



# Переходный период в жизни женщины и тактика выбора терапии: менопаузальная гормональная терапия или комбинированные оральные контрацептивы

И. А. Иловайская

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

**Цель обзора:** анализ рекомендаций по назначению менопаузальной гормональной терапии и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) пациенткам в период перехода к менопаузе для оптимизации выбора тактики их ведения.

**Основные положения.** Уже в переходный период к менопаузе, особенно в его позднюю фазу, у трети женщин могут появиться показания для менопаузальной гормональной терапии. Средством выбора лечения в данный период будут препараты для циклического применения, содержащие 2 мг или 1 мг 17β-эстрадиола или эстрадиола валерата.

Сам по себе возрастной фактор не может служить основанием для отказа от назначения КОК, поскольку комбинированная гормональная контрацепция сохраняет преимущества перед другими противозачаточными методами и в старшей возрастной группе. Однако часто ставится вопрос и о средствах контрацепции. На фоне приема КОК, помимо значительного снижения вероятности нежелательной беременности, отмечаются уменьшение частоты рака яичников и эндометрия, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронических тазовых болей, кровотечений/анемии и другие эффекты, которые являются дополнительными благоприятными факторами сохранения здоровья. Но необходимо учитывать сопутствующие соматические и гинекологические заболевания, которые к этому возрасту имеются у 40–60% женщин и которые могут быть противопоказанием для назначения КОК.

**Заключение.** В позднем репродуктивном периоде или ранней фазе перехода к менопаузе у сексуально активных женщин без проявлений климактерического синдрома прием КОК может быть лучшим методом контрацепции. Женщины с гипоменструальным синдромом, вступившие в позднюю фазу перехода к менопаузе, испытывающие симптомы климактерического синдрома и/или сексуальной дисфункции, скорее нуждаются в назначении менопаузальной гормональной терапии в циклическом режиме с индивидуальным подбором альтернативных средств контрацепции.

**Ключевые слова:** перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, комбинированные оральные контрацептивы.

## Female Change of Life and Approaches to Treatment Choice: Menopausal Hormone Therapy or Combined Oral Contraceptives

I. A. Ilovaiskaya

M. F. Vladimirov Moscow Regional Clinical Research Institute

**Objective of the Review:** To analyze guidelines for prescribing menopausal hormone therapy and combined oral contraceptives (COC) for women during the transition to menopause, in order to optimize management protocols for this group of women.

**Key Points:** Menopausal hormone therapy may be indicated for one-third of women as early as during the transition to menopause, especially in its late phase. Medications of choice for such women are preparations containing 2 mg or 1 mg of 17β-estradiol or estradiol valerate and taken in cycles.

Many women still require contraception. COC not only significantly decrease the risk of unwanted pregnancy, but also reduce rates of ovarian and endometrial cancer, pelvic inflammatory disorders, chronic pelvic pain, and hemorrhage/anemia. They also have additional positive effects that help in maintaining women's health. Between 40% and 60% of women of premenopausal age, however, have concomitant somatic and/or gynecological disorders, which may contraindicate COC and should be taken into consideration.

**Conclusion:** For sexually active women without signs of menopausal syndrome, COC may be the best contraceptive method in the late reproductive period and the early transition to menopause. Women with hypomenorrhea, menopausal syndrome, and/or sexual dysfunction who have entered the late transition to menopause should rather be given menopausal hormone therapy in cycles, in addition to using other means of contraception, chosen on an individual basis.

**Keywords:** perimenopause, menopausal hormone therapy, combined oral contraceptives.

Демографические изменения в структуре современного общества привели к однозначной тенденции увеличения количества женщин старше 40 лет. По прогнозам ВОЗ, к 2050 г. треть населения планеты будут составлять пожилые люди, и большинство из них — женщины. Именно поэтому проблемы, связанные с состоянием здоровья женщины во вторую половину ее жизни, являются одним из приоритетных направлений современной медицины.

В этот период происходит угасание репродуктивной функции женского организма, и вместе со снижением уровня половых стероидов повышается частота признаков

и симптомов, которые традиционно считаются клинко-биохимическими маркерами ускоренного старения: избыточной массы тела и ожирения, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, АГ, остеопении и остеопороза, а также сниженного качества жизни [1–6]. В этот период приходится решать многочисленные и порой противоречивые задачи: с одной стороны, устранение первых симптомов климактерического синдрома, восстановления репродуктивной функции, с другой — выбор контрацепции, лечение гинекологических и соматических заболеваний и пр. [7].

**Целью** настоящего обзора является анализ рекомендаций по назначению менопаузальной гормональной терапии и КОК

Иловайская Ирина Адольфовна — к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского». 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, кор. 1. E-mail: irena.ilov@yandex.ru



пациенткам в период перехода к менопаузе для оптимизации выбора тактики их ведения.

Согласно многим эпидемиологическим исследованиям, у большинства здоровых женщин в 50–52 года отмечается менопауза — последняя менструация, обусловленная функцией собственной репродуктивной системы [4–6]. Этому событию предшествуют 5–8 лет переходного периода, в течение которого наблюдаются клинически значимые изменения менструального цикла на фоне изменения продукции половых стероидов.

Переходный период (переход к менопаузе) условно разделяют на раннюю и позднюю фазу [8]. Длительность ранней фазы (стадия –2 по Stages of Reproductive Aging Workshop) варьирует индивидуально и клинически знаменует нарушением длительности последовательных менструальных циклов в течение последних 12 мес, при этом может наблюдаться как удлинение, так и укорочение цикла (значимым принято считать отклонение длительности менструального цикла от привычного на 7 дней и более) [9].

Гормональными характеристиками ранней фазы переходного периода являются низкий уровень антимюллера гормона и транзиторное повышение уровня ФСГ. При эхографическом исследовании яичников число антральных фолликулов составляет не более двух. С одной стороны, в этот период увеличивается количество ановуляторных циклов на фоне сниженного овариального запаса, с другой — повышенные концентрации ФСГ могут вызывать ускорение фолликулогенеза [10]. В данную фазу сохраняется продукция эстрогенов, достаточная для пролиферативных изменений эндометрия, однако снижается продукция прогестерона во вторую фазу менструального цикла.

Появление задержек менструаций на 60 дней и более свидетельствует о наступлении поздней стадии перехода к менопаузе (стадия –1 по Stages of Reproductive Aging Workshop), длительность которой не превышает 3 лет [8]. Этот период характеризуется значимым уменьшением продукции эстрадиола, и поэтому уже могут появляться многочисленные симптомы, ассоциированные с дефицитом эстрогенов, а именно изменение настроения, повышенная усталость и раздражительность, тревога и внутреннее напряжение, нарушение концентрации внимания, увеличение веса и/или изменение пропорций тела, ухудшение сна, боли в суставах/пояснице, сухость во влагалище, недержание мочи, сексуальная дисфункция, сухость кожи, ухудшение состояния волос и ногтей и др. [1, 11–13]. «Классическим» признаком угасания функции яичников являются горячие приливы, однако они редко существуют изолированно, более того, другие симптомы могут беспокоить женщину гораздо сильнее [1].

В течение поздней фазы менопаузального перехода примерно треть женщин испытывают симптомы депрессии и тревожных расстройств, у них ухудшается сон, отмечаются снижение либидо и сексуальная дисфункция [14–16]. Сексуальная активность женщин средней возрастной группы зависит от многих факторов, среди которых важное место занимают общее физическое и ментальное здоровье, социальное благополучие, качество партнерских взаимоотношений и пр. [1]. На эту важную сферу жизни женщины могут оказать существенное влияние появление сухости влагалища/диспареунии, депрессивные расстройства, вазомоторные нарушения, а также снижение самооценки, связанное с возрастными изменениями [17].

Таким образом, уже в переходный период к менопаузе, особенно в его позднюю фазу, у трети женщин могут

появиться показания для менопаузальной гормональной терапии. Средством выбора лечения в данный период будут препараты для циклического применения, содержащие 2 мг или 1 мг 17β-эстрадиола или эстрадиола валерата. Высокие требования сегодня предъявляются к выбору гестагенного компонента, который должен обеспечить защиту эндометрия, быть метаболически нейтральным, безопасным при длительном применении, в большинстве случаев оптимально, чтобы не было перекрестной чувствительности с рецепторами к другим стероидным гормонам. Этим многочисленным требованиям отвечает дидрогестерон — хорошо изученный прогестаген, широко применяющийся в составе препаратов для менопаузальной гормональной терапии [18, 19]. Важным аспектом является воздействие на систему гемостаза, которое наблюдается у ряда гестагенов (например, производных норpregнана) [20]. Дидрогестерон не оказывает влияния на систему гемостаза, и риск тромбозов на фоне применения этого препарата не повышается [20].

Нужна ли женщине старше 40 лет контрацепция? Ответ однозначный — нужна! Несмотря на возрастное снижение овариального резерва и увеличение числа ановуляторных циклов, вероятность наступления спонтанной беременности сохраняется даже через 1–2 года после наступления менопаузы. Поэтому изменение характера менструального цикла и даже повышение уровня ФСГ не стоит рассматривать как надежную защиту от нежелательной беременности [21].

КОК, согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции (ВОЗ, 2015), являются одними из самых эффективных противозачаточных средств, уступаая только методам долговременной гормональной контрацепции, внутриматочной контрацепции и стерилизации [22]. На фоне приема КОК, помимо значительного снижения вероятности нежелательной беременности, отмечаются уменьшение частоты рака яичников и эндометрия, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронических тазовых болей, кровотечений/анемии и другие эффекты, которые являются дополнительными благоприятными факторами сохранения здоровья [22, 23]. Однако пероральная контрацепция может быть назначена здоровым некурящим женщинам с нормальной массой тела и без дополнительных факторов риска тромбозов.

Сам по себе возрастной фактор не может служить основанием для отказа от назначения КОК, поскольку комбинированная гормональная контрацепция сохраняет преимущества перед другими противозачаточными методами и в старшей возрастной группе [22]. Но необходимо учитывать сопутствующие соматические и гинекологические заболевания, которые к этому возрасту имеются у 40–60% женщин и могут быть противопоказанием для назначения КОК [24], но не будут ограничивать применение менопаузальной гормональной терапии эстрадиолом и дидрогестероном.

Несмотря на то что в последние годы для женщин позднего репродуктивного возраста предлагают КОК с 17β-эстрадиолом или эстрадиола валератом, основным показанием для их применения служит все-таки контрацепция, а не купирование климактерических симптомов. Если здоровая, сексуально активная женщина в возрасте после 40 лет принимает КОК с целью контрацепции, симптомы наступающего климактерического синдрома могут быть сглажены, но это не значит, что всем женщинам, испытывающим вазомоторные и психоэмоциональные симптомы в переходном периоде к менопаузе, стоит назначать КОК.

Прием КОК может сопровождаться побочными эффектами, становящимися причиной прекращения лечения.

Так, в недавнем европейском ретроспективном исследовании было отмечено, что 34,9% женщин прекратили прием КОК (среди которых были препараты с 20 мкг или 30 мкг этинилэстрадиола) и среди наиболее частых причин называли трудности контроля менструального цикла, прибавку массы тела и головные боли [25]. В других исследованиях также отмечалось, что плохой контроль менструального цикла, изменение настроения, увеличение массы тела, напряжение в молочных железах, головные боли, повышение АД и другие нежелательные эффекты приводят к отказу от приема КОК [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования продемонстрировали, что раннее начало менопаузальной гормональной терапии — а старт менопаузальной гормональной терапии в период перехода к менопаузе является самым ранним из возмож-

ных — обеспечивает максимальное сохранение здоровья женщины в долгосрочной перспективе и становится важным гарантом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний — ведущей причины смертности женщин старше 60 лет [1, 2, 26]. Преимуществами менопаузальной гормональной терапии являются дозы эстрогенов и гестагенов, с физиологической точки зрения наиболее соответствующие данному периоду в жизни женщины. В позднем репродуктивном периоде или ранней фазе перехода к менопаузе у сексуально активных женщин без проявлений климактерического синдрома прием КОК может быть лучшим методом контрацепции. Однако женщины с гипоменструальным синдромом, испытывающие симптомы климактерического синдрома и/или сексуальной дисфункции, скорее нуждаются в назначении менопаузальной гормональной терапии с индивидуальным подбором альтернативных средств контрацепции.

## ЛИТЕРАТУРА

- Юренева С. В., Ильина Л. М., Сметник В. П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3: 21–7. [Yureneva S. V., Il'ina L. M., Smetnik V. P. Starenie reproduktivnoi sistemy zhenshchin: ot teorii k klinicheskoi praktike. Chast' I. Endokrinnye i klinicheskie kharakteristiki stadii reproduktivnogo stareniya zhenshchin. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 3: 21–7. (in Russian)]
- Rees M. EMAS position statements and clinical guides. *Maturitas*. 2014; 77(4): 303–4.
- Polotsky H. N., Polotsky A. J. Metabolic implications of menopause. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28(5): 426–34.
- Khan U. I., Wang D., Karvonen-Gutierrez C. A., Khalil N., Ylitalo K. R., Santoro N. Progression from metabolically benign to at-risk obesity in perimenopausal women: a longitudinal analysis of study of women across the nation (SWAN). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(7): 2516–25.
- Yousefzadeh G., Mahdavi-Jafari F., Shokoohi M., Najafpour H., Haghdoost A. A., Modares-Nejad V. Modulation of coronary artery disease risk factors by menopausal status: A population based study among Iranian women (KERCADRStudy). *ARYA Atheroscler.* 2013; 9(6): 332–6.
- Wu X., Cai H., Kallianpur A., Gao Y.-T., Yang G., Chow W.-H. et al. Age at menarche and natural menopause and number of reproductive years in association with mortality: results from a median follow-up of 11.2 years among 31,955 naturally menopausal chinese women. *PLoS One*. 2014; 9(8): e103673.
- Овсянникова Т. В., Куликов И. А. Контрацептивные и лечебные возможности эстроген-гестагенных препаратов. *Гинекология*. 2017; 19(2): 5–8. [Ovsyannikova T. V., Kulikov I. A. Kontratseptivnye i lechebnye vozmozhnosti estrogen-gestagennykh preparatov. *Ginekologiya*. 2017; 19(2): 5–8. (in Russian)]
- Harlow S. D., Gass M., Hall J. E., Lobo R., Maki P., Rebar R. W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(4): 1159–68.
- Santoro N., Taylor E. S. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011; 38(3): 455–66.
- Santoro N., Brockwell S., Johnston J., Crawford S. L., Gold E. B., Harlow S. D. et al. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2007; 14(3 pt.1): 415–24.
- Moilanen J., Aalto A. M., Hemminki E., Aro A. R., Raitanen J., Luoto R. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas*. 2010; 67(4): 368–74.
- Lewis V. Undertreatment of menopausal symptoms and novel options for comprehensive management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25(11): 2689–98.
- Thurston R., Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011; 38(3): 489–501.
- Bromberger J. T., Kravitz H. M. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over ten years. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011; 38(3): 609–25.
- Cohen L. S., Soares C. N., Vitonis A. F., Otto M. W., Harlow B. L. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006; 63(4): 385–90.
- Mansell D., Salinas G. D., Sanchez A., Abdolrasulnia M. Attitudes toward management of decreased sexual desire in premenopausal women: a national survey of nurse practitioners and physician assistants. *J. Allied Health* 2011; 40(2): 64–71.
- Dennerstein L., Lehert P., Guthrie J. R., Burger H. G. Modeling women's health during the menopausal transition: a longitudinal analysis. *Menopause*. 2007; 14(1): 53–62.
- Seeger H., Mueck A. Effects of dydrogesterone on the vascular system. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 23(suppl.1): S2–8.
- Schindler A. E. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003; 46(suppl.1): S7–16.
- Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G., Conard J., Meyer G., Lévesque H. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115(7): 840–5.
- Rothman K. J., Wise L. A., Sørensen H. T., Riis A. H., Mikkelsen E. M., Hatch E. E. Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark. *Fertil. Steril.* 2013; 99(7): 1958–64.
- Кузнецова И. В. Персональный подбор гормональной контрацепции. *Гинекология*. 2017; 19(4): 36–43. [Kuznetsova I. V. Personal'nyi podbor gormonal'noi kontratseptsii. *Ginekologiya*. 2017; 19(4): 36–43. (in Russian)]
- Прилепская В. Н., Сметник В. П. Перименопауза: от контрацепции к заместительной гормональной терапии. Преимущества дроспиренона (в помощь практикующему врачу). *Гинекология*. 2009; 5: 4–9. [Prilepskaya V. N., Smetnik V. P. Perimenopauza: ot kontratseptsii k zamestitel'noi gormonal'noi terapii. Preimushchestva drosiprenona (v pomoshch' praktikuuyemu vrachu). *Ginekologiya*. 2009; 5: 4–9. (in Russian)]
- Овсянникова Т. В., Куликов И. А. Контрацептивные и лечебные возможности эстроген-гестагенных препаратов. *Гинекология*. 2017; 19(2): 5–8. [Ovsyannikova T. V., Kulikov I. A. Kontratseptivnye i lechebnye vozmozhnosti estrogen-gestagennykh preparatov. *Ginekologiya*. 2017; 19(2): 5–8. (in Russian)]
- Fruzzetti F., Perini D., Fornaciari L., Russo M., Bucci F., Gadducci A. Discontinuation of modern hormonal contraceptives: an Italian survey. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2016; 21(6): 449–54.
- Hodis H. N., Mack W. J. A "window of opportunity": the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res.* 2011; 1379: 244–52. ■

Библиографическая ссылка:

Иловайская И. А. Переходный период в жизни женщины и тактика выбора терапии: менопаузальная гормональная терапия или комбинированные оральные контрацептивы // Доктор.Ру. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 27–30.

Citation format for this article:

Ilovaiskaya I. A. Female Change of Life and Approaches to Treatment Choice: Menopausal Hormone Therapy or Combined Oral Contraceptives. *Doctor.Ru*. 2017; 13(142)—14(143): 27–30.