



Преимущества ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии — большие возможности при минимальных рисках

С.С. Апетов, В.В. Апетова

ООО «Центр эндокринного здоровья»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать эффективность и безопасность ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии (МГТ). **Основные положения.** В развитых странах неуклонно увеличивается продолжительность жизни, в связи с чем становится все более актуальной проблема улучшения качества жизни женщин старших возрастных групп. В среднем треть (а в случае наступления ранней или преждевременной менопаузы — половина) жизни современной женщины приходится на период постменопаузы. Прекращение синтеза эстрогенов в яичниках после наступления менопаузы ассоциируется со значительным снижением качества жизни, развитием вазомоторных симптомов, ухудшением сна, ускоренным старением кожи, увеличением риска сердечно-сосудистой патологии и ряда других соматических заболеваний, урогенитальной атрофией, остеопорозом и когнитивными нарушениями. Назначение МГТ является доказанным и эффективным способом повысить качество жизни, однако по-прежнему актуальными остаются вопросы безопасности применения половых гормонов у женщин старших возрастных групп. В данной работе рассмотрены эффективность и безопасность перорального препарата МГТ, содержащего 0,5 мг 17β-эстрадиола в сочетании с 2,5 мг дидрогестерона.

Заключение. Появление ультранизкодозированных препаратов МГТ позволило существенно снизить число побочных эффектов терапии половыми гормонами в постменопаузе по сравнению с таковым при более высоких дозах эстрадиола при сопоставимых клинических результатах.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, ультранизкодозированные препараты, эстрадиол, дидрогестерон.

Вклад авторов: Апетов С.С. — подбор и анализ источников литературы, написание текста статьи, утверждение рукописи к публикации; Апетова В.В. — анализ источников литературы, финальное редактирование рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Апетов С.С., Апетова В.В. Преимущества ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии — большие возможности при минимальных рисках. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 41–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-41-47

Advantages of the Ultralow-dose Hormonal Menopausal Therapy: An Ample Opportunity with Minimal Risks

S.S. Apetov, V.V. Apetova

Endocrine health Centre LLC; 58A Sverdlovskiy Prosp., Chelyabinsk, Russian Federation 454080

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse the efficacy and safety of the ultralow-dose menopausal hormonal therapy (MHT).

Key Points. In developed countries, the life expectancy is growing and the issue of improved quality of life of elderly women is becoming quite acute. On the average, a third (or a half for early menopause) of a modern woman's life falls on the post-menopause period. Termination of oestrogen synthesis in ovaries during menopause is associated with marked reduction in the quality of life, development of vasomotor symptoms, sleep disturbances, accelerated skin ageing, an increased risk of cardiovascular pathologies and a number of somatic disorders, urinogenital atrophy, osteoporosis, and cognitive disorders. MHT is a proven and efficient means of quality of life improvement; however, the safety of sex hormone therapy in elderly women is still a topical issue. In this article, we are discussing the efficacy and safety of oral MHT drug containing 0.5 mg of 17β-estradiol and 2.5 mg of didrogesteron.

Conclusion. The advent of ultralow-dose MHT drugs allowed significantly reducing the number of side effects from sex hormone therapy during post-menopause vs. side effects from higher doses of estradiol with comparable clinical effects.

Keywords: menopausal hormonal therapy, ultralow-dose drugs, estradiol, didrogesteron.

Contributions: Apetov, S.S. — selection and analysis of references, text of the article, approval of the manuscript for publication; Apetova, V.V. — analysis of references, final article editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Apetov S.S., Apetova V.V. Advantages of the Ultralow-dose Hormonal Menopausal Therapy: An Ample Opportunity with Minimal Risks. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 41–47. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-41-47

Первичным показанием к менопаузальной гормональной терапии (МГТ) является наличие вазомоторных симптомов (приливы, ночной потливости), сухости влагалища

и дискомфорта, которые часто сопровождают климактерический переход и период постменопаузы. Данные симптомы возникают вследствие естественного снижения уровня

Апетов Сергей Сергеевич (автор для переписки) — к. м. н., врач акушер-гинеколог, эндокринолог, главный врач ООО «Центр эндокринного здоровья». 454080, Россия, г. Челябинск, Свердловский пр-т, д. 58А. E-mail: apetov@rambler.ru

Апетова Валерия Владимировна — к. м. н., врач акушер-гинеколог, директор клиники ООО «Центр эндокринного здоровья». 454080, Россия, г. Челябинск, Свердловский пр-т, д. 58А. E-mail: stella911@yandex.ru



эстрогенов во время и после менопаузы, их можно купировать с помощью МГТ.

Потеря минеральной плотности костной ткани (МПК) и связанный с этим повышенный риск переломов также эффективно снижаются с помощью МГТ у женщин в постменопаузе. У пациенток с сохраненной маткой прогестин используется для противодействия стимулируемой эстрогенами пролиферации эндометрия и защиты от рака эндометрия.

МГТ, как и любая терапия, имеет свои преимущества и недостатки. Наиболее значимыми при приеме МГТ являются риски рака молочной железы (РМЖ), артериальной и венозной тромбоэмболии. Соотношение преимуществ и рисков МГТ зависит главным образом от возраста пациентки, в котором такая терапия инициирована. Назначение МГТ в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы, т. е. в пределах терапевтического окна, позволяет получить максимум преимуществ и минимизировать риски [1]. Помимо возраста, безопасность применения МГТ зависит от наличия сопутствующих заболеваний, дозы и пути введения эстрогена (пероральный или трансдермальный), а также типа гестагена.

Одним из путей снижения рисков МГТ стало использование ультранизкодозированных форм препаратов, которые содержат 0,5 мг эстрадиола в сочетании с гестагеном [2]. Считается, что уменьшение доз эстрогена и гестагена в препаратах МГТ будет способствовать снижению риска РМЖ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сопоставимом клиническом эффекте с таковым у более высокой дозы эстрадиола.

Современные клинические руководства по назначению МГТ, как зарубежные, так и отечественные, поддерживают концепцию о начале МГТ с наименьшей эффективной дозы, которая при недостаточном клиническом эффекте впоследствии может быть увеличена [3, 4].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ОТНОШЕНИИ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ

Одним из ранних проявлений дефицита эстрогенов являются вазомоторные симптомы в виде приливов жара к голове и верхней части туловища, которые встречаются у 75–80% женщин в период менопаузального перехода и у 10–15% могут сохраняться дольше 10 лет [5].

Установлено, что экзогенный 17β-эстрадиол имеет дозозависимый эффект уменьшения вазомоторной симптоматики умеренной и тяжелой степени у женщин в постменопаузе. В 2000 г. M. Notelovitz и соавт. опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого 12-недельного исследования, в котором 333 пациенткам в постменопаузе с умеренными или тяжелыми приливами жара назначали для лечения 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг или 2 мг перорального 17β-эстрадиола или плацебо [6]. Количество и тяжесть приливов регистрировали ежедневно.

Быстрое снижение частоты приливов умеренной и тяжелой степени достигалось только при применении дозы эстрадиола 1 и 2 мг при значительной разнице с эффектом плацебо на 4-й неделе ($p < 0,05$).

На 4-й неделе 50% женщин в группе плацебо отметили уменьшение частоты приливов жара умеренной и тяжелой степени в среднем на 52%; соответствующие показатели составили 56%, 69%, 86% и 91% при приеме 0,25, 0,5, 1 и 2 мг эстрадиола соответственно. На 12-й неделе все дозы, кроме 0,25 мг, значительно сильнее, чем плацебо, снижали количество приливов жара умеренной и тяжелой степени ($p < 0,001$).

Несмотря на отсутствие существенных различий в эффективности терапии, прекращали лечение из-за неблагоприятных событий в 2 раза больше женщин, получавших 2 мг эстрадиола, чем в группе плацебо. Авторы исследования пришли к выводу, что пероральный 17β-эстрадиол имел дозозависимый эффект снижения вазомоторной симптоматики умеренной и тяжелой степени у женщин в постменопаузе. Доза 17β-эстрадиола 1 мг оказалась наиболее эффективной и безопасной стартовой дозой, а 0,5 мг — наименьшей эффективной дозой в купировании приливов жара.

В другом недавнем сравнительном исследовании [7] по применению низких и ультранизких доз МГТ для купирования климактерических симптомов и повышения качества жизни авторы показали, что ультранизкодозированная МГТ может иметь большее преимущество с точки зрения безопасности и переносимости.

Использование ультранизкодозированной МГТ, содержащей 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона, в непрерывном режиме с целью купирования вазомоторных симптомов оценено в двух рандомизированных исследованиях [8, 9], включавших более 600 женщин в постменопаузе.

В исследовании J.C. Stevenson и соавт. у 313 женщин в постменопаузе с умеренными и тяжелыми вазомоторными симптомами сравнивалась эффективность комбинаций 17β-эстрадиола и дидрогестерона в дозировках 0,5/2,5 мг и 1/5 мг с плацебо [8]. Через 13 недель количество умеренных и тяжелых приливов в день в группе 0,5/2,5 мг уменьшилось сильнее, чем в группе плацебо (–6,4 против –4,9, $p < 0,001$), и сопоставимо с группой 1/5 мг (–6,3). Обе комбинации значительно улучшили общую оценку по шкале симптомов менопаузы.

Количество дней кровотечений/мажущих выделений было меньше в группе 0,5/2,5 мг, чем в группе 1/5 мг. Общая частота аменореи при приеме 0,5/2,5 мг составила 81%; этот показатель увеличился до 91% через 10–12 месяцев.

Авторы исследования сделали вывод, что непрерывный прием комбинации 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона был эффективен в облегчении вазомоторных симптомов и повышении качества жизни, а также связан с высокой частотой аменореи и имеет хороший профиль переносимости.

В недавно опубликованном исследовании M. Ren и соавт., проведенном в Китае, также изучалась эффективность комбинации 17β-эстрадиола 0,5 мг и дидрогестерона 2,5 мг в купировании вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе [9]. В нем 332 женщины были рандомизированы для непрерывного приема комбинированного препарата эстрадиола 0,5 мг и дидрогестерона 2,5 мг или плацебо в течение 12 недель.

Первичной конечной точкой эффективности считали изменение количества приливов в день от исходного до значения в конце лечения. Вторичные конечные точки эффективности включали изменение числа приливов средней и тяжелой степени в день, симптомов менопаузы по сравнению с исходным уровнем и качества жизни.

Изменение среднего количества приливов в день составило –5,9 (95%-ный ДИ: –6,6; –5,2) для эстрадиола и дидрогестерона и –4,5 (95%-ный ДИ: –5,1; –3,8) для плацебо со средней разницей –1,4 прилива в день (95%-ный ДИ: –2,2; –0,7; $p < 0,001$). Значительные различия в пользу эстрадиола и дидрогестерона также наблюдались в нескольких вторичных конечных точках эффективности.

Переносимость исследуемого препарата была хорошей. Авторы отметили, что прием комбинации 17-эстрадиола 0,5 мг и дидрогестерона 2,5 мг в непрерывном режиме

снижает число приливов жара у китайских женщин в постменопаузе, и результаты исследования согласуются с данными, полученными ранее в других популяциях.

Таким образом, режим сверхнизких доз эстрогенов расширяет возможности МГТ у женщин, испытывающих вазомоторные симптомы в постменопаузе.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Метаболический синдром — комплексный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Основой метаболического синдрома является резистентность к инсулину [11]. Снижение чувствительности к инсулину, приводящее к нарушению липидного, углеводного обмена, развитию ожирения и АГ в периоде пери- и постменопаузы, обусловленное уменьшением уровней овариальных эстрогенов, называют менопаузальным метаболическим синдромом [12]. Установлено, что назначение МГТ в стандартных и низких дозах повышает чувствительность к инсулину, однако данный эффект зависит от нескольких факторов: пути введения и дозы эстрогена, а также типа гестагена [13].

Влияние МГТ на липидный метаболизм определяется этими же факторами. Известно, что некоторые гестагены (особенно производные норстероидов) могут нивелировать положительное влияние эстрадиола на липиды и даже приводить к развитию дислипидемии [14–16]. Данные исследований [16, 17] показали, что непрерывное применение дидрогестерона в составе МГТ не снижает положительное воздействие эстрогенов на метаболизм липидов. Это особенно актуально для повышения уровня холестерина ЛПВП и уменьшения содержания холестерина ЛПНП, вызванных эстрадиолом, поскольку указанные эффекты сохраняются при сочетании с дидрогестероном.

Данные о влиянии ультранизкодозированной МГТ на показатели липидного обмена ограничены. В исследовании [18] 70 женщин в постменопаузе, 35 из которых получали ультранизкую дозу 17β-эстрадиола без прогестина в течение 12 месяцев, а 35 составили контрольную группу, отмечено значительное уменьшение уровня холестерина ЛПНП в сыворотке (на 7,6%) и отношения ЛПНП к ЛПВП (на 7,3%), общего холестерина (на 4%), холестерина ЛПНП (на 7%) и аполипопротеина В (на 4%), при этом концентрации триглицеридов существенно не повышались.

Согласно недавнему обзору исследований [19], пероральные эстрогены оказывают более выраженное положительное влияние на проатерогенную дислипидемию, чем трансдермальный эстрадиол.

В небольшом исследовании [20] 28 женщин, 14 из которых получали 0,5 мг 17β-эстрадиола в комбинации с дидрогестероном в непрерывном режиме в течение 12 месяцев, а еще 14 составили контрольную группу, наблюдалось снижение уровня инсулина натощак с $8,0 \pm 8,7$ до $3,7 \pm 1,7$ мкЕд/мл, глюкозы натощак — с $94,4 \pm 13,5$ до $83,8 \pm 19,5$ мг/дл и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR — с $1,8 \pm 2,0$ до $0,8 \pm 0,5$, что свидетельствовало о повышении чувствительности к инсулину. При этом в группе контроля эти показатели значимо не изменились.

Следует помнить, что при ожирении нежелательно назначать препараты с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, предпочтение следует отдавать метаболически нейтральным прогестагенам, например дидрогестерону.

УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННАЯ МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ

Назначение стандартных (2 мг) и низких (1 мг) доз эстрадиола в составе МГТ является эффективной профилактикой снижения МПК у женщин в постменопаузе, уменьшает риск остеопороза и остеопоротических переломов [21]. В связи с этим возникает вопрос: насколько эффективно ультранизкодозированные препараты МГТ могут поддерживать МПК в постменопаузе?

Влияние ультранизких доз эстрадиола в составе МГТ на плотность костной ткани и костный метаболизм у женщин в постменопаузе было изучено в нескольких исследованиях [22–24].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [22] у женщин в постменопаузе оценивалось влияние ультранизкой дозы (0,25 мг в сутки) 17β-эстрадиола либо плацебо на МПК и маркеры костного метаболизма. В исследовании приняли участие 167 женщин в постменопаузе в возрасте старше 65 лет (83 в группе эстрадиола и 84 в группе плацебо). Пациентки с интактной маткой получали микроиндизированный прогестерон в дозе 100 мг в день в течение 14 дней 1 раз в 6 месяцев.

Минеральную плотность бедренной кости, МПК позвоночника, запястья и всего тела измеряли ежегодно в течение 3 лет. Содержание биохимических маркеров резорбции и образования костной ткани, а также половых гормонов в сыворотке и моче измеряли исходно, через 3 месяца и в течение 1 и 3 лет лечения.

Средняя МПК увеличилась на всех участках у участниц, принимавших ультранизкие дозы 17β-эстрадиола, по сравнению с таковой в группе плацебо ($p < 0,001$). У пациенток, принимавших ультранизкие дозы 17β-эстрадиола, МПК выросла в сравнении со значениями в группе плацебо на 2,6% в шейке бедренной кости, на 3,6% — в бедренной кости в целом, на 2,8% — в позвоночнике, на 1,2% — во всем теле. Уровни маркеров метаболизма костной ткани, N-телопептидов коллагена 1-го типа и костно-специфической щелочной фосфатазы у принимавших ультранизкие дозы эстрогена были значительно ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,001$).

В другом двухлетнем мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [23] оценивалось влияние монотерапии трансдермальным эстрадиолом в дозе 0,014 мг в день ($n = 208$) либо плацебо ($n = 209$) у 417 женщин в постменопаузе в возрасте 60–80 лет. Средний уровень эстрадиола в плазме в группе монотерапии эстрадиолом увеличился с 4,8 пг/мл до 8,5 пг/мл через 1 год ($p < 0,001$ по сравнению с исходным значением) и до 8,6 пг/мл через 2 года ($p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем) и не изменился в группе плацебо.

Минеральная плотность поясничного отдела позвоночника увеличилась на 2,6% в группе эстрадиола и на 0,6% в группе плацебо (разница между группами 2,0%, $p < 0,001$). Средняя общая минеральная плотность бедренной кости выросла на 0,4% в группе эстрадиола и снизилась на 0,8% в группе плацебо ($p < 0,001$). Уровни остеокальцина и костно-специфической щелочной фосфатазы были ниже в группе эстрадиола, чем в группе плацебо ($p < 0,001$ в обоих случаях).

В открытом сравнительном исследовании [24], оценивающим влияние низкой и ультранизкой доз МГТ на костную ткань, женщины в постменопаузе без ожирения получали в течение 2 лет непрерывную комбинированную МГТ: 1 мг эстрадиола + 0,5 мг норэтистерона ацетата либо 0,5 мг

17β-эстрадиола и 0,25 мг норэтистерона ацетата (ультранизкая доза) вместе с 1000 мг кальция в день. Контрольную группу составили женщины, получавшие только 1000 мг кальция в день в течение 2 лет. МПК и маркеры метаболизма костной ткани оценивались через 24 месяца.

В группе получавших низкодозированную МГТ отмечено значительное ($p < 0,05$) увеличение МПК в позвоночнике ($5,2 \pm 0,7\%$) и шейке бедренной кости ($2,8 \pm 0,4\%$) через 24 месяца терапии. У получавших ультранизкодозированную МГТ также продемонстрировано повышение ($p < 0,05$) МПК позвоночника и шейки бедра ($2,0 \pm 0,3\%$ и $1,8 \pm 0,3\%$ соответственно) через 24 месяца. Из приведенных данных следует, что обе формы МГТ оказали положительное влияние на костную ткань.

Таким образом, дозы эстрадиола, даже меньшие, чем 0,5 мг в сутки, могут повышать МПК и снижать содержание маркеров костной резорбции у женщин в постменопаузе, однако следует учитывать, что ультранизкодозированная МГТ пока не имеет показаний для профилактики остеопороза.

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

В последние два десятилетия, особенно после публикации предварительных результатов исследования WHI в 2002 г. [25], активно обсуждается взаимосвязь между назначением МГТ (особенно комбинации эстрогена и прогестина) и повышенным риском РМЖ. Эта тема остается источником множества противоречий. Так, рост заболеваемости РМЖ в конце XX — начале XXI в. нельзя объяснить только увеличением числа женщин, получающих МГТ.

Наступление менопаузы само по себе не является фактором риска РМЖ, однако более 70% всех случаев РМЖ приходится на возраст 50 лет и старше, и, таким образом, женщины в постменопаузе имеют более высокий риск этого заболевания, чем женщины репродуктивного возраста [26].

В настоящее время заболеваемость РМЖ отражают тенденции рождаемости. В мире растет число пациенток, страдающих бесплодием, женщины рожают меньше детей, чем несколько десятилетий назад, и каждая четвертая женщина в настоящее время откладывает деторождение [27–29]. Эти репродуктивные изменения за последнее столетие коррелируют с увеличением заболеваемости РМЖ.

Установлено, что канцерогенез при РМЖ связан не только с экзогенными, но и с локальными эстрогенами, которые вырабатываются непосредственно в ткани молочной железы путем ароматизации андрогенов. В исследованиях сообщалось о среднем уровне эстрадиола 46–480 пг/мл в ткани злокачественных новообразований (рака) молочной железы у женщин в постменопаузе, в то время как концентрации эстрадиола в плазме у этих же пациенток составляли 2–10 пг/мл [30, 31].

В нескольких исследованиях [32, 33] предоставлены дополнительные доказательства локального синтеза эстрогенов в тканях молочной железы. Авторы определяли активность ароматазы и ее экспрессию в квадрантах, где обычно возникали опухоли молочной железы. Квадрант молочной железы, содержащий опухоль, обычно обладал самой высокой ароматазной активностью. Вероятнее всего, опухоль в молочной железе чаще развивается в той области, где экспрессия ароматазы наиболее высока. Назначение ингибиторов ароматазы женщинам в постменопаузе, получающим МГТ, позволяет снизить маммографическую плотность и риск РМЖ [34].

Для оценки связи между концентрациями половых гормонов в плазме и риском РМЖ в постменопаузе у женщин, использующих МГТ, проведено проспективное исследование типа «случай — контроль» в когорте Nurses' Health Study [35]. В течение периода наблюдения анализа 446 женщин, которые заболели РМЖ, были сопоставлены с данными, полученными у 459 женщин группы контроля (пользовательниц МГТ), которые не заболели РМЖ. В целом у пользовательниц МГТ обнаружена лишь незначительная связь с риском развития РМЖ при сравнении самого высокого и самого низкого квартилей свободного эстрадиола (ОР = 1,7; 95%-ный ДИ: 1,1–2,7) и ГСПГ (ОР = 0,7; 95%-ный ДИ: 0,5–1,1); p (тренд) = 0,04. Тем не менее концентрации эстрадиола и свободного эстрадиола были статистически значимо положительно связаны с риском РМЖ у пациенток старше 60 лет (ОР = 2,8; 95%-ный ДИ: 1,5–5,0 и ОР = 2,6; 95%-ный ДИ: 1,4–4,7) и у женщин с ИМТ менее 25 кг/м² (ОР = 1,8; 95%-ный ДИ: 1,1–3,1 и ОР = 2,4; 95%-ный ДИ: 1,4–4,0 соответственно).

Интересно, что у пациенток с ожирением назначение МГТ не сопровождается повышением риска РМЖ [36]. В связи с этим уменьшение дозы эстрогена в препаратах МГТ может способствовать снижению риска РМЖ, особенно у женщин, продолжающих принимать МГТ после 60 лет.

Высокая маммографическая плотность является независимым фактором риска РМЖ [34]. Краткосрочное исследование по применению препарата МГТ, содержащего 0,5 мг эстрадиола, в течение 6 месяцев не выявило изменения маммографической плотности, повышение которой является косвенным фактором риска РМЖ [37].

Известно, что путь введения эстрогенов при МГТ не оказывает существенного влияния на риск РМЖ, который в значительной степени определяется гестагенным компонентом [38, 39]. В двух крупных исследованиях [40, 41] продемонстрировано, что МГТ, содержащая дидрогестерон в качестве гестагенного компонента, статистически значимо не повышала вероятность РМЖ у пациенток в постменопаузе.

После прекращения МГТ риск РМЖ через некоторое время снижается до популяционного, однако скорость его снижения также зависит от типа гестагена. В исследовании E3N [42] после отмены МГТ в интервалах до 5 лет, 5–10 лет и более 10 лет после прекращения терапии риск РМЖ оставался повышенным (ОШ = 1,36; 1,34 и 1,52 соответственно) при использовании всех гестагенов, кроме дидрогестерона и натурального прогестерона.

БЕЗОПАСНОСТЬ УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Снижение дозы гестагенного компонента в ультранизкодозированных препаратах МГТ вызывает справедливые вопросы о безопасности такой терапии для эндометрия у женщин с сохраненной маткой.

Впервые безопасность для эндометрия дозы дидрогестерона 2,5 мг в сочетании с высокими дозами эстрадиола была изучена в 2001 г.

С целью определения безопасности для эндометрия перорального приема низкой (1 мг в день) дозы 17β-эстрадиола в сочетании с дидрогестероном 2,5, 5, 10 или 20 мг в день (для предотвращения пролиферации эндометрия) проведены три 52-недельных (13 циклов по 28 дней) исследования, два из которых были двойными слепыми [43]. Изучение высоких доз включало два 24-недельных двойных слепых

исследования с использованием дозы 17β-эстрадиола 2 мг в день в сочетании с дидрогестероном 2,5, 5, 10 или 15 мг в день.

Безопасность подтверждена аспирационной биопсией эндометрия. Неадекватный прогестагенный ответ определялся как пролиферативный эндометрий, полип эндометрия, гиперплазия и карцинома. Данные оценивали у 650 здоровых женщин в постменопаузе в группе с низкой дозой и у 310 в группе с высокой дозой.

Защита эндометрия была достигнута с помощью дидрогестерона в дозах 5 мг или выше в сочетании с 1 или 2 мг 17β-эстрадиола. Показатели успеха составили 97%, 97% и 98% у женщин, получавших 1/5, 1/10 и 1/20 мг соответственно, и 95%, 98% и 91% у женщин, принимавших 2/5, 2/10 и 2/15 мг соответственно.

При применении дозы дидрогестерона 2,5 мг антипролиферативный эффект был несколько ниже (93% в группе 1/2,5 мг и 85% в группе 2/2,5 мг), однако ни у одной из женщин в группе 2,5 мг дидрогестерона не развилась гиперплазия или карцинома; у 5 (0,7%) пациенток обнаружили полипы эндометрия.

В группе высоких доз у одной женщины, получавшей 2,5 мг дидрогестерона, возникла гиперплазия; случаев рака не было [43].

Таким образом, показано, что доза дидрогестерона 2,5 мг в непрерывном режиме защищает эндометрий от пролиферации даже при применении 1 и 2 мг эстрадиола. Следует отметить, что в реальной клинической практике доза 2,5 мг дидрогестерона применяется только в сочетании с 0,5 мг эстрадиола.

В открытом многоцентровом исследовании [44] изучались безопасность для эндометрия и характер кровотечений при непрерывной комбинированной заместительной гормональной терапии ультранизкими дозами (0,5 мг) 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона у 446 здоровых женщин в постменопаузе с интактной маткой и симптомами дефицита эстрогенов. Аспирационная биопсия для оценки морфологии эндометрия проводилась в начале и через 1 год терапии.

В конце исследования был зафиксирован лишь один случай простой гиперплазии эндометрия. Частота аменореи за 10–12 месяцев — 88%. Количество дней кровотечений/мажущих кровянистых выделений за цикл снизилось во время исследования и в среднем составило 5,8.

Таким образом, комбинация 2,5 мг дидрогестерона в непрерывном режиме и 0,5 мг 17β-эстрадиола эффективно защищает эндометрий у женщин в постменопаузе. Данная терапия способствует высокой частоте аменореи и хорошо переносится большинством женщин [44].

Дополнительным свидетельством безопасности для эндометрия являются данные исследования [45] по применению ультранизкодозированной монотерапии эстрогенами у женщин с интактной маткой в течение 12 месяцев. У всех 30 женщин, получавших такую терапию, толщина эндометрия по окончании исследования не превышала 2,6 мм, а размеры матки были аналогичны исходным.

УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННАЯ МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Распространенная точка зрения о большей безопасности трансдермальных препаратов эстрадиола по сравнению с пероральными находит подтверждение далеко не во всех исследованиях. Так, применение трансдермального эстрадиола в составе МГТ способствовало прогрессированию кальцификации коронарных артерий — косвенного маркера

коронарного атеросклероза и ИБС — у 14% женщин, тогда как на фоне применения пероральных эстрогенов такой эффект отсутствовал [46].

В наблюдательном исследовании, проведенном в Великобритании [47] и включавшем 2,6 млн пациенто-лет, продемонстрировано снижение риска острого инфаркта миокарда у женщин, получавших МГТ, на 42% по сравнению с таковым у не принимавших МГТ, причем оно не зависело от пути введения эстрогенов.

При оценке неблагоприятных событий, включая сердечно-сосудистые осложнения, на фоне МГТ не выявлены различия между трансдермальным и пероральным путями введения эстрадиола, а риск этих событий напрямую зависел от дозы эстрогена [48].

При анализе данных пяти популяционных когортных исследований [49] в Швеции за период 1987–2002 гг., включавших 88 914 женщин в постменопаузе без установленных сердечно-сосудистых заболеваний, обнаружено, что «гормональная терапия не была связана с повышенным риском инсульта (ишемический и геморрагический инсульт в сочетании), если терапия была начата в течение 5 лет после наступления менопаузы, независимо от способа введения препаратов (пероральный, трансдермальный или вагинальный), типа терапии (монотерапии эстрогенами или комбинации эстроген/прогестин), типа эстрогена или прогестина и продолжительности лечения». Результаты исследования показали, что при начале МГТ в течение 5 лет после наступления менопаузы риск ишемического и геморрагического инсульта ниже, чем у женщин, не использующих МГТ.

Ранее в клинических рекомендациях Международного общества по менопаузе [13] было отмечено, что «данные исследований по применению низких и ультранизких доз эстрогенов и гестагенов показали меньшее количество побочных эффектов» в отношении развития инсульта.

Известно, что эстрогены увеличивают содержание в плазме прокоагулянтных факторов и фибриногена, понижают активность всех механизмов антикоагуляции. При этом усиление коагуляции не зависит от пути введения препарата, но напрямую зависит от его дозы [50].

В настоящее время считается [51], что ультранизкие дозы эстрадиола положительно влияют на систему гемостаза за счет активации фибринолиза и отсутствия влияния на синтез тромбина и поэтому могут рассматриваться как безопасные даже у женщин с наличием косвенных факторов риска венозного тромбоза (варикозной болезни вен нижних конечностей, избыточной массы тела, гиподинамии и пр.).

Риск тромботических осложнений МГТ также зависит от гестагенного компонента. В исследовании ESTHER [52] показано, что риск венозной тромбоземболии при применении МГТ с дидрогестероном был даже немного ниже популяционного. В исследовании [53] комбинация эстрадиола и дидрогестерона в составе МГТ оказывала наименьшее влияние на риск венозной тромбоземболии по сравнению с препаратами, включавшими другие гестагены, в т. ч. дроспиренон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение в клинической практике ультранизкодозированных форм менопаузальной гормональной терапии (МГТ) позволяет существенно расширить возможности этой терапии и является фундаментальным принципом клинической практики при лечении женщин в постменопаузе [54].

Алгоритмы применения МГТ у женщин в период пери- и постменопаузы [4], опубликованные в 2021 г., ставшие результатом

междисциплинарного консенсуса ведущих российских экспертов, рассматривают два варианта назначения МГТ в постменопаузе: возможен старт терапии с низкодозированного препарата, содержащего в качестве эстрогенного компонента 1 мг эстрадиола (например, эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг); через 3–5 лет приема низкодозированной комбинированной МГТ в монофазном режиме возможен переход на ультранизкодозированный препарат (например, эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг), либо можно начинать терапию с ультранизкой дозы МГТ, а в случае неполного клинического эффекта через 1–2 месяца рассмотреть вопрос о повышении дозы препарата и переходе на низкодозированную МГТ (эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг). Иными словами, МГТ должна быть индивидуализирована в каждом конкретном случае, что согласуется с позицией Международного общества по менопаузе [3].

Предельная продолжительность МГТ не должна ограничиваться возрастом пациентки [3]. Вопрос о продолжении МГТ совместно решается хорошо информированной

о рисках и преимуществах пациенткой и врачом, в соответствии с конкретными целями терапии. У некоторых пациенток симптомы менопаузы могут сохраняться и после 65 лет, поэтому им следует продолжать терапию минимально эффективными дозами [3] (препаратами, содержащими 0,5 мг эстрадиола).

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что более низкие дозы МГТ могут лучше переноситься и имеют меньше побочных эффектов, чем стандартные дозы. Дидрогестерон в комбинации с эстрадиолом может дать преимущества перед другими прогестагенами в отношении риска рака молочной железы, венозной тромбоэмболии и инсульта, что следует принимать во внимание при подборе МГТ с учетом потребностей женщины в период постменопаузы.

Результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что прием препарата МГТ, содержащего 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона, в непрерывном режиме эффективен и безопасен для купирования менопаузальных симптомов и повышения качества жизни женщины в постменопаузе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hodis H.N., Collins P., Mack W.J. et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012; 15(3): 217–28. DOI: 10.3109/13697137.2012.656401
- Stute P., Becker H.G., Bitzer J. et al. Ultra-low dose — new approaches in menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2015; 18(2): 182–6. DOI: 10.3109/13697137.2014.975198
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
- Серов В.Н., Юренева С.В., ред. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РООАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. *Акушерство и гинекология*. 2021; 3: 210–21. [Serov V.N., Yureneva S.V., eds. Algorithms for the use of menopausal hormone therapy in women during the peri- and postmenopausal period. Joint position of experts ROAG, RAM, AGE, RAOP. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 3: 210–21. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2021.3.210-221
- Politi M.C., Schleinitz M.D., Col N.F. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med*. 2008; 23(9): 1507–13. DOI: 10.1007/s11606-008-0655-4
- Notelovitz M., Lenihan J.P., McDermott M. et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet. Gynecol*. 2000; 95(5): 726–31. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00643-2.
- Song Y., Xu W., Chatooah N.D. et al. Comparison of low dose versus ultra-low dose hormone therapy in menopausal symptoms and quality of life in perimenopause women. *Gynecol. Endocrinol*. 2020; 36(3): 252–6. DOI: 10.1080/09513590.2019.1666815
- Stevenson J.C., Durand G., Kahler E. et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010; 67(3): 227–32. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.07.002
- Ren M., Ruan X., Gu L. et al. Ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone: a phase III study for vasomotor symptoms in China. *Climacteric*. 2021 Aug 17: 1–7. DOI: 10.1080/13697137.2021.1956894. Online ahead of print.
- Tune J.D., Goodwill A.G., Sassoon D.J. et al. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl. Res*. 2017; 183: 57–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.01.001
- Gluvic Z., Zaric B., Resanovic I. et al. Link between metabolic syndrome and insulin resistance. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2017; 15(1): 30–9. DOI: 10.2174/1570161114666161007164510
- Patni R., Mahajan A. The metabolic syndrome and menopause. *J. Midlife Health*. 2018; 9(3): 111–12. DOI: 10.4103/0976-7800.241951
- de Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013; 16(3): 316–37. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683
- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI trial. *JAMA*. 1995; 273(3): 199–208.
- Kwok S., Selby P.L., McElduff P. et al. Progestogens of varying androgenicity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women receiving oestrogen replacement therapy. *Clin. Endocrinol*. 2004; 61: 760–7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02166.x
- Jiang Y., Tian W. The effects of progesterones on blood lipids in hormone replacement therapy. *Lipids Health Dis*. 2017; 16(1): 219. DOI: 10.1186/s12944-017-0612-5
- Mantel-Teeuwisse A.K., Kloosterman J.M., Maitland-van der Zee A.H. et al. Drug-induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf*. 2001; 24(6): 443–56. DOI: 10.2165/00002018-200124060-00003
- Naessen T., Rodriguez-Macias K., Lithell H. Serum lipid profile improved by ultra-low doses of 17 beta-estradiol in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001; 86(6): 2757–62. DOI: 10.1210/jcem.86.6.7524
- Anagnostis P., Bitzer J., Cano A. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2020; 135: 82–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007
- Matsui S., Yasui T., Tani A. et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women. *Climacteric*. 2014; 17(2): 191–6. DOI: 10.3109/13697137.2013.856399
- De Villiers T.J. The role of menopause hormone therapy in the management of osteoporosis. *Climacteric*. 2015; 18(suppl.2): S19–31. DOI: 10.3109/13697137.2015.1099806
- Prestwood K.M., Kenny A.M., Kleppinger A. et al. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(8): 1042–8. DOI: 10.1001/jama.290.8.1042
- Ettinger B., Ensrud K.E., Wallace R. et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet. Gynecol*. 2004; 104(3): 443–51. DOI: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79
- Gambacciani M., Cappagli B., Ciaponi M. et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas*. 2008; 59(1): 2–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2007.10.007
- Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal

- women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3): 321–33. DOI: 10.1001/jama.288.3.321
26. Dall G.V., Britt K.L. Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Front. Oncol.* 2017; 7: 110. DOI: 10.3389/fonc.2017.00110
 27. Lima S.M., Kehm R.D., Terry M.B. Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 100985. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100985
 28. Pfeiffer R.M., Webb-Vargas Y., Wheeler W. et al. Proportion of U.S. trends in breast cancer incidence attributable to long-term changes in risk factor distributions. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2018; 27(10): 1214–22. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0098
 29. Lima S.M., Kehm R.D., Swett K. et al. Trends in parity and breast cancer incidence in US women younger than 40 years from 1935 to 2015. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3(3): e200929. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0929
 30. Geisler J. Breast cancer tissue estrogens and their manipulation with aromatase inhibitors and inactivators. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86(3–5): 245–53. DOI: 10.1016/S0960-0760(03)00364-9
 31. Wang S., Paris F., Sultan C.S. et al. Recombinant cell ultrasensitive bioassay for measurement of estrogens in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(3): 1407–13. DOI: 10.1210/jc.2004-0766
 32. O'Neill J.S., Elton R.A., Miller W.R. Aromatase activity in adipose tissue from breast quadrants: a link with tumour site. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1988; 296(6624): 741–3. DOI: 10.1136/bmj.296.6624.741
 33. Bulun S.E., Sharda G., Rink J. et al. Distribution of aromatase P450 transcripts and adipose fibroblasts in the human breast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81(3): 1273–7. DOI: 10.1210/jcem.81.3.8772611
 34. Mousa N.A., Crystal P., Wolfman W.L. et al. Aromatase inhibitors and mammographic breast density in postmenopausal women receiving hormone therapy. *Menopause*. 2008; 15: 875–84. DOI: 10.1097/gme.0b013e31816956c3
 35. Tworoger S.S., Missmer S.A., Barbieri R.L. et al. Plasma sex hormone concentrations and subsequent risk of breast cancer among women using postmenopausal hormones. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97(8): 595–602. DOI: 10.1093/jnci/dji099
 36. Hou N., Hong S., Wang W. et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105(18): 1365–72. DOI: 10.1093/jnci/djt207
 37. Lundström E., Bygdesson M., Svane G.E. et al. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric*. 2007; 10(3): 249–56. DOI: 10.1080/13697130701385805
 38. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108(6): 1354–60. DOI: 10.1097/01.AOG.0000241091.86268.6e
 39. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019; 394(10204): 1159–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X
 40. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(1): 65–73. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6
 41. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 107(1): 103–11. DOI: 10.1007/s10549-007-9523-x
 42. Fournier A., Mesrine S., Dossus L. et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014; 145(2): 535–43. DOI: 10.1007/s10549-014-2934-6
 43. Bergeron C., Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17beta-oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. *Maturitas*. 2001; 37(3): 191–9. DOI: 10.1016/S0378-5122(00)00176-6
 44. Bergeron C., Nogales F.F., Rechberger T. et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*. 2010; 66(2): 201–5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.03.007
 45. Naessen T., Rodriguez-Macias K. Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17beta-estradiol in elderly women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186(5): 944–7. DOI: 10.1067/mob.2002.122143
 46. El Khoudary S.R., Zhao Q., Venugopal V. et al. Effects of hormone therapy on heart fat and coronary artery calcification progression: secondary analysis from the KEEPERS Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8(15): e012763. DOI: 10.1161/JAHA.119.012763
 47. de Vries C.S., Bromley S.E., Farmer R.D. Myocardial infarction risk and hormone replacement: differences between products. *Maturitas*. 2006; 53(3): 343–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.06.004
 48. Crandall C.J., Hovey K.M., Andrews C. et al. Comparison of clinical outcomes among users of oral and transdermal estrogen therapy in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2017; 24(10): 1145–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000899
 49. Carrasquilla G.D., Frumento P., Berglund A. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: a pooled analysis of data from population-based cohort studies. *PLoS Med.* 2017; 14(11): e1002445. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002445
 50. Карева Е.Н. Тромбозы и гестагены. *Доктор.Ру*. 2019; 7(162): 57–64. [Kareva E.N. Thrombosis and gestagens. *Doctor.Ru*. 2019; 7(162): 57–64. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64
 51. Piróg M., Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(12): 1438–45. DOI: 10.1111/aogs.13239
 52. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280
 53. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019; 364: k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810
 54. Tsiligiannis S., Wick-Urban B.C., van der Stam J. et al. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Maturitas*. 2020; 139: 20–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.002

Поступила / Received: 31.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 09.09.2021