Миометрий неоднородный.

■ Шкала Грина (оценка тяжести климактерического синдрома): 17 баллов (умеренная степень).

■ Липидный профиль: триглицериды 1,8 ммоль/л (повышены). Другие показатели в пределах референсных значений.

■ 25(ОН) витамин Д 21 нг/мл (недостаточность).

■ Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия: T-score L1-L4, Neck left, right – МПК в пределах ожидаемого диапазона для данного возраста.

Диагноз: «Перименопаузальный переход. Климактерический синдром умеренной степени тяжести. Аномальное маточное кровотечение. Тревожное расстройство. Множественная миома матки небольших размеров. Аденомиоз. Миопия умеренной степени. Хронический гастродуоденит. Недостаточность витамина Д. Дислипидемия».

Учитывая наличие симптомов климактерического синдрома и эпизодов АМК, рекомендована терапия гормональным препаратом ДляЖенс® климо («Фармасинтез-Тюмень»; ЛНГ 0,15 мг + эстрадиол 2 мг) с выраженной прогестагенной активностью. С целью коррекции недостаточности 25(ОН) витамина Д рекомендован колекальциферол 4000 МЕ/сут на 1 мес. (с контролем).

Через 1 мес. МГТ-оценка тяжести климактерического синдрома по шкале Грина – 10 баллов (легкая степень тяжести).

Гемостазиограмма (расширенная с Д-димерами) через 1 мес. гормональной терапии – изокоагуляция.

Через 3 мес. МГТ УЗИ органов малого таза на 6-й день менструального цикла: М-ЭХО 6 мм, правый яичник V-3,0 см³, 3 антральных фолликула в срезе до 3 мм. Левый яичник V-2,8 см³, 3 антральных фолликула в срезе до 5 мм. По передней стенке 2 интерстициальных миоматозных узла 12 и 19 мм. Миометрий неоднородный. Гистологическое исследование пайпель аспирата эндометрия на 11-й день менструального цикла: стадия пролиферации.

На приеме через 3 мес. терапии (ЛНГ 0,15 мг + эстрадиол 2 мг) пациентка отметила восстановление менструального цикла, нормализацию психоэмоционального состояния при крайне редком возникновении приливов жара и полном отсутствии мажущих выделений из половых путей. Оценка тяжести климактерического синдрома по шкале Грина – 2 балла. Пациентка полностью

удовлетворена лечебным эффектом МГТ. Рекомендовано продолжить МГТ до года под наблюдением акушера-гинеколога с контролем состояния молочных желез, органов малого таза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время за счет увеличения продолжительности жизни населения Российской Федерации увеличилась когорта женщин периода постменопаузы. Нейроэндокринные изменения и их последствия, ассоциированные с репродуктивным старением, хорошо изучены. МГТ позволяет осуществить комфортный переход из репродуктивного периода в постменопаузу. Кластер гормональных препаратов, предназначенных для МГТ, объединен основными задачами коррекции климактерических расстройств и профилактики последствий дефицита эстрогенов. Однако у каждого из них можно выделить специфический вектор влияния на организм женщины, который в основном обеспечивается за счет прогестагенного компонента. Для каждой схемы и комбинации гормонов можно сформировать клинический портрет потенциальных пользователей. Так, комбинация ЛНГ 0,15 мг и эстрадиола 2 мг (ДляЖенс® климо) эффективно справляется с симптомами климактерического синдрома даже тяжелой степени в любом возрасте. Доза компонентов препарата оптимальна для замещения и формирования двухфазного цикла, что подтверждается нормализацией психоэмоционального состояния, сексуальной функции, эффективной профилактикой возраст-ассоциированной патологии, наступлением регулярной менструальноподобной реакции. Выраженная прогестагенная активность обеспечивает дополнительную защиту эндо- и миометрия у пациенток, имеющих в анамнезе гиперпластические процессы эндометрия, миому матки, внутренний эндометриоз, АМК. Проандрогенная активность ЛНГ дополняет эффект эстрогенов в отношении астено-депрессивных состояний, снижения минеральной плотности костной ткани и сексуальной дисфункции, особенно у молодых женщин с преждевременной недостаточностью функции яичников. Метаболическая нейтральность ЛНГ крайне привлекательна для пациенток с установленными соответствующими рисками. Таким образом, гормональная терапия комбинацией ЛНГ 0,15 мг и эстрадиола 2 мг (ДляЖенс® климо) является реальной мерой сохранения женского здоровья от репродуктивного возраста до постменопаузы.



Поступила / Received 09.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2024

Принята в печать / Accepted 01.03.2024

Список литературы / References

1. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>.
2. Tanbo TG, Fedorcsak PZ. Can time to menopause be predicted? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(11):1961–1968. <https://doi.org/10.1111/aogs.14253>.
3. Юренева СВ, Якушевская ОВ, Комедина ВИ. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом.

Эффективная фармакотерапия. 2021;17(13):36–44. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html. Yureneva SV, Yakushevskaya OV, Komedina VI. Perimenopause is a Golden Time for the Prevention of Age-Related Diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(13):36–44. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html.

4. Turner RJ, Kerber JI. Estrogenemia, WHI, timing and the "geripause". *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(11):1461–1463. <https://doi.org/10.1007/s00192-008-0708-6>.
5. Юренева СВ, Дубровина АВ. Эволюция целей менопаузальной гормональной терапии. От лечения приливов к новым горизонтам кардиометаболической протекции. *Акушерство и гинекология.* 2018;(6):18–24. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.18-24>.
6. Yureneva SV, Dubrovina AV. Evolution of the goals of menopausal hormone therapy. From treatment for hot flashes to the new horizons of cardiometabolic protection. Clinical data. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(6):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.18-24>.
7. Сметник ВП. *Медицина климактерия.* М.: Литера; 2009. 124 с.
8. Wiegatz I, Kuhl H. Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(6):277–285. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.06.006>.
9. Raymond EG, Coeytaux F, Gemzell-Danielsson K, Moore K, Trussell J, Winikoff B. Embracing post-fertilisation methods of family planning: a call to action. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2013;39(4):244–246. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2013-100702>.
10. Friend DR. Development of controlled release systems over the past 50 years in the area of contraception. *J Control Release.* 2016;240:235–241. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.043>.
11. Kubíková D. Menopauzální symptomy a hormonální substituční terapie. *Praktické lékárenství.* 2014;10(2). Available at: <https://www.solen.sk/sk/casopisy/prakticke-lekarnictvo/menopauzalne-symptomy-a-hormonalni-substituční-terapie>.
12. Basaraba CN, Westhoff CL, Pike MC, Nandakumar R, Cremers S. Estimating systemic exposure to levonorgestrel from an oral contraceptive. *Contraception.* 2017;95(4):398–404. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.12.007>.
13. Reinecke I, Hofmann B, Mesic E, Drenth HJ, Garmann D. An Integrated Population Pharmacokinetic Analysis to Characterize Levonorgestrel Pharmacokinetics After Different Administration Routes. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(12):1639–1654. <https://doi.org/10.1002/jcph.1288>.
14. Fotherby K. Levonorgestrel. Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(3):203–215. <https://doi.org/10.2165/00003088-199528030-00003>.
15. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003;(Suppl. 1):S7–S16. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.014>.
16. Knörr K, Knörr-Gärtner H, Beller FK, Lauritzen C. *Geburtshilfe und Gynäkologie: Physiologie und Pathologie der Reproduktion.* Springer-Verlag; 1989. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-95583-9>.
17. Jetley S, Rana S, Jairajpuri ZS. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: a study of 219 cases. *J Midlife Health.* 2013;4(4):216–220. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.122242>.
18. Кузнецова ИВ, Тихоновская ИВ. Менопаузальная гормональная терапия у женщин в перименопаузе с аномальными маточными кровотечениями. *Доктор.Ру.* 2016;120(3):25–29. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/endokrinologiya/menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-u-zhenshchin-v-perimenopauze-s-anomalnymi-matochnymi-krovotочениями>.
19. Kuznetsova IV, Tikhonovskaya IV. Menopausal Hormone Therapy for Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopause. *Doktor.Ru.* 2016;120(3):25–29. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/endokrinologiya/menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-u-zhenshchin-v-perimenopauze-s-anomalnymi-matochnymi-krovotочениями>.
20. Jayaraman A, Carroll JC, Morgan TE, Lin S, Zhao L, Arimoto JM et al. 17β-estradiol and progesterone regulate expression of β-amyloid clearance factors in primary neuron cultures and female rat brain. *Endocrinology.* 2012;153(11):5467–5479. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1464>.
21. Walker DM, Gore AC. Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain. *Front Neuroendocrinol.* 2017;44:1–26. <https://doi.org/10.1016/j.ynrne.2016.09.002>.
22. Jayaraman A, Pike CJ. Differential effects of synthetic progestagens on neuron survival and estrogen neuroprotection in cultured neurons. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;384(1-2):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.01.003>.
23. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med.* 1995;98(1A):1045–1105. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80067-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80067-9).
24. Davis SR, 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).
25. Lello S, Cavani A. Ethynilestradiol 20 mcg plus Levonorgestrel 100 mcg: Clinical Pharmacology. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:102184. <https://doi.org/10.1155/2014/102184>.
26. Skouby SO. Menopause weight gain: the influence of TSEC intervention. *Menopause.* 2016;23(4):357–358. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000623>.
27. 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>.
28. 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>.
29. Сметник ВП, Сухих ГТ, Андреева ЕН, Балан ВЕ, Гависова АА, Григорян ОР и др. *Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: клинические рекомендации.* М.; 2015.
30. Аполихина ИА, Тарнаева ЛА, Кондратьева НЕ. Результаты исследований биоэквивалентности препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела + эстрадиол у здоровых добровольцев после однократного приема натошак. *Акушерство и гинекология.* 2023;(1):110–121. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.304>.
31. Аполихина ИА, Тарнаева ЛА, Кондратьева НЕ. Results of bioequivalence studies on dienogest, progesterone, and levonorgestrel + estradiol in healthy volunteers after single dose intake during fasting. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2023;(1):110–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.304>.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com