

Дни гормональной терапии в Калининграде

Обзор материалов научной конференции

Для цитирования: Дни гормональной терапии в Калининграде. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 16–27.

Hormone therapy days in Kaliningrad

A scientific conference review

For citation: Hormone therapy days in Kaliningrad. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 16–27.

25 апреля в Калининграде состоялась научная конференция «Дни заместительной гормональной контрацепции в России–2015», организованная Международным обществом по менопаузе и Российской ассоциацией по менопаузе при поддержке компании «Эбботт». В работе конференции приняли участие ведущие российские и зарубежные эксперты в области менопаузальной гормонотерапии, которые обсудили наиболее часто встречающиеся и актуальные постменопаузальные проблемы, оценили результаты многочисленных анализов и реанализов нашумевшего американского исследования WHI, а также прокомментировали основные положения Международного консенсуса по менопаузальной гормональной терапии. В течение всего дня работа конференции транслировалась через Интернет на портале «Consilium Medicum» (www.con-med.ru), чтобы те специалисты, кто не смог присутствовать лично, могли также принять участие в работе конференции.

Метаболические нарушения у женщин с естественной и хирургической менопаузой

МГТ способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у женщин с хирургической менопаузой

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования, член Президиума правления Всероссийского научного общества акушеров-гинекологов, д-р мед. наук, проф. **Наталья Михайловна Подзолкова**, начиная свой доклад, обратила внимание на то, что в Вашингтоне была предложена новая классификация возрастных периодов жизни женщины, этапы старения репродуктивной системы женщин – STRAW+ 10, в которой в отличие от предшествующего пересмотра были выделены дополнительные подтверждающие критерии, выявляющиеся на основании ультразвукового исследования, в частности определение числа антральных фолликулов. Однако у всех ли женщин применимы критерии STRAW+ 10? Существует несколько подгрупп пациенток, в отношении которых определение стадии представляется затруднительным или они заслуживают особого внимания в отношении применимости тех или иных стадийных критериев. Например, многие лекарственные средства, гистерэктомия (ГЭ) или потеря жировой ткани могут приводить к развитию аменореи, что затрудняет определение стадии и срока наступления менопаузы.

В России каждая третья женщина позднего репродуктивного и раннего периода менопаузального перехода находится в состоянии менопаузы, обусловленной тотальной и субтотальной ГЭ. У этих женщин стадия репродуктивного старения может быть оценена только с помощью дополнительных критериев, в частности эндокринных маркеров старения функции яичников. Следует оценивать состояние эндокринной системы женщины спустя как минимум 3 мес с момента операции, так как хирургическое вмешательство на органах малого таза может способствовать транзитному повышению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В большинстве случаев разделение на стадии будет ограничено двумя этапами – пременопаузой и постменопаузой. Однократная оценка ФСГ и эстрадиола может оказаться неоднозначной или сопряженной с ложными результатами.

Сохранение яичниковой ткани во время оперативного лечения долгое время считали несомненным фактором относительной безопасности хирургического вмешательства с позиции гормонального статуса. Однако в настоящее время доказано, что удаление матки даже с сохранени-

ем яичников у 50–70% оперированных женщин приводит к возникновению «синдрома после искусственной менопаузы».

Проф. Н.М.Подзолкова поделилась результатами собственного исследования, которое включало анкетирование, изучение состояния углеводного и липидного обмена, гормонального и цитохимического профиля крови, показателей суточного мониторинга артериального давления (АД), подсчет менопаузального индекса и кардиальных рисков у 136 женщин, оперированных в объеме ГЭ (средний возраст $43,1 \pm 0,6$ года) и 130 женщин после ГЭ с односторонней аднексэктомией (средний возраст $43,5 \pm 0,8$ года). Исследования по унифицированному дизайну проведены через 1, 3 и 5 лет после ГЭ.

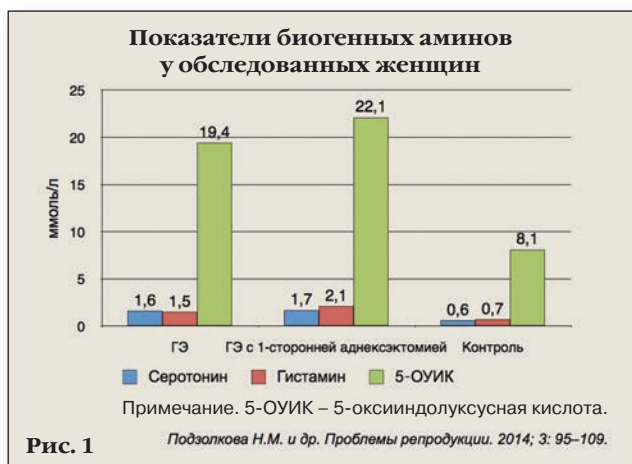
По данным анкетирования 457 респондентов, было показано, что в обеих группах велика частота климактерических проявлений: повышение АД (в группе ГЭ – 60,1%, в группе ГЭ с односторонней аднексэктомией – 86,2%), увеличение массы тела (42,8 и 52,3% соответственно), вестибулопатии, сердцебиение в покое, приливы, утомляемость и т.д. Наибольшая частота симптомов наблюдалась в группе ГЭ с односторонней аднексэктомией.

Были установлены особенности динамики артериальной гипертензии после ГЭ: гиперактивность степени ночного снижения АД с преобладанием нарушений суточного профиля АД по типу «овер-диппер»; более выраженное повышение диастолического АД по сравнению с систолическим; степень повышения диастолического АД зависит от длительности хирургической менопаузы, $r=0,567$ ($p<0,05$).

Установлено также быстрое прогрессирование метаболических нарушений (увеличение уровней липопротеидов низкой – ЛПНП и очень низкой плотности при снижении показателей липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, увеличение показателей глюкозотолерантного теста и др.) по мере увеличения срока давности ГЭ, что подтверждается наличием прямой корреляционной зависимости показателей липидного и углеводного обмена от давности оперативного вмешательства.

Таким образом, после ГЭ развивается некий симптомокомплекс, растянутый во времени и практически свойственный метаболическому синдрому. В среднем через

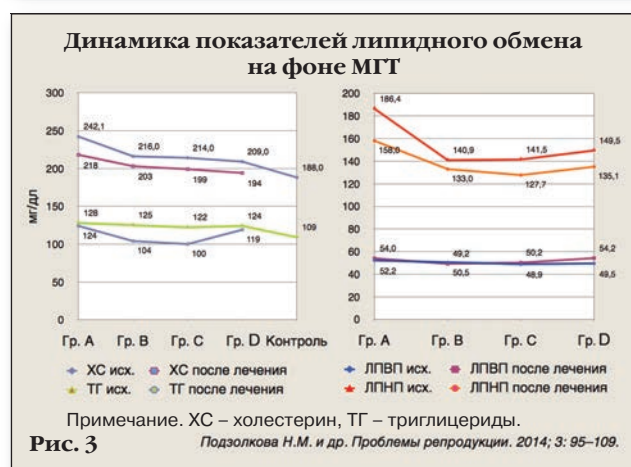
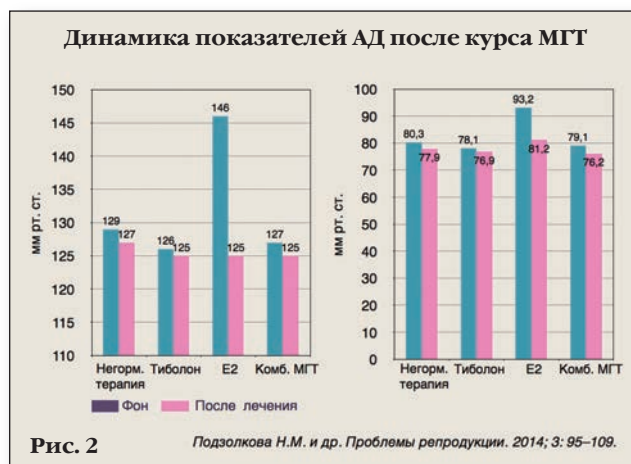




0,9 года после ГЭ развиваются вегетососудистые и психоэмоциональные проявления, аналогичные климактерическому синдрому, в среднем через 2,1 года после ГЭ – единичные метаболические нарушения, а также изменения суточного профиля АД, и, если ничего не предпринять, в среднем через 3,8 года после ГЭ развиваются полиметаболические нарушения и артериальная гипертензия.

На первый план выступают изменения, связанные с недостаточностью яичников, однако обращает на себя внимание то, что сохранение как яичниковой ткани, так и яичника приводит к практически идентичному симптомокомплексу. Однако почему так происходит? Для того чтобы ответить на этот вопрос, были изучены показатели эстрадиола после ГЭ, но они оставались в пределах референсных значений. И все же, почему сохраняется симптоматика? Были оценены уровни биогенных аминов, концентрации которых оказались повышенными (рис. 1). Кроме того, обнаружены признаки митохондриальной дисфункции. Данные нарушения могут свидетельствовать о комплексной дисфункции гипоталамических структур и продолговатого мозга, проявляющихся нарушениями центральной регуляции пищевого поведения и вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, которые лежат в основе развития синдрома вегетативной дистонии, артериальной гипертензии и метаболического синдрома, и могут выступать наряду с проявлениями митохондриальной дисфункции в качестве отдельных звеньев патогенеза развития «синдрома хирургической менопаузы».

Таким образом, как отметила проф. Н.М.Подзолкова, становится обоснованным назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в качестве патогенетиче-



ской терапии «синдрома хирургической менопаузы». В данном исследовании было показано, что МГТ оказывает положительный эффект на основные компоненты метаболического синдрома, развитие и прогрессирование которого характерно для женщин с хирургической менопаузой. На фоне 6 мес курса МГТ отмечены: снижение систолического и диастолического АД (рис. 2), нормализация суточного ритма АД; улучшение показателей липидного (рис. 3) и углеводного обмена; уменьшение жесткости и увеличение податливости сосудистой стенки. Все это приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин с хирургической менопаузой.

Менопауза: нарушение когнитивной функции и изменения настроения?

МГТ снижает риск развития деменции в 2 раза

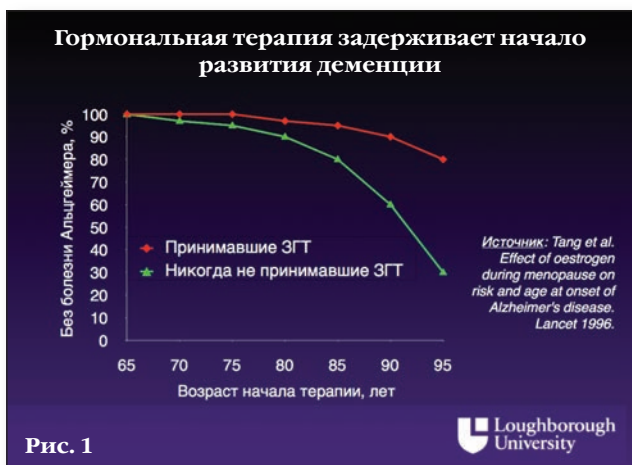
Профессор биологической психологии в Национальной школе спорта, физических упражнений и медико-санитарных дисциплин в университете Лафборо (Великобритания) **Eef Hogervorst** рассказала, что в менопаузе и перименопаузе женщины часто жалуются на перемены настроения и нарушение познавательных процессов. В контексте пре-, пери- и постменопаузальных периодов это происходит из-за недостаточной продукции половых гормонов, что может влиять на головной мозг.

Эстрогены оказывают протективное действие на мозговую ткань: стимулируют церебральный кровоток, разветв-

ление сети дендритов (посредством фактора роста нервной ткани), защищают от оксидативного стресса и токсичности А-бета, воздействуют на фактор, влияющий на процессы гибели/выживания и функционирования нейронов, модулируют высвобождение нейротрансмиттеров.

Вопрос заключается в том, должны ли проблемы с памятью, переменчивость настроения и депрессия лечиться





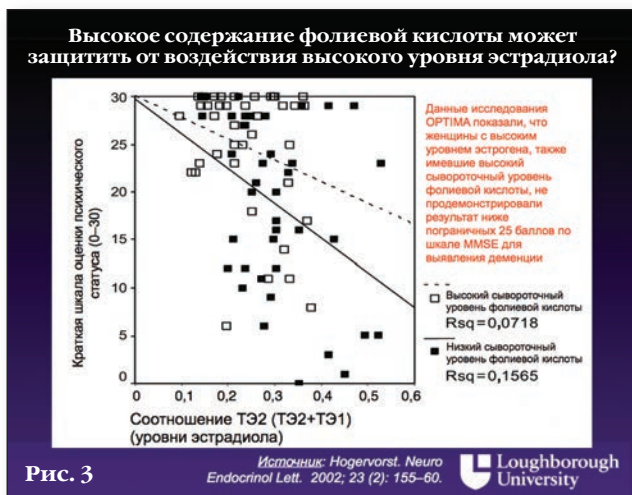
после менопаузы эстрогенными или другими гормональными препаратами. Клиницисты отмечают улучшение настроения после использования заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Как отметила проф. E.Hogervorst, важным моментом являются снижение когнитивной функции после менопаузы и влияние на нее гормональной терапии. В 2000 г. нами были опубликованы результаты наблюдательных исследований взаимосвязи гормональной терапии с риском развития деменции, которые показали, что риск деменции снижается почти в 2 раза, когда женщина после менопаузы получает гормональную терапию. Важно, что в данной когорте те женщины, которые принимали гормоны, показывали лучший результат, если до этого они вели здоровый образ жизни. Tang и соавт. опубликовали результаты исследования, которые показали, что гормональная терапия задерживает начало развития деменции (рис. 1). Чем дольше женщина получает гормональную терапию, тем дольше удастся оттянуть развитие деменции.

Самая распространенная форма деменции – болезнь Альцгеймера, которая характеризуется потерей памяти, неспособностью функционировать в повседневной жизни.

Как известно, гормональная терапия получила негативные отзывы после того, как несколько исследований с участием женщин, находящихся в периоде постменопаузы по меньшей мере 15 лет, показали существование связи между применением гормональной терапии и увеличением риска развития деменции и болезни сосудов.

Проф. E.Hogervorst рассказала, что существует «теория смещения здоровых клеток» (Brinton-Diaz, 2008), которая заключается в следующем: если нейроны здоровы, то эстрогены оказывают защитное действие, если же нейроны повреждены, эстрогены ускоряют патологию, нарушая нор-



мальную деятельность кальциевых каналов или митохондрий, и приводят к апоптозу. Таким образом, если патология уже есть, то при назначении эстрогенов она только усилится. Однако назначение эстрогенов может оказывать защитное действие и поддерживать здоровые клетки при их применении в возрасте, близком к возрасту наступления естественной менопаузы.

Duffy (2003 г.) описаны результаты рандомизированного контролируемого исследования (3 мес, n=36), в котором экстракты изофлавонов сои 60 мг в день улучшали когнитивную функцию независимо от симптомов менопаузы. Однако в данном исследовании участвовали женщины в возрасте 50–65 лет. В другом исследовании было показано, что такой эффект с возрастом и при длительном применении уменьшается.

Интересны результаты исследования ухудшения памяти у пожилых и связанных с этим факторами риска (SEMAR). Исследование было проведено в Индонезии с участием 719 женщин из сельских и городских районов острова Ява (68% женщин в возрасте от 52 до 99 лет). Изучали зависимость употребления разных видов сои и риска развития деменции. Было показано, что у женщин старше 68 лет потребление тофу, содержащего большое количество фитоэстрогенов, увеличило риск деменции на 30%. Употребление же темпе сократило риск на 20%. Следует отметить, что тофу изготавливается из соевого творога, а темпе – из ферментированных цельных бобов сои и содержит высокие уровни фолиевой кислоты и B_{12} . Как известно, при болезни Альцгеймера сывороточный уровень фолиевой кислоты ниже. Также известно, что, если у женщины повышенный уровень эстрогена, у нее повышен риск деменции, но, оказывается, снизить этот риск может высокий уровень фолатов в крови (рис. 3).

Для подтверждения этой теории были проведены опыты на крысах, которым выполнили овариэктомию и давали темпе. Темпе улучшил память у грызунов при нахождении пути из лабиринта. Был сделан вывод, что на когнитивные функции влияют уровни не только эстрогенов, но и фолатов.

В заключение своего доклада E.Hogervorst еще раз подчеркнула, что повышение уровня эстрогенов не защищает головной мозг, если терапия начата в пожилом возрасте. Остается под вопросом, в какой степени естественная менопауза повышает риск депрессии и когнитивных функций. Если гормональная терапия начата у пожилых женщин, то она имеет только короткий срок объективных положительных эффектов на познавательную функцию (3–4 мес), после чего эффекты могут обратиться вспять. Но может потребоваться терапия хирургической менопаузы до наступления возраста естественной менопаузы (50 лет). Защитная роль фолиевой кислоты (метилирование ДНК/эпигенетики) во время терапии (фито)эстрогенами требует изучения (Hogervorst, 2003; Irsan, 2013, 2014).

Генитоуринарный менопаузальный синдром: новая терминология, обоснование и дискуссия



Заслуженный деятель науки РФ, президент Ассоциации гинекологов-эндокринологов России и Российской ассоциации по менопаузе, д-р мед. наук, проф. **Вера Петровна Сметник** заметила, что используемые в настоящее время термины «атрофический кольпит (вагинит)», «вульво-вагинальная атрофия», «урогенитальные расстройства» не полностью отражают истинную этиопатогенетическую сущность и клиническую картину изменений в мочеполовом тракте в постменопаузе. В связи с этим совет директоров Международного общества по изучению сексуального здоровья женщин (ISSWSH) и совет попечителей Североамериканского общества по изучению менопаузы (NAMS) выступили инициаторами пересмотра терминологии.

Проф. В.П.Сметник ознакомила с определением генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) – симптомокомплекс, ассоциированный со снижением эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. ГУМС включает сухость, жжение во влагалище; диспареунию; сексуальные нарушения: снижение lubricации, дискомфорт, боль при половой жизни; нарушения мочеиспускания: рецидивирующие инфекции мочевых путей, недержание мочи.

Как отметила В.П.Сметник, частота ГУМС высока – от 25% в фазе менопаузального перехода до 50% – в постменопаузе (В.Е.Балан, 2006; S.Parish, 2013). Сексуальная дисфункция повышается в 4 раза: диспареуния – 64%, снижение либидо – 64%, избегание интимной связи – 58% (K.Levine и соавт., 2008; J.Simon и соавт., 2014). Доля сексуально активных женщин в 60–69 лет составляет 44,9%, 70–79 лет – 28,2% (M.Gass и соавт., 2011). Частота встречаемости недержания мочи у женщин от 40 до 60 лет составляет 24%, после 60 – более 30%, после 70 – более 40%. Распространенность недержания мочи зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет и до 51,4% при длительности менопаузы более 20 лет.

Проф. В.П.Сметник напомнила, что диагностика ГУМС включает: осмотр пациентки; гинекологическое исследование; инструментально-лабораторные методы (определение вагинального pH>5,0, определение индекса созревания вагинального эпителия, PAP-тест, микробиологи-

ческое исследование, микробиоценоз влагалища методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, кольпоскопию, ультразвуковое исследование органов малого таза).

Алгоритм обследования женщин с нарушениями мочеиспускания включает следующие этапы:

- I – анамнез, специальный опросник, анкета, дневник мочеиспускания;
- II – общий осмотр, гинекологическое исследование, функциональные пробы;
- III – комплексное уродинамическое исследование;
- IV – ультразвуковое исследование с трехмерной реконструкцией изображения, магнитно-резонансная томография, цистоскопия.

Одно из основных положений Всемирного консенсуса по лечению ГУМС: локальные эстрогены в низких дозах являются терапией выбора в случаях, когда клинические проявления постменопаузальных расстройств ограничены сухостью слизистой оболочки влагалища и болезненностью при половом акте. Однако существуют и открытые вопросы. Так, рекомендуется добавлять прогестины для защиты эндометрия, правда, долгосрочные исследования не проводились. Кроме того, открыт вопрос, можно ли применять эстрогены при раке молочной железы на фоне терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы.

Сегодня в нашей стране зарегистрировано много препаратов для менопаузальной гормональной терапии (МГТ), как системных, так и локальных. По данным разных авторов, системная МГТ при ГУМС оказывает положительный эффект, который составляет от 55 до 80%. В связи с этим следует остановиться на локальных препаратах. В России более 30 лет имеется опыт применения препаратов эстриола. Сейчас уже доступны низкие дозы эстриола (0,2; 0,03 мг), препараты, содержащие лиофилизированную культуру лактобактерий, прогестерон (см. рисунок). Эстрогены улучшают кровообращение влагалища и мочевых путей, пролиферацию клеток уротелия, уменьшают секрецию активных субстанций клетками уротелия (фактора роста нервов, цитокинов, простагландинов E₂ и т.д.), увеличивают содержание α-адренорецепторов в уретре и мочевом пузыре, снижают чувствительность холинорецепторов.

В заключение следует отметить, что термин ГУМС обеспечивает точную и исчерпывающую характеристику состояния, которое часто возникает в постменопаузальном периоде и сопровождается клиническими проявлениями. Ожидается, что термин ГУМС окажется приемлемым для использования врачами общей практики, клиническими специалистами, исследователями, методистами, женщинами с наличием проявлений данного синдрома, а также средствами массовой информации и представителями общественности. Все это позволит улучшить и расширить обмен информацией, научные исследования и образовательную деятельность в области генитоуринарных нарушений и половых расстройств у женщин в менопаузе.

Локальные препараты, зарегистрированные в России

Состав	Форма выпуска
Эстриол 1,0 мг в 1 г	Крем вагинальный
Эстриол 0,5 мг	Свечи вагинальные
Леофилизиованная культура лактобактерий <i>Lactobacillus casei casei rhamnosus Doderleini</i> – 341 мг, эстриол – 0,2 мг, прогестерон – 2,0 мг	Капсулы вагинальные
Эстриол 0,03 мг, ацидофильные бактерии	Таблетки вагинальные

Сексуальная дисфункция у женщин: какие гормоны виноваты?

МТ сексуальной дисфункции препаратом Фемостон эффективна у пациенток с физиологической и хирургической менопаузой

Заведующая отделением гинекологической эндокринологии НЧУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД», врач акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог, канд. мед. наук **Виктория Николаевна Касян** в своем докладе подняла не менее важную тему. Сексуальность играет большую роль в поддержании качества жизни у женщин любого возраста. В настоящее время женская сексуальность широко обсуждается в средствах массовой информации и окутана огромным количеством мифов. Так, например, считается, что полноценная сексуальная жизнь возможна только у женщин в возрасте до 30 лет.

В 1970 г. V.Masters и V.Johnson опубликовали модель сексуальности, которая для мужчин и женщин выглядела совершенно одинаково: возбуждение, плато, оргазм, разрешение. Однако это подходит для мужчин, женская сексуальность намного сложнее (рис. 1). Действительно, спонтанное сексуальное влечение может быть триггером, но в условиях эмоциональной близости с партнером, хорошего общего самочувствия и др. Достаточно много факторов модулирует сексуальность у женщин. Физиологические факторы (половые гормоны, нейротрансмиттеры, сопутствующие заболевания, прием препаратов) занимают далеко не первое место. Важную роль играют социокультурные (культурное отношение, религиозные верования) и психологические/межличностные факторы (депрессия/тревога, восприятие тела, трудности отношений, сексуальные проблемы партнера, бессонница/усталость, стресс).

К нарушениям сексуальной функции относятся:

- Нарушения влечения или интереса:
 - сниженное половое влечение (HSDD);
 - отвращение к сексу.
- Нарушения возбуждения.
- Нарушения оргазма.
- Боль во время секса:
 - диспареуния;
 - вагинизм;
 - боль, не связанная с коитусом.

Среди причин женской сексуальной дисфункции можно выделить психическое здоровье и взаимоотношения, психогенные (эмоциональный стресс, депрессия, прошлый сексуальный опыт, низкая самооценка), сосудистые (повышенное артериальное давление), нейрогенные (сахарный диабет, операции на тазовом дне и др.), гормо-

нальные (роль эстрогенов и андрогенов), ятрогенные (прием лекарств – антидепрессанты, биологически активные добавки, глюкокортикоиды, наркотики и пр.). Фундаментом женской сексуальности являются психическое здоровье и взаимоотношения с партнером. Наличие всех этих причин необходимо учитывать при установлении диагноза сексуальной дисфункции.

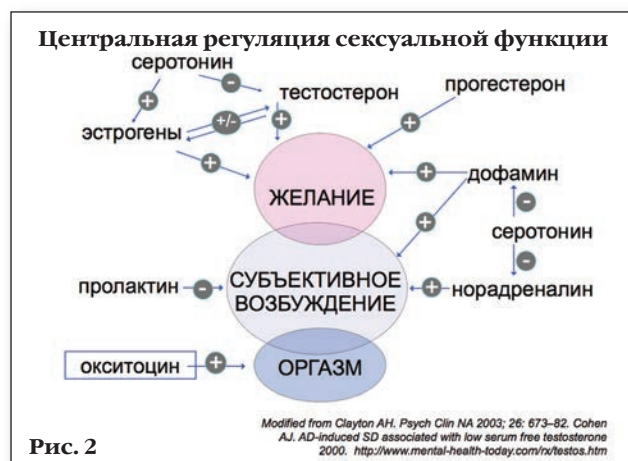
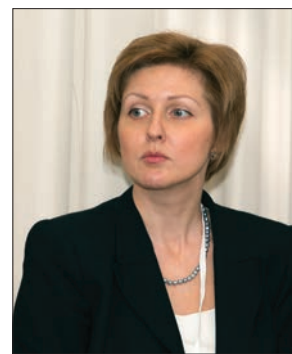
В.Н.Касян рассказала, что распространенность женской сексуальной дисфункции достаточно велика. Так, сниженное половое влечение наблюдается у 9–14% женщин, расстройством возбуждения – 17%, сниженное увлажнение – 5–28% и др.

Для выявления сексуальной дисфункции у женщин существует большое количество опросников (FSFI, DSDS, FSDS и др.). Можно задать пациентке простые прямые вопросы по поводу изменения количества и качества сексуальной активности или удовольствия, затем уточнить факторы риска. Необходимо провести физикальное обследование (определить системные или локальные факторы). Не последнее место занимают лабораторные исследования: фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, пролактин, тиреоидная функция, тестостерон, глобулин, связывающий половые стероиды.

В регуляции сексуальной функции участвует большое число эндогенных веществ (рис. 2). Так, дофамин играет роль в регуляции желания, норадреналин и серотонин посредством изменения работы нейромедиаторов модулируют субъективное возбуждение и оргазм. Важная роль в регуляции сексуальности отдается половым гормонам – эстрогенам, ответственным за женственность, и андрогенам, ответственным за либидо и желание.

Согласно общепринятой точке зрения, наибольшая частота сексуальной дисфункции у женщин отмечается после наступления менопаузы, но на самом деле это не так. Действительно, вазомоторные и эмоционально-психологические симптомы в климактерии и проявления вульвовагинальной атрофии оказывают негативное влияние на сексуальную сторону жизни, в связи с чем назначение местной и системной терапии женскими половыми гормонами способствует ее коррекции.

В.Н.Касян обратила особое внимание на то, что сложная природа женской сексуальной функции требует использования холистического подхода в лечении, поскольку де-



Сравнение индекса FSFI до и после лечения Фемостоном 1/5 конти у больных с овариэктомией (n=36)

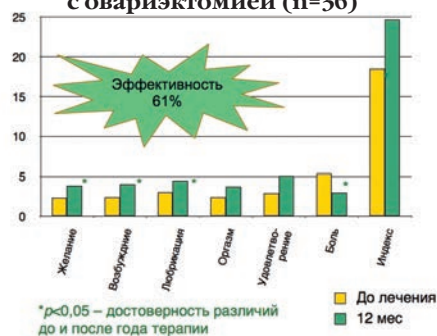


Рис. 3

Я.З.Зайдиева и соавт., 2009.

фицит гормонов не является единственной причиной сниженного сексуального желания. Фармакотерапия должна сочетаться с психологическими методиками для достижения наилучшего результата.

Фармакотерапия женской сексуальной дисфункции включает назначение:

- половых гормонов;
- антидепрессантов;
- DHEAS местно (при диспареунии);
- ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа: на фоне антидепрессантов;
- флибансерина (агонист 5-HT_{1A} и антагонист 5-HT_{2A}, исследования продолжаются);
- лечение боли: трициклические антидепрессанты, блокаторы Ca²⁺-каналов, габапентин, местные анестетики.

Сравнение индекса FSFI до и после лечения Фемостоном 1/5 конти у пациенток с физиологической менопаузой (n=41)



Рис. 4

Я.З.Зайдиева и соавт., 2009.

Назначение системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) может купировать достаточно много факторов женской сексуальной дисфункции. При МГТ уменьшаются вазомоторные жалобы, нормализуются сон и настроение. МГТ способствует устранению генитоуринарного синдрома (вульвовагинальной атрофии, рецидивирующих кольпитов, циститов и в итоге – диспареунии), который наблюдается чуть менее чем у 50% пациенток в менопаузе.

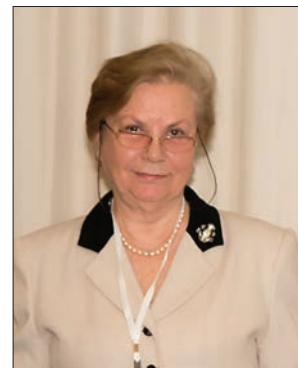
Как отметила В.Н.Касян, хорошим примером эффективности МГТ является исследование Я.З.Зайдиевой и соавт., в котором было показано, что при лечении препаратом Фемостон® 1/5 конти больных с овариэктомией эффективность в устранении женской сексуальной дисфункции составляла 61% (рис. 3), а у пациенток с физиологической менопаузой – 58% (рис. 4).

Частота применения менопаузальной гормональной терапии в некоторых регионах России

Российские гинекологи выбирают пероральный путь приема МГТ

Заслуженный деятель науки РФ, президент Ассоциации гинекологов-эндокринологов России и Российской ассоциации по менопаузе, д-р мед. наук, проф. **Вера Петровна Сметник** в начале своего доклада обратила внимание на данные Росстата, согласно которым из общего числа женщин в России (39 млн) основную группу составляют женщины в возрасте от 44 до 64 лет – 21,6 млн. После появления результатов исследований WHI (The Women's Health

Initiative – Инициатива во имя здоровья женщин) и освещения их средствами массмедиа отмечается резкое снижение применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) во всем мире. В этой ситуации возможны два сценария: отрицание МГТ или пересмотр результатов WHI. В течение последних 10 лет проводились анализы и реанализ результатов, и в 2014 г. были опубликованы всемирные рекомендации и принят консенсус по важности МГТ.



Основания для приема МГТ (%)

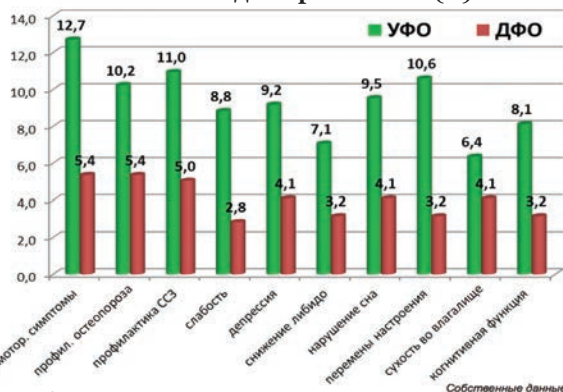


Рис. 1

Аргументы против МГТ (%)



Рис. 2

Интересны данные IMS (International Menopause Society – Международное общество по менопаузе) 2008 г. по применению МГТ в разных странах. Данные показали, что в России МГТ назначается очень редко: так, из 21 млн «целевых» женщин в возрасте 45–64 лет МГТ получали в 2008 г. только 130 769. В связи с этим, как отметила проф. В.П.Сметник, было решено провести исследование, которое бы показало, насколько часто врачи-гинекологи (женщины) старше 40 лет принимают МГТ. Во всех федеральных округах были распространены анонимные анкеты, в которых учитывались возраст, репродуктивная функция, семейный статус, индекс массы тела, физическая активность, использование гормональной контрацепции, личный и семейный анамнез. Кроме того, оценивали, принимают ли участники исследования МГТ, а также изучали аргументы против ее проведения.

Проф. В.П.Сметник представила частоту приема МГТ гинекологами Дальневосточного (ДФО) и Уральского (УФО) федеральных округов России с учетом частоты использования гормональной контрацепции. В ДФО (n=283) МГТ принимают 21,1%, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – 56,7%; в УФО (n=317) МГТ – 34,6%, КОК – 48,1%. При анализе оснований для приема МГТ было выявлено, что на первое место выходили вазомоторные симптомы, профилактика остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и др. (рис. 1). При этом все симптомы доминировали в УФО. Эти данные сравнили с последними результатами подобного исследования, проведенного в Италии. Выяснилось, что в Италии основанием для приема МГТ более чем в 60% случаев были вазомоторные симптомы.

В российском исследовании было показано, что в обоих округах наиболее часто врачи-гинекологи выбирали пероральный путь введения МГТ (в УФО – 87,9–90,0%, ДФО – 91,3–95,8%). Оценивали длительность приема МГТ: более 58,8% принимают МГТ более 1 года.

Ведущими причинами для прекращения МГТ были кровянистые выделения (в УФО – 4,6%, ДФО – 2,4%), рекомендации других специалистов, как правило врачей-онкологов (в УФО – 4,0%, ДФО – 2,4%), прибавка массы тела (в УФО – 4,0%, ДФО – 3,9%).

Интересны результаты изучения аргументов против МГТ, основным из них стало отсутствие симптомов (рис. 2).

Рис. 3 ...в терапии менопаузальных расстройств



Рис. 3 Примечание. ЭР – эстрогеновые рецепторы.

В итальянском исследовании получены практически похожие данные.

Как рассказала проф. В.П.Сметник, было проведено сравнение частоты приема МГТ гинекологами в некоторых федеральных округах России и странах Западной Европы. В России наиболее часто гинекологи принимают МГТ в УФО (34,6%), на втором месте – Центральный федеральный округ (Москва). Однако эти показатели уступают данным, например, из Германии (более 90%), Швеции (88,0%), Великобритании (66,2%) и Италии (56,0%).

Важно отметить эволюцию терапии менопаузальных расстройств (рис. 3). Сегодня в России доступна вся традиционная МГТ. Однако особые надежды сегодня возлагаются на тканеспецифический эстрогеновый комплекс, что важно для пациентов со склонностью к гиперпластическим процессам в молочной железе и матке.

Таким образом, представленный анализ показывает, в каких направлениях необходимо проводить образовательные программы для врачей с целью повышения их собственной мотивации, приверженности МГТ и, соответственно, мотивации к назначению МГТ пациенткам для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни женщин в России.

Менопаузальная гормональная терапия и рак яичника

Причинно-следственная связь между МГТ и раком яичника остается недоказанной

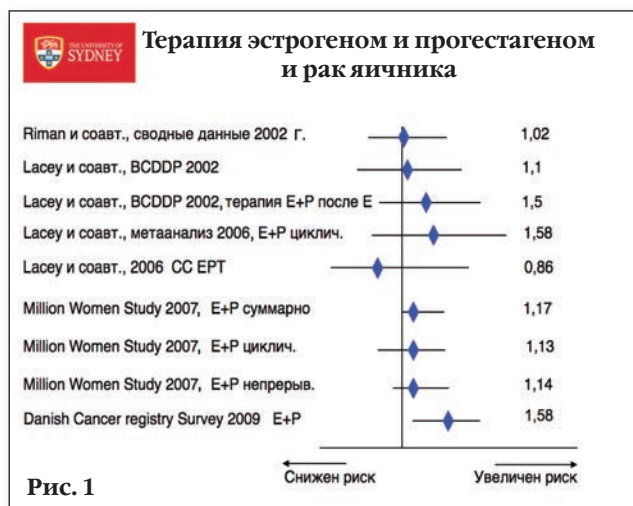
Клинический адъюнкт-профессор кафедры акушерства и гинекологии Сиднейской школы медицины, Университет Сиднея, глава Клиники по проблемам менопаузы и нарушений менструального цикла при Королевской больнице Северного Берега (Royal North Shore Hospital), президент Международного общества по менопаузе, проф. **Rod Baber** посвятил свой доклад такой проблеме, как рак яичника. Как он отметил, сегодня рак яичника занимает 7-е место в мире по распространенности среди рака у женщин. Это 8-я, наиболее частая причина смерти от рака. У 1 из 78 женщин рак яичника будет диагностирован в возрасте до 85 лет. Пожизненный риск составляет 1,5 на 100 человек. Кроме того, заболеваемость увеличивается с возрастом, наибольшая (80%) наблюдается у женщин старше 50 лет. Рак яичника наиболее широко распространен в Европе и Северной Америке и реже встречается в Азии.

Считается, что факторами риска рака яичника являются более частая овуляция, отсутствие беременностей, пожилой возраст, ожирение, генетические мутации BRCA1 и BRCA2,

менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Можно выделить и протективные факторы. Среди них перевязка труб, гистерэктомия, применение контрацептивов, большое количество беременностей/родов в анамнезе и кормление грудью.

Проф. R.Baber ознакомил с результатами исследований, целью которых было изучение эпидемиологии МГТ и рака яичника. Первое такое исследование было проведено в 1987 г. в Великобритании (4544 женщины). Оно показало, что после 5,6 года применения МГТ относительный риск (ОР) составил 1,43 (95% доверительный интервал – ДИ 0,62–2,82), т.е. был недостоверным. Результаты последующих исследований свидетельствовали о провоцирующем влиянии заместительной гормональной терапии (ЗГТ), однако они могут лишь отражать случайное или селективное назначение ЗГТ пациенткам с высоким риском, т.е. женщинам в перименопаузе с выраженными симптомами.





В 2000 г. был опубликован метаанализ 15 гетерогенных исследований типа случай–контроль. ОР рака яичника при эстрогензаместительной терапии составил 1,1 (95% ДИ 0,9–1,3), т.е. был недостоверным. Не было показано явной зависимости от дозы или длительности ЗГТ. В США было проведено 4 исследования, которые выявили относительно гомогенный ОР 1,3 (95% ДИ 1,0–1,6). Все вместе эти исследования не свидетельствуют о взаимосвязи между эпителиальным раком яичника и эстрогензаместительной терапией.

В 2007 г. в Великобритании было проведено масштабное исследование MWS (The Million Women Study) с участием 1 млн женщин. ОР рака яичника при ЗГТ составил 1,2. Было показано, что ОР не увеличивался при приеме ЗГТ менее 5 лет независимо от того, что пациентки получали – эстрогены или эстрогены + прогестагены. Кроме того, ОР был одинаков как при монотерапии эстрогенами, так и при приеме эстрогенов с прогестагенами. При терапии ЗГТ более 5 лет риск увеличивался у 0,04% женщин.

Если соотнести результаты основных исследований, становится ясно, что существует незначительный риск развития рака яичника при ЗГТ только эстрогенами. Однако при соотнесении результатов исследований, в которых применяли эстроген с прогестагеном, видно, что риска развития рака яичников нет (рис. 1).

Даже в рандомизированном исследовании WHI (The Women's Health Initiative – Инициатива во имя здоровья женщин) с участием 16 608 женщин при терапии эстроген + прогестин ОР рака яичника составил 1,58 (95% ДИ 0,77–3,24). Не было влияния на гистологический класс, стадию или степень рака, не было связи с длительностью терапии или комплаентностью.

Прогестагены: влияние на молочную железу и эндометрий

Выбор гестагенного компонента для МГТ может быть важным фактором в контексте риска РМЖ

Председатель кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета университетской клиники Мюнстера в Германии, проф. **Ludwig Kiesel** в своем докладе затронул важную тему – влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на молочную железу и эндометрий, что изучалось в ряде исследований. Хотя защитная роль



В 2015 г. опубликован метаанализ 52 эпидемиологических исследований. Основные результаты получены в проспективных исследованиях (последний прием ЗГТ экстраполирован вперед на 4 года). Было показано, что из 12 110 женщин, применявших ЗГТ, у 6601 (55%) развился рак яичника. ОР для применяющих ЗГТ составил 1,43 (95% ДИ 1,31–1,56), для применяющих ЗГТ или недавно завершивших прием – 1,37 (95% ДИ 1,29–1,46). После отмены терапии риск снижался со временем, но у пациенток, длительно применявших ЗГТ, оставался высоким еще в течение 10 лет. ОР составил 1,25 (95% ДИ 1,07–1,46). Было показано абсолютное увеличение заболеваемости на 1 на 1 тыс. пациенток после 5 лет применения и, возможно, 1 дополнительная смерть на 1700 пациенток. Важно отметить, что только в двух проспективных исследованиях обнаружили статистически достоверную связь между раком яичника и ЗГТ эстрогенами. В ретроспективных исследованиях увеличение риска не прослеживается. Степень риска также зависит от возраста пациенток (рис. 2). Так, прослеживается увеличение ОР с увеличением возраста.

Таким образом, как заметил проф. R.Baber, во всех когортных и исследованиях по типу случай–контроль сообщается об ОР, равном около 1. В крупнейшем рандомизированном контролируемом исследовании (WHI) не было отмечено значимого увеличения риска. Крупный метаанализ, тщательно проведенный, имеет ряд недостатков: неполные данные, различные результаты для разных подтипов рака, нет зависимости от дозы или длительности и других установленных факторов риска. Причинно-следственная связь между МГТ и раком яичника остается недоказанной.



прогестагенов на эндометрий известна уже в течение долгого времени, воздействие данных препаратов на молочную железу до сих пор остается не столь очевидным.

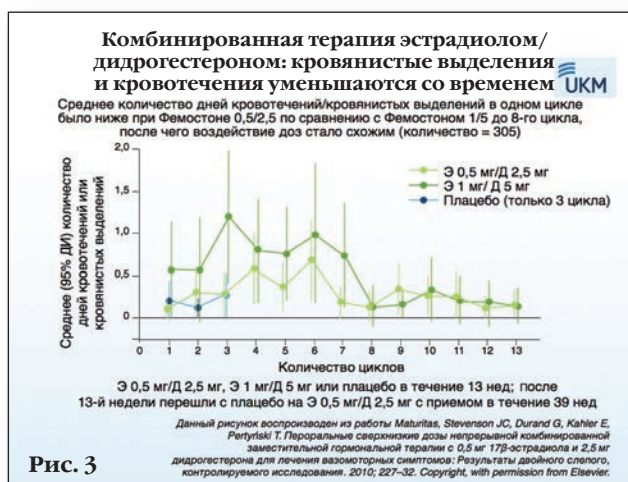
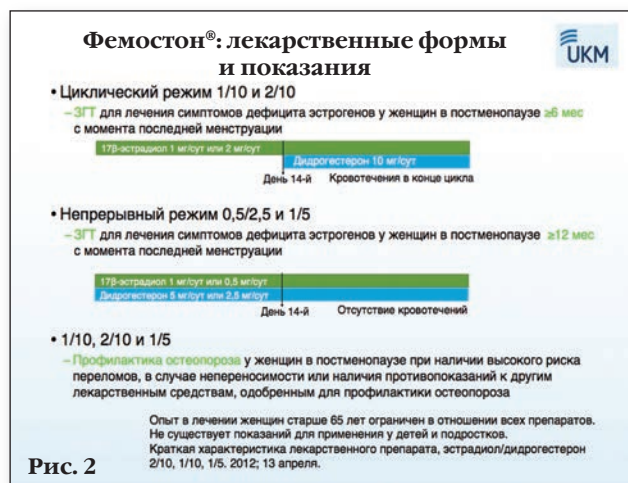
Проф. L.Kiesel рассказал про недавно проведенное французское когортное исследование E3N, в котором сравнивали разные прогестины в контексте риска развития рака мо-



лочной железы (РМЖ). В группах, получавших монотерапию эстрогенами или комбинированную эстроген-прогестагенную терапию, номегэстрола ацетат, дидрогестерон, промгестон, увеличения риска РМЖ выявлено не было. При терапии медрогестеном, хлормадиноном и медроксипрогестероном ацетатом (МПА) риск РМЖ был увеличен. Авторы пришли к выводу, что результаты позволяют предположить – выбор гестагенного компонента для МГТ может быть важным фактором в контексте риска РМЖ.

В другом, финском, когортном исследовании с включением женщин старше 50 лет, применяющих комбинированную МГТ 6 мес и более, после 5 лет терапии препараты, содержащие комбинацию эстрогена и дидрогестерона, не ассоциировались со значительным увеличением риска РМЖ по сравнению с отсутствием МГТ. Использование других комбинаций ассоциировалось с увеличенным риском по сравнению с отсутствием МГТ (рис. 1). В соответствии с результатами французского исследования E3N данные результаты позволяют предположить, что повышенный риск РМЖ, возможно, не является одинаковым для всех прогестагенов. Это же было показано и в последнем исследовании CECILE: в нем риск РМЖ возрастал при добавлении к эстрогену синтетического прогестагена (относительный риск – ОР 1,72) и производных тестостерона (ОР 3,35) по сравнению с комбинацией эстроген + натуральный прогестерон (ОР 0,80). В исследовании сравнивали разные прогестины в контексте риска развития РМЖ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что риск РМЖ зависит от типа прогестина, входящего в состав комбинированной эстроген-прогестагенной терапии.

Показано, что монотерапия эстрогенами вызывает дозозависимую пролиферацию эндометрия и злокачественность. Женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой обычно рекомендуют принимать прогестагены при назначении МГТ, что было выявлено в результате 3-летнего многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PEPI (The Postmeno-pausal Estrogen/Progestin Interventions – Влияние эстрогена/прогестина на женщин в постменопаузе). Среди женщин, принимавших монотерапию конъюгированным лошадиным эстрогеном, у 62% развились некоторые виды гиперплазии эндометрия и у 34% – сложная гиперплазия или атипия. Число аномальных образцов биопсии, характеризующихся наличием атипичных клеток, было низким для женщин, принимающих комбинированные препараты, при этом разница была незначительной между плацебо и любым из трех комбинированных препаратов. Авторы пришли к выводу, что женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой, которые получают эстрогенную МГТ, следует использовать схемы с содержанием прогестагенного компонента для защиты эндометрия. Прогес-



стаген может назначаться либо в последовательном режиме во II фазу менструального цикла на 14-й день каждого цикла, либо в виде непрерывного режима с эстрогенами.

Проф. L.Kiesel отметил, что подобрать лечение, соответствующее индивидуальным потребностям женщины, позволяет препарат Фемостон® (эстрадиол/дидрогестерон), который является пероральным лекарственным препаратом для МГТ, доступен в разных дозировках и режимах (рис. 2). Женщинам в постменопаузе, у которых со дня последней менструации прошло по меньшей мере 6 мес, Фемостон® 1/10 и Фемостон® 2/10 рекомендован в циклическом режиме для терапии симптомов дефицита эстрогенов. Женщинам в постменопаузе, у которых со дня последней менструации прошло по меньшей мере 12 мес, Фемостон® 1/5 рекомендован в непрерывном режиме для терапии симптомов дефицита эстрогенов. Фемостон® 1/10, 2/10 и 1/5 рекомендован для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе при наличии высокого риска переломов в случае непереносимости или наличия противопоказаний к другим лекарственным средствам, одобренным для профилактики остеопороза.

Комбинация эстрадиол/дидрогестерон имеет доказанный профиль безопасности, заметил проф. L.Kiesel. Так, воздействие комбинированной терапии эстрадиолом/дидрогестероном на профиль кровотечения оценивалась в исследовании 313 женщин, которые ощутили 50 приливов и более умеренной или тяжелой степени на предшествующей неделе (рис. 3). Интенсивность кровотечения или кровянистых выделений была преимущественно легкой. У большинства женщин совсем не было кровотечений или кровянистых выделений в ходе исследования.

Сердечно-сосудистые заболевания и менопаузальная гормонотерапия

Время старта МГТ после наступления менопаузы влияет на риск ССЗ

Клинический адъюнкт-профессор кафедры акушерства и гинекологии Сиднейской школы медицины, Университет Сиднея, президент Международного общества по менопаузе, проф. **Rod Baber** в своем докладе поднял тему влияния менопаузальной гормонотерапии (МГТ) на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

ССЗ поражают более 1/2 женщин старше 50 лет и представляют собой основную причину смерти женщин. Известно, что заболеваемость ССЗ с возрастом увеличивается, однако у женщин дополнительный риск накладывает наступление менопаузы. Связано это с изменениями обмена липидов, глюкозы, артериального давления и реактивности сосудов – все это происходит в постменопаузе. После наступления менопаузы наблюдаются нежелательные изменения состава тела – увеличивается доля андроида жира при снижении доли гинекоидного жира. Менопауза запускает негативные изменения со стороны многих метаболических и сердечно-сосудистых факторов. Конечно же, старение само по себе несет негативные метаболические эффекты, но в сочетании с менопаузой, дополняя друг друга, увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и диабета. Таким образом, терапевтическое воздействие на метаболические и менопаузальные факторы может снижать риск данных заболеваний.

В ряде исследований показано, что МГТ способна снизить сердечно-сосудистую заболеваемость. Особенно хорошо это показано на фоне терапии эстрогенами. Связано это с оксидом азота (NO), выделяемым эндотелиальными клетками и играющим ключевую роль в поддержании здоровья сосудов. NO ингибирует адгезию моноцитов и тромбоцитов, подавляет захват липопротеидов низкой плотности, расслабляет клетки гладкой мышечной ткани и ингибирует пролиферацию клеток гладких мышц. Благодаря влиянию эстрогенов на NO активируются все эти механизмы.

Однако, как отметил проф. R.Baber, следует учитывать действие прогестагенов при комбинированной МГТ, поскольку они по-разному влияют на состояние сердечно-сосудистой системы. Так, в исследовании M.Adams и соавт. (1997 г.) было показано, что применение конъюгированных эстрогенов (CEE) увеличивает потокопосредованную вазодилатацию сосудов, тогда как добавление к CEE медроксипрогестерона ацетата (МПА) подавляет ее. Поэтому очень важен правильный выбор прогестагена.

Еще одним важным фактором успешности МГТ являются сроки ее проведения. Так, в исследовании Rossouw, опубли-

кованном в 2007 г., было показано, что время старта МГТ после менопаузы значительно снижает риск ССЗ (рис. 1).

Проф. R.Baber обратил внимание на важность оценки влияния МГТ на развитие тромбозов и инсульта. Кроме того, риск увеличивается по мере увеличения дозы, возраста, индекса массы тела и является наивысшим в 1-й год терапии. По данным обсервационных исследований, на фоне низкодозированной трансдермальной терапии риск венозной тромбозии (ВТЭ) или инсульта не увеличивается (рис. 2). Следует иметь в виду и тот факт, что риск ВТЭ во многом зависит от типа прогестагена и длительности его приема.

Есть доказательства кардиопротективного действия МГТ, если она начата непосредственно в период менопаузы («окно возможности»). Это подтверждено в исследовании ELITE (Early and Late Intervention – Раннее и позднее вмешательство), в котором 504 женщины были рандомизированы на группы до 6 лет менопаузы («рано») и более 10 лет («поздно»). Пациенткам назначали эстроген – пероральный микронизированный эстрадиол 1 мг ± вагинально гель Р4 – 10 дней. Через 5 лет изучали толщину комплекса интима-медиа сонной артерии (СІМТ) и проводили оценку когнитивной функции. Были показаны значимые различия СІМТ в группах эстрадиола и плацебо среди рандомизированных «рано». В группе рандомизированных «поздно» различий СІМТ не было.

Как сказал проф. R.Baber, авторы последнего Кокрановского обзора подтверждают, что терапию МГТ следует начинать в возрасте 50–59 лет или в пределах 10 лет после последней менструации. В обзор включены результаты 19 исследований, 40 410 женщин в постменопаузе. Показано, что у женщин, начинающих МГТ и находящихся менее 10 лет в постменопаузе, относительный риск (ОР) смерти от ССЗ составляет 0,70 (95% доверительный интервал – ДИ 0,52–0,95), ИБС – 0,52 (95% ДИ 0,29–0,96), ВТЭ – 1,74 (95% ДИ 1,11–2,73). Увеличения риска инсульта в этой группе не наблюдалось. У женщин же, начинающих МГТ и находящихся более 10 лет в постменопаузе, отсутствуют доказательства какого-либо влияния на ИБС или сердечно-сосудистую смерть, ОР ВТЭ составил 1,96 (95% ДИ 1,37–2,80), инсульта – 1,21 (95% ДИ 1,06–1,38). Таким образом, авторы данного обзора поддерживают от того, чтобы рекомендовать МГТ для первичной кардио-профилактики.

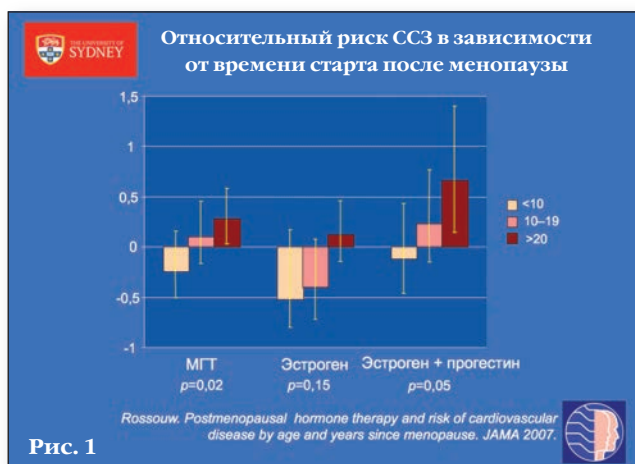


Рис. 1



Рис. 2

Клинико-фармакологические особенности гестагенов: взгляд клинического фармаколога

Прогестаген отвечает за безопасность МГТ

Евгения Валерьевна Ших, д-р мед. наук, проф. кафедры клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, напомнила, что воздействие на климактерические симптомы и факторы риска при проведении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) обеспечивается наличием в препарате эстрогена. Однако при применении только эстрогенов увеличивается риск пролиферации клеток (и эндометрия, и молочной железы). Прогестерон и его аналоги способствуют естественному торможению пролиферации и запускают процесс отслойки созревшего эндометрия. Таким образом, именно прогестаген обеспечивает безопасность МГТ.

Проф. Е.В.Ших напомнила, что гестагены (прогестины) представляют собой вещества, которые подобно прогестерону способны трансформировать эндометрий, подвергнутый воздействию эстрогенов, в секреторное состояние. В настоящее время существует огромное количество гестагенов, в комбинированной терапии используются дидрогестерон, медроксипрогестерон ацетат (МПА), дроспиренон, левоноргестрел, тиболон.

Поскольку стероидные рецепторы неспецифичны, стероидные препараты могут связываться с разными рецепторами, поэтому при выборе прогестагенов следует ориентироваться на степень сродства к рецепторам. Поскольку речь идет о препаратах для МГТ, то основной фармакодинамический эффект будет связан с силой связи препарата с прогестероновыми рецепторами. Связь с другими рецепторами рассматривается как побочный эффект.

Самую слабую связь с прогестероновыми рецепторами имеют тиболон и его метаболиты. Тиболон неспецифичен и выступает как агонист всех типов стероидных рецепторов примерно в равной степени (как к эстрогенам, так и прогестерону). Он имеет высокую связь с белком-переносчиком стероидных гормонов. Клинически наблюдаемый проанδροгенный эффект тиболон связан не с повышением в плазме крови уровня тестостерона, а со снижением уровня глобулинсвязывающих половых стероидов.

Связь средней силы с прогестероновыми рецепторами имеет дроспиренон, который является производным спиролактона, обладает неспецифическим действием: гестагенным, антигонадотропным, антиандрогенным и антиминералокортикоидным. Дроспиренон неспецифично взаимодействует с рецепторами: стимулирует рецепторы

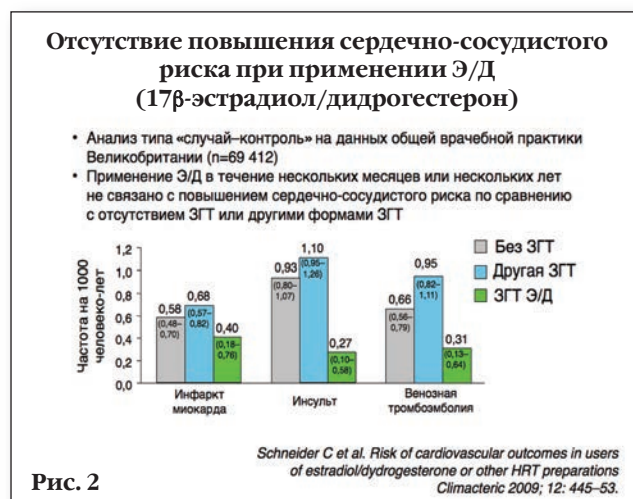
как эстрогенов, так и прогестеронов. Нежелательные явления включают гиперкалиемию, венозную тромбозную, неоплазию печени и повышение артериального давления.

В группу препаратов, имеющих сильное сродство к прогестероновым рецепторам, входят полусинтетические (прогестерон, дидрогестерон) и синтетические (МПА, левоноргестрел и норэтистерон) прогестагены.

Проф. Е.В.Ших рассказала, что было предложено множество синтетических оральных производных прогестерона, однако при их назначении наблюдаются андрогенизация, задержка жидкости в организме, изменение уровня липопротеинов высокой плотности, головная боль, нарушения настроения. Существует также вероятность тератогенного действия. Широко обсуждается исследование WHI (The Women's Health Initiative – Инициатива во имя здоровья женщин), которое выявило, что применение конъюгированных лошадиных эстрогенов (КЛЭ) + МПА приводит к повышению риска венозной тромбозной, ишемического инсульта, рака молочной железы (РМЖ). Однако в настоящее время не решен вопрос о том, могут ли комбинации препаратов, отличные от КЛЭ/МПА, например, с использованием прогестерона или дидрогестерона, приводить к результатам, отличным от результатов исследования WHI.

Известно, что прогестерон и дидрогестерон эффективно предотвращают гиперплазию эндометрия. Так, в исследованиях, в которых проводилась биопсия эндометрия, распространенность гиперплазии при применении дидрогестерона была ниже ожидаемой спонтанной частоты, т.е. находилась между 0 и 2%. Таким образом, основная цель комбинации с прогестагеном – предотвращение гиперпролиферации эндометрия – может быть достигнута путем применения дидрогестерона. В противоположность дидрогестерону и синтетическим прогестинам, широко используемым в заместительной гормональной терапии (ЗГТ), прогестерон может не обеспечивать достаточной защиты эндометрия у отдельных больных в связи с чрезмерным метаболизмом.

При выборе прогестагена важна оценка риска развития РМЖ. По данным двух исследований, применение



дидрогестерона или прогестерона может быть предпочтительным по сравнению с другими прогестинами (рис. 1).

Однако какой гестаген выбрать для МГТ – прогестерон или дидрогестерон? Проф. Е.В.Ших обратила внимание присутствующих на результаты исследования E3N, которые показали, что микронизированный прогестерон может быть не столь мощным, как другие прогестины, в отношении предотвращения вызванного эстрогенами рака эндометрия у женщин в постменопаузе. Всасывание прогестерона, даже в микронизированной форме после перорального введения, очень вариабельно, и биодоступность невелика. Дозы прогестерона выше терапевтических небезопасны, особенно для женщин, склонных к задержке жидкости и повышению артериального давления.

Дидрогестерон представляет собой ретропрогестерон, т.е. стереоизомер прогестерона. В результате этой оптической изомерии дидрогестерон имеет несколько иные фармакологические свойства. Так, по сравнению с прогестероном дидрогестерон не влияет на уровни липопр-

теинов высокой плотности, водно-электролитный баланс и коагуляцию. Комбинации эстрадиола/дидрогестерона (Дюфастон®) не оказывают влияния на уровень глюкозы натощак. Применение дидрогестерона улучшает чувствительность к инсулину, в отличие от других прогестагенов, при применении в комбинации с эстрогеном. Дидрогестерон может снижать тромбогенный эффект эстрогенов, вероятно, через выраженную активацию фибринолитической системы, а также через специфические противовоспалительные эффекты. Комбинация эстрадиол/дидрогестерон также показала уменьшение сердечно-сосудистого риска, даже ниже, чем при отсутствии МГТ (рис. 2).

Таким образом, комбинация эстрадиола с дидрогестероном, как отметила проф. Е.В.Ших, позволяет избежать гиперпролиферации эндометрия, сохранить положительное влияние эстрадиола (т.е. эффективное подавление климактерических симптомов и предотвращение переломов вследствие остеопороза) и снизить наиболее важные риски, связанные с прогестагенным компонентом схем МГТ.