

# Современные режимы менопаузальной гормональной терапии

24–25 марта 2016 года в г. Днепропетровске при поддержке Министерства здравоохранения Украины, департамента здравоохранения Днепропетровской областной государственной администрации, ГО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине». На протяжении двух дней конференции в четырех различных залах участникам конференции была предоставлена возможность не только обсудить с признанными экспертами и коллегами наиболее важные проблемы современной репродуктологии, акушерства и гинекологии, но и посетить интереснейшие тематические симпозиумы, пленарные и секционные заседания. Так, большое количество докладов было посвящено одной из наиболее актуальных тем современной эндокринной гинекологии – роли половых гормонов в период менопаузы. В этом обзоре речь пойдет о менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и о ее влиянии на организм женщины в период от пременопаузы до постменопаузы.



Огромный интерес аудитории вызвал доклад «Имплементация первого Национального консенсуса при менопаузе», представленный заместителем директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Татьяной Феофановной Татарчук:

– Разработка данного консенсуса стала возможной благодаря поддержке президента Международного общества менопаузы (International Menopause Society – IMS) T. de Villiers и участию множества экспертов со всей Украины, представляющих различные направления медицины: акушеров-гинекологов, онкологов, кардиологов, ревматологов, радиологов и др. Результат работы такой мультидисциплинарной рабочей группы дает основание говорить о том, что этот документ на сегодняшний день не только правомочен в использовании, но и действительно крайне необходим в практической работе. При этом благодаря учтенным в консенсусе всевозможным рискам (как онкологического, так и кардиологического характера) у врачей появляется возможность реальной борьбы с одной из основных современных проблем гормонотерапии в нашей стране – гормонофобии.

По данным ВОЗ за 2014 год, около 10% всей популяции земного шара составляют женщины в менопаузальном периоде, и ежегодно их число возрастает на 25 млн человек. Если мы обратим внимание на статистику в нашей стране, то по состоянию на конец 2015 года около 46% женского населения Украины составляют женщины в возрасте старше 50 лет (менопаузальный период), а всего лишь 28% – женщины в возрасте 18–49 лет (репродуктивный возраст).

В Национальном консенсусе изложена схема, принятая IMS и опубликованная в журнале «Менопауза» в 2012 году, в которой описаны этапы старения репродуктивной системы, а также основные и подтверждающие критерии, упрощающие определение того периода, в котором находится пациентка (от менархе до периода постменопаузы).

Согласно рекомендациям, изложенным в консенсусе, консультировать женщин в возрасте старше 40 лет по вопросу менопаузы следует:

- при наличии следующих симптомов: нерегулярные месячные, тревожность, вазомоторные симптомы, приливы, потливость, аномальные маточные кровотечения, диспаренурия, вагинальная сухость, бессонница, снижение либидо, боль в суставах, абдоминальное ожирение;
- при обеспокоенности по поводу: остеопороза (в семейном анамнезе), повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), деменции (ухудшение памяти), сахарного диабета (в семейном анамнезе), ожирения.

Следует понимать, что наступление как ранней, так и поздней менопаузы связано с рядом факторов. В случае ранней менопаузы основными причинами могут являться: гистерэктомия, курение, стресс, оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы, хронические воспалительные процессы гениталий, сочетанные дисгормональные нарушения, низкий образовательный уровень, проживание в местностях на высоте выше 2000 м над уровнем моря, одиночество. В случае поздней менопаузы к ним относят высокий индекс массы тела (ИМТ), генетические факторы, применение комбинированных оральных контрацептивов.

Диагностирование периодов перименопаузы и менопаузы не требует дополнительных лабораторных гормональных исследований у большинства здоровых жен-

щин старше 45 лет при следующих признаках:

- ♦ при пременопаузе – наличие вазомоторных симптомов на фоне нерегулярных менструаций;
- ♦ при постменопаузе – отсутствие менструаций в течение последних 12 мес (без использования гормональной контрацепции) или при появлении климактерических симптомов после гистерэктомии.

**У женщин старше 45 лет для диагностики перименопаузы или менопаузы нет необходимости в лабораторной диагностике уровня АМГ, ингибина А и В, эстрадиола или в проведении ультразвуковой диагностики с целью обнаружения основных маркеров (количество антральных фолликулов, объем яичника).**

Алгоритм обследования женщины в период менопаузы должен быть направлен на полную оценку здоровья и состоять из подробного сбора анамнеза, общего обследования и специализированных исследований по показаниям. При диагностике перименопаузы следует учитывать ранние симптомы нейровегетативного (приливы жара, повышенная потливость, головная боль, гипотензия, гипертензия, ознобы, ощущение сильного сердцебиения) и психоэмоционального (раздражительность, слабость, сонливость, беспокойство, депрессия, забывчивость, снижение либидо, ухудшение памяти) характера (S. Ziari et al., 2010).

На сегодняшний день доказано, что во время приливов отмечается резкое снижение кровотока в гиппокампе, что в свою очередь приводит к ухудшению памяти, снижению количества нейронов и к болезни Альцгеймера. Таким образом, частые приливы могут способствовать развитию деменций и поэтому требуют безотлагательного лечения. Одним из основных путей решения данной проблемы является назначение МГТ.

Как было показано в исследовании Р.М. Маки и соавт. (2011), у женщин, которые рано начинают МГТ, отмечается улучшение отсроченной вербальной памяти и функций гиппокампа, в отличие от пациенток, не принимающих МГТ.

Хотелось бы напомнить, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности женщин в возрасте старше 50 лет. В Украине сердечно-сосудистая патология находится на первом месте среди причин смертности. Именно поэтому следует более подробно остановиться на рассмотрении влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему.

Эстрогены оказывают геномный (долговременный, осуществляющийся посредством уменьшения атеросклероза, снижения уровня холестерина и стимуляции роста гладкомышечных и эндотелиальных клеток) и негеномный (быстрый, осуществляющийся посредством вазодилатации через систему NO) эффект на сосуды. Однако очень важно учитывать, что МГТ оказывает наиболее выраженный протективный эффект у женщин именно в возрасте 35–45 лет. В этом периоде эстрогены препятствуют формированию холестериновой бляшки на стенке сосуда с последующим образованием фиброзной капсулы. Поэтому так много внимания во всем мире уделяется своевременному назначению МГТ женщинам в периоде пременопаузы и перименопаузы. Если же гормональная терапия назначается женщинам в возрасте 55–65 лет, когда начинает развиваться центральный некроз стенки сосуда, то эстроген, входящий в состав МГТ, увеличивает экспрессию матриксных металлопротеиназ, что приводит к нестабильности атеросклеротической бляшки. Совершенно очевидно, что при этом увеличивается риск развития тромбозомболических осложнений, инсульта и инфаркта миокарда.

В связи с этим в Национальном консенсусе отдельно приведен алгоритм обследования у кардиолога до назначения гормональной терапии, благодаря которому

появляется возможность значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин, получающих МГТ.

Как уже говорилось ранее, переход женщины от репродуктивного периода в менопаузу сопровождается рядом климактерических расстройств, которые к периоду постменопаузы могут перерасти в настоящую проблему. Единственным патогенетически обоснованным и эффективным методом коррекции климактерических расстройств является МГТ. Для проведения МГТ применяются препараты, содержащие натуральные эстрогены (17β-эстрадиол – микронизированный эстроген, эстрадиола валерат, эстриол) в комбинации с гестагенами (дидрогестерон) или андрогенами. Возможно введение гормонов парентерально (в инъекциях), трансдермально, вагинально и перорально.

Для коррекции климактерического синдрома, урогенитальных расстройств МГТ рекомендуется проводить краткими курсами (до 5 лет), с целью профилактики и лечения остеопороза – не менее 3 лет (при необходимости в комбинации с бисфосфонатами).

Основная цель МГТ заключается в частичной компенсации пониженной функции яичников при дефиците половых гормонов, используя такие минимальные дозы гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние больных, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений и не иметь побочных эффектов. При этом всегда следует придерживаться индивидуализированного подхода к МГТ – дифференцированного подбора гормональной терапии с учетом состояния здоровья женщины и сопутствующих заболеваний, а также режима МГТ (типа, дозы, пути введения и побочных эффектов).

Далее приведены режимы наиболее оптимальной МГТ и рекомендации к ее проведению в соответствии с Национальным консенсусом:

**I. Монотерапия эстрогенами или прогестагенами:**  
 • назначается после тотальной гистерэктомии, но при субтотальной гистерэктомии и при гистерэктомии по поводу эндометриоза рекомендованы эстроген-гестагенные препараты МГТ в непрерывном режиме (эстрадиол+дидрогестерон);

• назначается в пременопаузе или в перименопаузе для регуляции менструального цикла и лечения гиперплазии эндометрия;

• возможно введение внутриматочной левоноргестел-выделяющей системы с контрацептивным и лечебным действием.

**II. Комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме при интактной матке:**

• женщинам в периоде менопаузы или перименопаузы назначаются двухэтапные пероральные препараты – непрерывный циклический режим (эстрадиол+дидрогестерон 1/10, 2/10 мг в сутки) или прерывистый циклический режим;

• женщинам в периоде перименопаузы с интактной маткой также назначают пластыри или гели с эстрогенами в течение 4 недель с обязательным приемом прогестагенов в течение последних 12–14 дней в циклическом режиме (дидрогестерон 10 мг/сут). Перерыв – 5–7 дней до менструальноподобной реакции.

**III. Монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме в периоде постменопаузы:**

• женщинам в постменопаузе с интактной маткой назначаются комбинированные монофазные низкодозированные пероральные препараты (эстрадиол+дидрогестерон 1/5, 0,5/2,5 мг в сутки; эстрадиол/дроспиренон), а также тиболон;

• при назначении эстрогенов трансдермально (пластырь или гель) целесообразно применять прогестагены в непрерывном режиме в уменьшенной дозе (дидрогестерон 5 мг/сут), что позволяет избежать менструальноподобной реакции.

**Обязательно следует информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом.**

Если гормональная терапия была назначена женщине с менопаузальными симптомами в возрасте до 60 лет или в течение первых 10 лет постменопаузы, то преимущества такой терапии превышают риски.

Нет никаких оснований для ограничения продолжительности МГТ. Для большинства женщин в возрасте

более 50 лет продолжительность МГТ должна составлять не менее 5 лет постоянного применения для облегчения/устранения симптомов менопаузы.

У женщин есть право отказаться от гормональной терапии, но ее необходимо информировать обо всех возможных рисках отказа от МГТ.

Кроме того, при назначении МГТ следует учитывать некоторые особенности:

- женщины с преждевременной недостаточностью яичников должны принимать МГТ по крайней мере до возраста естественной менопаузы;

- женщины с ранней менопаузой (40-45 лет) подвержены высокому риску развития ССЗ и остеопороза, а также риску развития аффективных расстройств и деменции, нуждаются в проведении МГТ до наступления среднего возраста менопаузы (примерно до 51 года);

- женщины в периоде перименопаузы могут нуждаться в назначении контрацепции. Наиболее безопасными являются комбинированные оральные контрацептивы с натуральным эстрогеном и гестагеном в режиме динамических дозировок. Прием контрацепции следует продолжать в течение 1 года после последней менструации, если возраст составляет более 50 лет, и в течение 2 лет — в возрасте до 50 лет;

- МГТ не рекомендуется впервые назначать женщинам старше 60 лет.

Не менее важным остается вопрос безопасности эндометрия в период менопаузы. Для профилактики гиперплазии и рака эндометрия (РЭ) на фоне МГТ необходимо учитывать, что монотерапия эстрогенами вызывает дозозависимую стимуляцию эндометрия, и для нейтрализации данного эффекта женщины с сохраненной маткой должны получать эстроген-гестагенные препараты. Комбинированная непрерывная МГТ имеет протективный эффект в отношении РЭ. Циклическая комбинированная МГТ до 5 лет применения не повышает риск развития РЭ. Циклическая и непрерывная терапия, в состав которой входит дидрогестерон, демонстрирует хороший профиль безопасности эндометрия и хорошо прогнозируемый характер маточных кровотечений.



Вопрос влияния комбинированной МГТ на состояние эндометрия и характер кровотечений у женщин в период менопаузы осветила в своем выступлении **старший научный сотрудник отделения эндокринологии и гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, кандидат медицинских наук Ольга Алексеевна Ефименко.**

— После анализа исследований МГТ за последние 10 лет один из создателей и главный исследователь проекта «Инициатива женского здоровья» (Woman Health Initiative – WHI) R.D. Langer (2012) пришел к следующему выводу: «Можно сказать, что мы прошли полный цикл от чрезмерных ожиданий в отношении МГТ до осознания ошибочности некоторых представлений о патофизиологии менопаузы и горького опыта влияния интерпретации прессой результатов исследований на общественное мнение. Время двигаться дальше».

Согласно обновленным рекомендациям IMS по постменопаузальной гормональной терапии и профилактическим мерам для поддержания здоровья в перименопаузе современная МГТ должна соответствовать следующим требованиям (D.F. Archer et al., 2011):

- раннее начало МГТ;
- натуральные компоненты МГТ;
- прием минимально эффективных доз (начало приема МГТ с низких доз — 0,5-1 мг эстрадиола);
- непрерывный прием эстрогенов;
- прием гестагенов — не менее 14 дней;
- назначение метаболически нейтрального гестагена.

В настоящее время МГТ можно проводить в двух режимах: циклическом и непрерывном. Циклическую МГТ с применением минимально эффективных доз эстрадиола (1 мг в сутки) в комбинации с метаболически нейтральным гестагеном дидрогестероном (10 мг в сутки) целесообразно назначать пациенткам в периоде поздней перименопаузы или ранней постменопаузы. Длительность курса должна составлять не менее 3 мес с клинической оценкой эффективности терапии по ее завершению. В случае неэффективности терапии рекомендуется переходить на более высокие дозы эстрадиола (2 мг в сутки) с дидрогестероном (10 мг в сутки). Для проведения непрерывной МГТ суточная дозировка эстрадиола с дидрогестероном должна составлять 0,5-1/0,25-5 мг в сутки.

Всегда нужно помнить, что до 50% женщин, получающих комбинированную МГТ, вынуждены посещать гинеколога из-за маточных кровотечений/кровомазаний. При этом многим из них проводится биопсия эндометрия,

при которой патология не обнаруживается. По данным J. Rossouw и соавт. (WHI, 2002), маточные кровотечения являются причиной демаскирования данных об исследовании в 40% случаев и продолжают оставаться частой причиной отказа от продолжения приема средств МГТ.

Существует несколько теорий, объясняющих развитие маточных кровотечений/кровомазаний на фоне МГТ. Согласно одной из них, дисбаланс про- и антиангиогенных факторов приводит к снижению плотности и изменению характера распределения сосудов эндометрия, а также к уменьшению количества периваскулярных гладкомышечных клеток, что впоследствии приводит к повышенной хрупкости сосудов. Другая теория основывается на увеличении числа натуральных киллеров (NK-клеток) и повышении активности ингибитора металлопротеиназ в строме, что также приводит к хрупкости сосудов.

Результаты множества современных исследований свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между составом и режимом комбинированной МГТ и характером, частотой маточных кровотечений, или гистологическими изменениями в эндометрии. Так, на фоне циклической МГТ в большинстве биоптатов обнаруживаются слабые секреторные изменения, реже (в меньшинстве) — пролиферативный или неактивный эндометрий. На фоне непрерывной МГТ в 50% случаев обнаруживается атрофия эндометрия и слабые секреторные изменения (K.M. Feeley et al., 2001; M. Hickey et al., 2006).

Следует отметить, что в постменопаузе кровянистые выделения из половых путей рассматриваются как вероятный признак рака до тех пор, пока не доказано обратное (S.R. Goldstein, 2011).

Что же касается женщин в периоде менопаузы, не получающих гормональную терапию, то прогностическая значимость маточных кровотечений у этой категории пациенток была проанализирована G.L. Anderson и соавт. (2003). Согласно данным исследования в группе плацебо без кровотечений (n=453) при рутинной биопсии эндометрия за период 5,6 года гиперплазия отмечалась у 6 пациенток (0,29% в год, 95% ДИ 0,0-1,5), в группе плацебо при наличии кровотечений (n=439) — у 21 (4,8% в год, 95% ДИ 3,0-7,3). Таким образом, у женщин в периоде менопаузы, не принимающих МГТ, при отсутствии маточных кровотечений частота обнаружения гиперплазии эндометрия составляет до 1% в год, а при их наличии — до 5% в год.

Определение риска развития РЭ у женщин в периоде постменопаузы на фоне МГТ являлось основной целью другого ретроспективного исследования типа случай-контроль. За 62 мес исследования было обследовано 4847 женщин. Из них 4097 (84,5%) не принимали гормональные препараты при первичном обращении, 750 (15,5%) проходили курс МГТ. У 298 (6,1%) был диагностирован РЭ. У женщин, принимавших гормональ-

Продолжение на стр. 20.

**Abbott**

**Фемостон®** – компенсує дефіцит 2-х жіночих гормонів та усуне симптоми клімаксу<sup>1-4</sup>



**Коротка інформація про препарати Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні**

Регістраційне посвідчення: № UA/4836/01/01, № UA/4836/01/02, UA/4837/01/01 від 13.07.11.  
 Фемостон® конті міні. Регістраційне посвідчення: № UA/13464/01/01 від 13.02.14. Фемостон® конті. Склад: 1 таблетка містить естрадіолу 0,5 або 1 мг, дидрогестерону 2,5 або 5 мг. Лікарська форма: Таблетки, шкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевих сфер. Комбіновані препарати, які містять гестагени естрогени для послідовного застосування. Код АТС: G03F 808. Показання. Фемостон®. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у постменопаузальний період не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації. Профілактика остеопорозу у жінок у постменопаузальний період при високому ризику переломів у разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських препаратів для профілактики остеопорозу. Фемостон® конті. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у постменопаузальний період не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації. Профілактика остеопорозу у жінок у постменопаузальний період при високому ризику переломів у разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських препаратів для профілактики остеопорозу. Фемостон® конті міні. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у постменопаузальний період не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації. Протипоказання. Діагностований у минулому або підозрюваний рак молочних залоз, діагностований у минулому або підозрюваний естрогензалежний злоякісний пухлин (наприклад, рак ендометрія), встановлений або підозрюваний простатазалежний новоутворення, вживаний кровоточний неф-гормональний генезу, нелікована гіперплазія ендометрія, наявна венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії) або венозна тромбоемболія у минулому, вроджені тромбоемболіозні розлади (наприклад, дефіцит протейну С, протейну S або антитромбіну), активні або недавні тромбоемболіозні захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда), гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися, відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, порфірія. Спосіб застосування та дози. Для прийому внутрішньо. Естроген приймають постійно. Прогестаген додають послідовно на останні 14 днів 28-денного циклу. Лікування починається з прийому однієї таблетки, що містить 1 або 2 мг естрадіолу, 1 раз на добу, щодня протягом перших 14-ти днів 28-денного циклу; після чого протягом наступних 14 днів приймають по 1 таблетці, що містить 1 або 2 мг естрадіолу та 10 мг дидрогестерону, 1 раз на добу, як зазначено на 28-денній календарній упаковці. Після закінчення 28-денного циклу слід одразу ж розпочати новий цикл. Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні слід приймати без перерв між упаковками. Для початку і продовження лікування постменопаузальних симптомів слід призначати мінімальні ефективні дози протягом мінімального періоду часу. Звичайні розпочинати лікування потрібно з прийомом препарату Фемостон®, який містить 1 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону. Залежно від клінічної відповіді дозування можна підбирати індивідуально. Пациєнткам, які здійснюють перехід з іншого безперервного послідовного або циклічного лікування, слід завершити 28-денний цикл лікування, після чого вони можуть отримувати Фемостон® без перерви у лікуванні. Пациєнтки, які переходять від отримання безперервної комбінованої терапії, можуть розпочати лікування Фемостоном у будь-який час. Якщо прийом дози пропущено, її слід приймати якомога швидше. Якщо час пропуску прийому дози більше ніж 12 годин, лікування слід продовжувати з прийомом наступної таблетки, не приймаючи пропущену таблетку. У таких випадках ймовірність проривної кровотечі або кров'янистих виділень може бути підвищена. Фемостон® можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень та у постмаркетинговому періоді повідомлялося про побічні ефекти терапії з такою частотою: часті ≥1/100, <1/10; нечасті ≥1/1000, <1/100; рідкі ≥1/10000, <1/1000; дуже рідкі <1/10000, в тому числі окремі повідомлення. Часті: головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, судороги в нижніх кінцівках, біль/чутливість молочних залоз, мігрені та кров'янисті виділення у постменопаузі, біль у дилічч'язі, астена, зменшення або збільшення маси тіла; нечасті: вагінальний кандидоз, збільшення розмірів лейкіоми матки, депресія, зміни лібдо, нервовість, запорочення, венозна тромбоемболія, захворювання жовтого міхура, алергічні шкірні реакції (включая висипання, кропив'янку, свербіж), біль у спині, ерозії шийки матки, цервікальні виділення, дисменорея, периферичні набряки. Особливості застосування. Для лікування симптомів, пов'язаних з постменопаузою, ЗГТ слід розпочинати тільки при наявності таких симптомів, які несприятливо впливають на якість життя. У всіх випадках необхідно проводити ретельний аналіз ризиків і користі як мінімум щорічно, і ЗГТ доцільно продовжувати, тільки якщо користь перевищує ризик. Докази щодо ризиків, пов'язаних із ЗГТ при лікуванні передчасної менопаузи, обмежені. Однак завдяки низькому рівню абсолютного ризику у жінок молодшого віку співвідношення переваг та ризиків у таких жінок може бути більш сприятливим, ніж у старших жінок. Терапію необхідно приймати у випадку виявлення протипоказань, а також у таких ситуаціях: поважнішаючи або порушення функції печінки, значне підвищення артеріального тиску, поважнішаючи головного болю на зразок мігрені, вагітність. Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні не належать до засобів контрацепції. Досвід лікування жінок віком понад 65 років обмежений.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАХІВЦІВ

Повідомити в представництво Abbott про небезпечні явища при застосуванні препарату або про скарги на якість препарату Ви можете за телефоном (цілодобово) в Україні +380 44 498 60 80.

1. Інструкція для медичного застосування препаратів Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні.

2. В.П. Сметник. Остеопороз та остеопатія/Міжнародний науково-практичний журнал, 1998, № 2.

3. Г.Т. Сухий, В.П. Сметник. Практичні рекомендації щодо застосування замісної гормональної терапії у жінок в період постменопаузи/Вид-во «Літера», м. Ярославль, с. 42.

4. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for middle health/Climacteric 2013;16:316-337.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Абботт Лабораторії ГмбХ»: Україна, 01032, м. Київ, вул. Жиліанська, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

UA/4836/01/008

# Современные режимы менопаузальной гормональной терапии

Продолжение. Начало на стр. 18.

ные препараты, РЭ обнаруживался значительно реже, чем у не получавших МГТ (ОШ=0,229; 95% ДИ 0,116-0,452;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, было обнаружено, что длительность приема МГТ повышала риск развития РЭ, но эта тенденция не была статически значимой (N. Burbos et al., 2012).

Существует ряд исследований, в которых приводятся данные о хорошем профиле безопасности со стороны состояния эндометрия и предсказуемости кровянистых выделений на фоне приема комбинированной МГТ (эстрадиол+дидрогестерон) в циклическом и постоянном режиме. У женщин, получавших МГТ комбинацией эстрадиола и дидрогестерона (1/10 и 2/10 мг в сутки) в циклическом режиме, не было обнаружено ни одного случая гиперплазии или малигнизации, при этом циклические кровотечения были отмечены во всех группах независимо от дозировки (D. Burch et al., 1995; A. Ferenczy et al., 2002).

В открытом многоцентровом исследовании С. Quegex и соавт. (2006) оценивали безопасность для эндометрия и характер кровотечений у 290 женщин в постменопаузальном периоде на фоне приема непрерывной комбинированной МГТ комбинацией эстрадиола и дидрогестерона в дозировке 1/5 мг в сутки. В результате был зарегистрирован 1 случай простой гиперплазии без атипии. Частота случаев аменореи увеличилась с 71% (в первом цикле) до 80% (к концу исследования). Около 50% кровотечений составили кровянистые выделения. Из-за маточных кровотечений 2,4% женщин преждевременно прекратили участие в исследовании.

В открытом многоцентровом исследовании непрерывной комбинированной МГТ с применением ультранизких доз эстрадиола и дидрогестерона 0,5/2,5 мг в сутки на протяжении более 1 года с участием 446 женщин был зарегистрирован 1 случай простой гипоплазии (0,27%). Частота случаев аменореи увеличилась с 68% до 88% в течение 10-12 мес проводимой МГТ. У 14% пациенток были отмечены от 1 до 2 кровотечений/кровянистых выделений на протяжении всего исследования. Кровотечения носили характер кровомазаний, интенсивные кровотечения отмечались редко (С. Bergeron et al., 2010).

Таким образом, циклическая и непрерывная комбинированная МГТ (эстрадиол+дидрогестерон) демонстрирует хороший профиль безопасности для эндометрия и хорошо прогнозируемый характер маточных кровотечений. Комбинированная непрерывная МГТ оказывает протективный эффект в отношении РЭ. Циклическая комбинированная МГТ до 5 лет применения не повышает риск развития РЭ, однако после 5 лет риск незначительно увеличивается.

Следует отметить, что за последние 20 лет частота случаев РЭ выросла, что, вероятно, связано с увеличением распространенности факторов риска (ожирение и сахарный диабет 2 типа). В странах Западной Европы распространенность РЭ среди женщин в возрасте 50-69 лет составляет 50-100 случаев за год, из них 80% случаев в периоде постменопаузы. Кроме того в 80% случаев РЭ развивается на фоне гиперплазии эндометрия (H.S. Taylor, J.E. Manson, 2011).

Атрофический эндометрий у женщин в постменопаузальном периоде является неактивным практически в 50% случаев, в остальных 50%, как правило, отмечается слабая пролиферативная активность. Поскольку в постменопаузе неспециализированная овариальная строма ароматизирует повышенные уровни андрогена и эстрогена, эндометрий выходит из неактивного состояния, что приводит к интраэпителиальной неоплазии и, как следствие, к возможному развитию рака на фоне атрофии.

В случай-контроль исследовании S.T. Jaakkola и соавт. (2011) изучалось влияние различных режимов МГТ на риск развития эстроген-зависимого РЭ. Как показали результаты исследования, использование непрерывной МГТ приводит к снижению риска развития РЭ на 76%. Этот эффект отмечается после 3-5-летнего курса и сохраняется в течение 10 лет. Циклическая же МГТ, наоборот, при более чем 5-летнем использовании способствует некоторому увеличению риска развития РЭ.

Таким образом, маточные кровотечения являются предсказуемым явлением при проведении МГТ. Для того чтобы они не стали причиной необоснованного отказа пациентки от продолжения МГТ, необходимо правильно консультировать женщин, в том числе и информировать их обо всех вариантах нежелательных явлений на фоне лечения и адекватной реакции на них. При этом важен постоянный контакт пациентки с гинекологом, назначившим МГТ. В случаях, когда характер маточных

кровотечений на фоне МГТ выходит за рамки описанного в клинических исследованиях, необходимо провести лабораторно-инструментальное обследование с целью установления их причины и дальнейшего ее устранения, а также исключения опухолевых процессов в эндометрии. Следует помнить: несмотря на то, что ультразвуковые методы диагностики оказывают значимую помощь в определении причин маточных кровотечений у женщин в периоде менопаузы, исключение РЭ пока не может основываться только на их результатах. Наиболее достоверным способом исключения/подтверждения патологии остается прицельный забор ткани эндометрия для гистологического исследования.



Доклад заслуженного деятеля науки и техники Украины, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины» Зинаиды Михайловны Дубоссарской был посвящен такой актуальной междисциплинарной клинической проблеме, как рассмотрение диагностического алгоритма и лечебной тактики при лечении остеопороза в период перименопаузального перехода и постменопаузы.

— Практически все врачи, которые в своей клинической практике сталкиваются с проблемой старения у женщин, приходят к выводу о том, что все возникающие заболевания у женщин в менопаузальном периоде можно успешно лечить, а остеопороз было бы целесообразным изначально предупреждать, поскольку его лечение — не только очень сложный, но и экономически затратный процесс. Поэтому влияние половых гормонов на костную ткань (как в репродуктивном, так и менопаузальном периоде) является одним из наиболее актуальных вопросов, требующих детального рассмотрения.

Как известно, пик костной массы у женщин достигается между 20-30 годами жизни, а старение костной ткани начинается в позднем репродуктивном периоде (в возрасте около 40 лет). При этом сохранение трех основных защитных факторов (физическая активность, правильное питание и половые гормоны) является необходимым условием для «здорового» старения костной ткани.

При диагностике остеопороза всегда следует учитывать факторы риска, которые условно можно разделить на 3 группы:

- 1) немодифицируемые:
  - низкая минеральная плотность костной ткани;
  - женский пол;
  - возраст старше 65 лет;
  - европеоидная раса;
  - семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы у родственников (мать, отец, сестры) в возрасте 50 лет и старше;
  - предшествующие переломы;
  - гипогонадизм;
  - ранняя (в том числе хирургическая) менопауза;
- 2) модифицируемые (потенциально изменяемые):
  - низкая физическая активность;
  - курение;
  - низкое потребление кальция;
  - дефицит витамина D;
  - склонность к падениям;
  - злоупотребление алкоголем;
  - низкая масса тела (ИМТ < 19 кг/м<sup>2</sup>);
  - длительные периоды олиго- и аменореи, хроническая ановуляция;
  - грудное вскармливание более 6 мес, более 3 родов в анамнезе;
- 3) «новые» факторы риска, ассоциирующиеся с развитием остеопороза и обусловленных ним переломов:
  - повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови;
  - наличие хронических воспалительных заболеваний кишечника (неспецифического язвенного колита, болезни Крона);
  - носительство рецессивного Sp1-аллеля гена коллагена I типа;
  - носительство аллелей A 163-G и T 245-G гена остеопротегерина.

Клинические проявления остеопороза в периоде постменопаузы, как правило, характеризуются низкотравматичными переломами в костях с низкой минеральной плотностью. Чаще всего возникают переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела

лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости. На перелом позвонков при остеопорозе обычно указывают: уменьшение роста, увеличение грудного кифоза и непосредственно связанные с этим функциональные ограничения.

Каждая пациентка, перенесшая малотравматичный перелом, должна рассматриваться как кандидат на лечение по поводу остеопороза и имеющая высокий риск развития переломов в будущем. Пациентки с малотравматичным переломом рассматриваются как пациентки с остеопорозом даже в том случае, если значение минеральной плотности костной ткани не соответствует критериям диагностики остеопороза. Остеопороз следует подозревать и в том случае, если рост пациентки уменьшился более чем на 2 см за год или на 4 см за жизнь.

Согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (ISCD) для диагностики остеопороза наиболее целесообразно проводить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, показаниями к которой являются:

- возраст 65 лет и старше;
- период постменопаузы в возрасте моложе 65 лет при наличии факторов риска;
- наличие остеопоротических переломов;
- наличие заболеваний или состояний, сопровождающихся снижением костной массы;
- прохождение лечения в связи с потерей костной массы;
- оценка эффективности антиостеопоротического лечения;
- необходимость проведения терапии в случае снижения минеральной плотности костной ткани.

Лечение остеопороза основывается на профилактических мероприятиях (физические упражнения, аэробика, танцы), лечении заболеваний, сопровождающихся нарушением чувствительности, неврологических заболеваний и артритов, которые увеличивают частоту падений и медикаментозной терапии. При этом медикаментозная терапия включает назначение ингибиторов резорбции костной ткани (бисфосфонаты, кальцитонин, препараты половых гормонов, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, соли стронция), стимуляторов формирования кости (паратиреоидный гормон, соли фтора и стронция, анаболические гормоны, гормоны роста) и препаратов многопланового действия (препараты витамина D и его активных метаболитов).

Согласно рекомендациям, приведенным в клиническом протоколе оказания медицинской помощи больным с остеопорозом (приказ МЗ Украины от 12.10.2006 № 676), при отсутствии противопоказаний у женщин в период постменопаузы при нарушениях овариально-менструального цикла следует контролировать уровень эстрадиола в крови и при необходимости назначать МГТ. В обновленных практических руководствах IMS по МГТ в периоде перименопаузы и постменопаузы в качестве терапевтических средств первой линии рекомендованы минимальные дозы эстрогена и прогестерона (M.H. Birkhauser и соавт., 2015). На рынке Украины данная комбинация представлена препаратами Фемостон® (1/10) и Фемостон® конти (1/5), наиболее подходящими для низкодозированной МГТ (В.П. Сметник и соавт., 2010).

Препарат Фемостон® содержит уникальный селективный, метаболически нейтральный ретропрогестерон — дидрогестерон, который обеспечивает значительное снижение риска развития гиперплазии и/или РЭ (A.E. Shindler, 2003; A.O. Mueck et al., 2009; P.H. Van de Weijer и соавт., 1999). Комбинация эстрадиол/дидрогестерон, входящая в состав препарата Фемостон®, эффективно устраняет менопаузальные симптомы и повышает качество жизни, улучшает состояние костной ткани и предупреждает развитие остеопороза (С. Quegex и соавт., 2003; K. Lirrup и соавт., 1997). Еще одним немаловажным с клинической точки зрения положительным эффектом данной комбинации является ее благоприятное влияние на липиды крови, а именно повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на фоне снижения уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (M.J. Van der Moogen и соавт., 1993).

Своевременное обследование пациенток группы высокого риска по возникновению остеопороза для последующего лечения составит существенный медико-социальный и экономический эффект и улучшит качество жизни пожилых людей в нашей стране.