Федеральное государственное бюджетное учреждение
«ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»
минздрава Российской Федерации

Е. Н. Андреева, О. Р. Григорян

МЕНОПАУЗА: ОТ КОНТРАЦЕПЦИИ ДО МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Научно-практическое руководство
(под редакцией академика РАН Дедова И.И.)

Москва
2017

УДК
ББК
А
Г
Е. Н. Андреева, О. Р. Григорян
ISBN 978-5-9907975-1-2

Авторы:

Андреева Елена Николаевна* – д.м.н., профессор,
директор Института репродуктивной медицины,
зав. отделением эндокринной гинекологии
ФГБУ Эндокринологического научного центра МЗ РФ.

Григорян Ольга Рафаэльевна** – д.м.н.,
главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии
ФГБУ Эндокринологического научного центра МЗ РФ.

Брошюра предназначена для специалистов акушеров-гинекологов, эндокринологов и врачей общей практики. Описание основных клинических проявлений менопаузы и принципов лечения- от контрацепции с натуральными половыми стероидами до менопаузальной гормональной терапии. Примеры восполнения дефицита эстрогенов у женщин в переходном периоде: от перименопаузы до постменопаузы.

Научно-практическое руководство выполнено в рамках Государственного задания «Сигнальные молекулы адипоцитов: геномные и постгеномные механизмы реализации физиологической и патологической функции жировой ткани при эндокринопатиях».

* Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН Адамян Л.В.).

** ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова минздрава России, кафедра эндокринологии и диабетологии, педиатрический факультет (зав. кафедрой - д.м.н., профессор, академик РАН Шестакова М.В.)

Период менопаузального перехода – естественный этап в жизни женщины, во время которого происходит морфофункциональная перестройка организма, связанная с завершением репродуктивного периода. Падение функции яичников и, как следствие, уровня эстрогенов нередко приводит к появлению симптомов климактерического синдрома, что требует их восполнения: от современных контрацептивных средств до менопаузальной гормональной терапии. В руководстве приведены представления об особенностях проведения гормональной терапии с периода перименопаузы до глубокой постменопаузы, результаты наиболее крупных клинических исследований, направленных на оценку данных видов лечения.

Богатый опыт авторов руководства по консультированию и лечению женщин в период менопаузы позволил сделать рекомендации максимально приближенными к реальной клинической практике. Руководство предназначено для гинекологов, эндокринологов и врачей смежных специальностей.

Издательство: ООО «АМП Групп»
129626, г. Москва, Кулаков пер., д. 9А, стр. 3
Телефон: (495) 795 23 70
E-mail: eliseev@amp-g.ru
Формат издания: 148х210 мм, 28 полос
Бумага мелованая, печать офсетная
Тираж:
По заказу: ООО «ММА-Экспо»

Все права защищены.
Никакая часть руководства не может быть воспроизведена в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотографирование, магнитную запись или иные средства копирования или сохранения информации без письменного разрешения редакции.

Издано при финансовой поддержке АО «Байер ».

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....стр. 5

Эндокринная физиология менопаузального периода .....стр. 6

Контрацепция в перименопаузе .....стр. 9

Применение комбинации эстрадиола с дроспиреноном в постменопаузе .....стр. 16

Новые методы лечения климактерических расстройств (перспектива) .....стр. 21

Заключение .....стр. 22

Список литературы .....стр. 23

Приложение .....стр. 25

Список сокращений

АД – артериальное давление
АМГ – антимюллеров гормон
ДНГ – диеногест
Е2 – эстрадиол
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛВ – левоноргестрел

МА – медроксипрогестерона ацетат
МПА – медроксипрогестерона ацетат
МГТ – менопаузальная гормональная терапия
НАМ – надвлагалищная ампутация матки
ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедра
ОХС – общий холестерин
ПМ – последняя менструация
СПЯ – синдром поликистозных яичников

Т – тестостерон
ТГ – триглицериды

ХС ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеиды очень низкой плотности
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЦНС – центральная нервная система
ЭЭ – этинилэстрадиол
ЭВ – эстрадиола валерат

Эндокринная физиология менопаузального перехода

Менопауза клинически определяется как отсутствие менструаций в течение, как минимум, 12 месяцев, однако период менопаузального перехода на самом деле начинается за 5-6 лет до менопаузы и характеризуется определенными изменениями менструального цикла и колебаниями уровней половых гормонов. Длительное время мониторируя содержание половых гормонов в комбинации с изучением постепенных изменений менструального цикла, можно объективно разделить менопаузу на стадии. Однако в реальной клинической практике нет ни такой возможности, ни, что главное, такой необходимости. Упрощенная современная схема стадирования репродуктивной способности женщины в течение жизни (International Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW+10), 2011 год) выглядит следующим образом: репродуктивный возраст разделен на ранний период, период пика и поздний репродуктивный период, за которым следует ранняя пременопауза, сменяемая поздней пременопаузой, которая заканчивается последней менструацией; спустя год, то есть только постфактум, можно констатировать наступление менопаузы, которая является началом постменопаузы, в свою очередь также разделяемой на раннюю и позднюю фазы (схема 1).

Пременопауза – предшествующий перименопаузе период с регулярным менструальным циклом. Установление менопаузы затруднено у женщин, принимающих препараты половых гормонов, а также после гистерэктомии и/или двухсторонней овариэктомии – в последних двух случаях говорят о хирургической менопаузе. Вариабельность продукции половых гормонов тесно связана с уменьшением количества фолликулов в яичниках, а также уменьшением обратной связи регуляции гормональной деятельности вследствие возрастных изменений гипоталамо-гипофизарной оси. На рисунке 1 представлены колебания ФСГ и эстрадиола в перименопаузе. Данные получены в нескольких крупных эпидемиологических исследованиях.

Как следует из рисунка, уровень эстрадиола (Е2), гормона, с которым традиционно связывают половые различия в риске развития многих заболеваний, стабилен вплоть до 2 лет, предшествующих последней менструации (ПМ). В этот период его уровень резко снижается и продолжает быстро падать еще 2 года после ПМ. Тенденция к повышению ФСГ отмечается уже в течение 10 лет до ПМ, скорость прироста увеличивается за

два года до последней менструации и продолжает расти еще в течение двух лет с последующей стабилизацией. В связи с тем, что повышение уровня ФСГ предшествует изменениям эстрадиола, ФСГ нашел более широкое применение в качестве биомаркера эндокринных изменений в менопаузальном переходе.

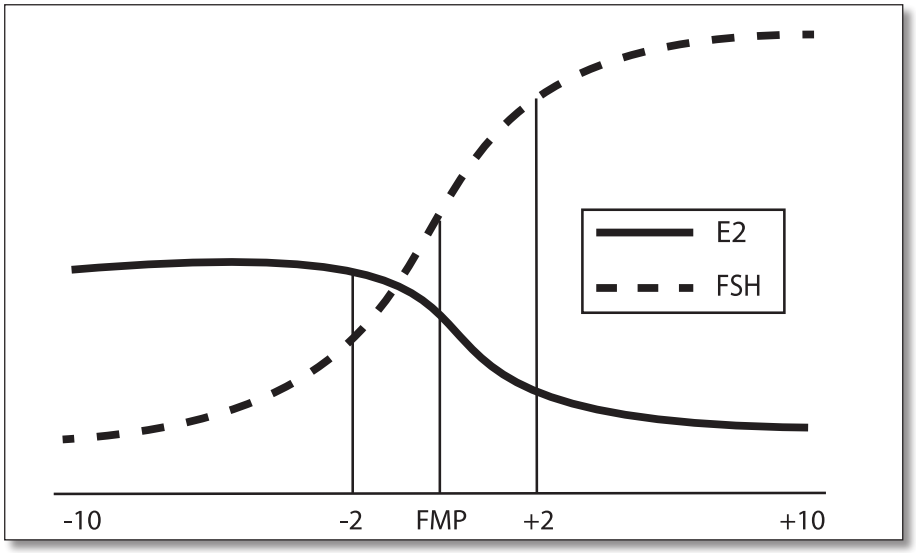


Рисунок 1 Динамика уровней эстрадиола (E2) и ФСГ (FSH) в перименопаузе. FMP – последняя менструация; -10 и -2 – за 10 и за два года до ПМ соответственно; +2 и +10 – через 2 и через 10 лет после последней менструации.

Антимюллеров гормон (АМГ) – гликопротеин, продуцируемый преантральными и функциональными фолликулами. Уровень АМГ снижается с возрастом и представляется наиболее аккуратным маркером овариального резерва, особенно в позднем репродуктивном периоде до нарушения регулярности менструального цикла. Поначалу определение уровня АМГ использовали для стратификации риска при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Однако в последние годы, этот маркер активно используется для диагностики контроля за лечением эндокринопатий, таких как синдром поликистозных яичников (СПЯ) и для прогнозирования возраста наступления последней менструации.

В климактерии на фоне возрастной перестройки организма доминируют симптомы, указывающие на дефицит половых гормонов и снижающие качество жизни. Начало менопаузы – это специфический вестник необходимости коррекции симптомов и благоприятной возможности

проведения профилактической стратегии для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни.

Симптомы в перименопаузе могут указывать как на периодическую гиперэстрогению и ановуляцию (мастодиния, меноррагия, мигрень, тошнота и др.), так и на симптомы дефицита эстрогенов (вазомоторные, психологические, урогенитальные и др.).

В *ранней постменопаузе* доминируют симптомы эстрогендефицита, которые могут начинаться в перименопаузе и продолжаться в постменопаузе.

Перечень ранних симптомов, которые ослабляются или исчезают на фоне применения МГТ:

- вазомоторные – приливы, повышенная потливость;
- психологические – депрессивные симптомы, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, сниженная память и концентрация внимания;
- общие физические – астенизация, головная боль, мышечно-суставные боли, «ползание» мурашек на коже;
- генитоуринарные и сексуальные – зуд, жжение, сухость, диспареуния, нарушение мочеиспускания (ургентное, частое).

Поздние возможные нарушения, связанные также и с длительным дефицитом половых гормонов

метаболические

- центральное, абдоминальное отложение жира;
- инсулинрезистентность и риск сахарного диабета 2 типа;

сердечно-сосудистые

- дисфункция эндотелия;
- повышение общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП-ХС и снижение ЛПВП-ХС;

скелетно-мышечные

- ускорение потери костной ткани (остеопения, остеопороз);
- повышен риск переломов;
- саркопения;

генитоуринарные симптомы

- атрофический вульвовагинит;
- учащенное мочеиспускание, циститы, ургентное недержание мочи, дизурия.

Контрацепция в перименопаузе

С возрастом снижается фертильность, частота половых контактов, качество и количество ооцитов. Однако повышается частота хромосомных аномалий, спонтанных абортов, материнская заболеваемость и смертность. Необходимость в контрацепции может повышаться из-за новых, молодых партнеров.

Согласно критериям ВОЗ, возраст женщины в качестве единственного фактора не может служить противопоказанием для использования доступных контрацептивных методов.

Эстроген-содержащие контрацептивы показаны женщинам без сердечно-сосудистых и тромботических факторов риска и некурящих. До появления контрацептивов с эстрадиолом рекомендовались микронизированные КОК с этинилэстрадиолом + прогестаген.

С учетом особой возрастной группы, следует отдавать предпочтение новым контрацептивам с эстрадиолом (Е2) или с эстрадиола валератом (ЭВ).

Ценность вышеперечисленных новых КОК:

- в составе эстроген, идентичный натуральному;
- метаболические и гемостатические профили значительно благоприятнее, чем у КОК с этинилэстрадиолом;
- кроме контрацептивной, КОК могут играть роль и заместительной гормональной терапии в перименопаузе при появлении вазомоторных симптомов.

Преимущества использования КОК у женщин в переходном периоде

- высокая контрацептивная эффективность / защита от нежелательной беременности;
- регуляция менструального цикла;
- сохранение МПК / снижение риска переломов в последующем
- лечение аномальных кровотечений и/или дисменореи;
- профилактика гиперплазии эндометрия;
- купирование вазомоторных симптомов;
- лечение тяжелой формы предменструального синдрома;
- профилактика рака эндометрия и рака яичников;
- профилактика колоректального рака;
- лечение акне

Как определить необходимость продолжения или отмены контрацепции:

1) в возрасте около 50 лет отменить контрацепцию на 1-2 месяца; если менструация отсутствует или уровень ФСГ ≥ 30 МЕ/л – менопауза наступила;
2) отменить контрацепцию на 2 недели, затем определить уровень ФСГ; двукратное повышение уровня ФСГ ≥ 30 МЕ/л указывает на менопаузу.

Внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) показана при аномальных маточных кровотечениях без органической патологии, гиперпластических процессов в эндометрии, аденомиозе. Эта система может быть в последующем использована в перименопаузе для защиты эндометрия при добавлении эстрогенов для лечения вегетососудистых симптомов – от контрацепции до гормонотерапии.

Надежная контрацепция должна быть использована: в течение 2 лет после последней менструации в возрасте до 50 лет, в течение 1 года после менопаузы в возрасте старше 50 лет. Также может быть прекращен прием контрацептивов при двукратном определении повышения ФСГ > 25- 30 МЕ/л при отмене контрацептивов минимум на 2 недели и более.

Барьерные методы контрацепции малоэффективны, но могут быть использованы женщинами с низким риском наступления беременности.

Стерильность женщины не может быть признана до возраста 59 лет, так как крайне редко может наступить спонтанная беременность до 59 лет (ВОЗ).

В процессе эволюции в организме человека и млекопитающего возникли мощные антикоагуляционная и фибринолитическая системы, препятствующие тромбообразованию и поддерживающие жидкое состояние крови, характеризующиеся непрерывным внутрисосудистым свертыванием крови даже в физиологических условиях.

Влияние КОК на состояние системы гемостаза и их роль в развитии осложнений, связанных с нарушением свертываемости крови, интенсивно изучается в течение последних 20-ти лет. Согласно последним исследованиям, прием КОК приводит к сдвигам в системе гемостаза, свидетельствующим о тенденции к гиперкоагуляции, при одновременном компенсаторном усилении фибринолиза. У здоровых женщин в возрасте до 40 лет при отсутствии наследственных и приобретенных факторов риска тромбообразования клинически значимого влияния на гемостаз при использовании современных низкодозированных и микродозированных КОК не происходит. Однако у женщин старшего репродуктивного возраста (от 40 лет и больше) на фоне приема гормональных контрацептивов выявляется тенденция к гиперкоагуляции: увеличение активности фак-

тора VIII, снижение активности антитромбина и индекса резистентности к активированному протеину С (индекс APC–резистентности — показатель, который отражает степень чувствительности исследуемой плазмы к активированному протеину С).

Современным женщинам в составе КОК необходим эстрогеновый компонент, обладающий минимумом побочных эффектов и не приводящий к гиперэстрогении. Однако почти во всех КОК, представленных на современном фармацевтическом рынке, эстрогенным компонентом является синтетический стероид — этинилэстрадиол (ЭЭ), обладающий рядом биологических негативных эффектов. Для повышения безопасности и переносимости КОК и для расширения возможности выбора были разработаны препараты, содержащие не синтетические, а идентичные натуральным эстрогены, в частности, эстрадиола валерат (ЭВ).

Эстрадиола валерат – предшественник 17-β-эстрадиола. Это не натуральный, а биоидентичный гормон. Фармакологическое действие эстрадиола валерата наиболее изучено при использовании его в качестве МГТ (менопаузальной гормональной терапии) при гипоэстрогенных состояниях. Его фармакокинетика и фармакодинамика не идентичны таковым для этинилэстрадиола. Биологический эффект от применения 2 мг эстрадиола валерата сопоставим с приемом 4-20 мкг этинилэстрадиола в зависимости от органа-мишени. Однако действие этих же 2 мг эстрадиола валерата на индукцию синтеза белка в печени (ГСПГ, ангиотензиноген и параметры гемостаза) менее выражено, чем при применении 20 мг ЭЭ. При приеме КОК показатели гемостаза могут изменяться (обычно в пределах нормы), при этом отмечаются как неблагоприятные эффекты, проявляющиеся снижением концентрации антикоагулянтных и повышением концентрации прокоагулянтных белков, так и благоприятные эффекты – повышение активности системы фибринолиза.

Эстрогены и гестагены в составе КОК обладают комплексным и сочетанным механизмами действия на показатели гемостаза.

В рандомизированном исследовании C. Klipping и соавт. (2011) сравнивалось влияние на гемостаз ЭВ/диеногеста и ЭЭ/левоноргестрела. Результаты этого исследования показывают, что препарат, содержащий ЭВ/диеногест, имеет аналогичое или меньшее влияние на гемостаз, по сравнению с монофазными КОК, содержащими ЭЭ/левоноргестрел. Прием ЭВ/диеногеста сопровождался в значительно меньшем увеличении Д-димера (37% против 88% для ЭВ/диеногест и ЭЭ/левоноргестрел, соответственно) и менее выраженном росте уровня протромбина и фибриногена. Индекс APC–резистентности остался неизменным в обеих группах, в то время как средний коэффициент чувствительности APC показал статистически значимое увеличение в группе ЭЭ/левоноргестрел. Однако, несмотря на отсутствие значимых различий между группами, по большинству параметров, в 3-м цикле приема препаратов, количество

женщин со значениями выше референсных показателей было выше в группе ЭЭ/левоноргестрел [3].

Влияние КОК на систему коагуляции и фибринолиза в основном зависит от эстрогенного компонента в препарате. Уменьшение влияния ЭВ/диеногест на гемостаз, наблюдаемое в данном исследовании, вероятно, связано с заменой синтетического эстрогена на биоидентичный. ЭВ является значительно менее активным на печеночную индукцию синтеза белка, чем ЭЭ. Однако изменения, наблюдаемые во время приема КОК, отражают влияние не только эстрогенного, но и прогестагенного компонента. Прогестаген может повлиять на связывание тестостерона или кортизола транспортными белками, тем самым оказывая влияние на системы гемостаза и фибринолиза. Диеногест связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), а также с кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). 10% от общей концентрации вещества в сыворотке крови находится в виде свободного стероида, тогда как около 90% неспецифически связано с альбумином. Роль гестагенного компонента комбинированных оральных контрацептивов в развитии тромботических осложнений так же активно обсуждается в последние время. Вопрос о том, влияют ли гестагены на показатели гемостаза, до сих пор остается неясным. Например, в исследовании Арабаджи О. (2014) было показано, что прогестагены, также как и эстрогенный компонент, входящий в состав оральных гормональных контрацептивов, влияют на систему гемостаза, а более значимыми маркерами этого процесса являются фактор Р3 (тромбоцитарный тромбопластин, который является матрицей для взаимодействия плазменных факторов гемокоагуляции, обеспечивая образование коагулоактивных комплексов) и фактор Р4 (антигепариновый фактор высвобождению которого из тромбоцитов способствует тромбин). Ускорение внутрисосудистого свертывания крови наблюдается уже после 1-го цикла применения комбинированных оральных контрацептивов, и после трех циклов приема чисто гестагенного контрацептива (0,075 мг дезогестрела). Показано, что синтетические прогестины (у беременных и небеременных женщин) не вызывают гипергомоцистеинемию. Дидрогестерон (20 мг/сут), применяемый в непрерывном режиме на протяжении 20 недель не изменяет уровень гомоцистеина в крови, а дезогестрел (0,075 мг/сут) при длительном (более 6-12 месяцев) приеме снижает уровень гомоцистеина. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола, повышают уровень гомоцистеина в крови с первого цикла приема. Установлено, что на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов с гестагеном III поколения (дезогестрел) степень гипергомоцистеинемии и интенсивности изменений тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза более выражена, чем на

фоне приема комбинации этинилэстрадиола и гестагена IV поколения (диеногеста).

В. Линников и соавт. (2011) в 2-х исследованиях показали, что ЭВ/диеногест прак¬тически не оказывает тромбофилического влияния на прокоагулянтное и тромбоцитарное звенья систе¬мы гемостаза. В первом исследовании женщины в возрасте 18-50 лет были рандомизированы в зависимости от применения препарата ЭВ/диеногест (n=30) или трехфазного КОК, содер¬жащего ЭЭ/левоноргестрела - в 1-6-й дни, 40 мкг ЭЭ / 75 мкг левоноргестрела - в 7-11-й дни, 30 мкг ЭЭ / 125 мкг левоноргестрела - в 12-21 -й дни и плацебо в 22¬-28-й дни (n=28) открытым методом. Препарат назна¬чали в течение 10 циклов, чтобы проанализировать изменения гемостазиологических параметров. Уровень маркеров актива¬ции фрагмента протромбина Р1+2 (фрагментов протромбина) и Д-димера в це¬лом не изменился при применении ЭВ/диеногест и составил соответственно 0,5±33,0% и 0,9±39,7%; при применении КОК, содержащего ЭЭ/левоноргестрел - соответственно 103±29,5% и 47,4±67,9% [12]. Однако уровень этих маркеров при применении обо¬их препаратов зафиксирован в пределах нормы. Из-менения других параметров гемостаза были незначи¬тельными и одинаковыми в обеих группах. Во втором открытом перекрестном исследовании сравнивали эффективность препарата ЭВ/диеногест и монофазного КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг левоноргестрела, в течение 4 циклов с участием 22 женщин в возрасте 19-48 лет. При применении препарата ЭВ/диеногест и КОК, содержа¬щего ЭЭ/левоноргестрел, выявлены одинаковые абсолютные изменения протромбина Р1+2 от началь¬ного до 4-го цикла - соответственно 0,1±0,1 и 0,2±0,9 мкг/мл. Однако при назначении препарата ЭЭ/левоноргестрел зна-чительно меньше изменился уровень Д-димера, чем при применении КОК, содержащего ЭЭ/левоноргестрел - соответственно 0,4±0,1 и 0,7±0,1 мкг/мл ($p<0,05$). Все параметры были в пределах нормы. В целом, оба препарата влияли незначительно на мар¬керы тромбофилии. Абсолютное изменение резистен¬тности к активированному белку С было менее выра¬жено при применении ЭЭ/левоноргестрел по сравнению с КОК, содержащим ЭЭ/левоноргестрел (0,05±0,30 и 0,07±0,30). Это способствовало тому, что чувствитель¬ность к активированному белку С превышала такую в норме после применения препарата, содержащего ЭЭ/левоноргестрел.

В исследовании Raps M. и соавт. (2013) показано, что уровни индекса APC–резистентности были у пациенток, принимавших ЭВ/диеногест немного ниже, чем в у пациенток, принимавших ЭЭ/левоноргестрел, -0,44 (95% ДИ -1,04 до 0,17) на день 2, -0,20 (95% ДИ, -0,76 до 0,37) на 7 день, -0,27 (95% ДИ, -0,81 до 0,28) на 24 день и -0,34 (95% ДИ, -0,91 до 0,24) на 26 день. Статистически значимых различий в уровнях индекса APC–резистентности не было найдено между оральными контрацепти-

вами, содержащими, ЭВ/диеногест и ЭЭ/левоноргестрел и был сделан вывод о сопоставимых рисках развития тромбозов.

Появление новых режимов и комбинаций расширяет возможности использования комбинации ЭВ/диеногест, так как раньше она применялась в основном в препаратах для проведения МГТ, а в настоящее время начала использоваться с целью контрацепции.

Следует отметить, что влияние эстрадиола валерата наиболее изучено при использовании препаратов в МГТ, однако нет достаточной обоснованной доказательной базы о влиянии на организм женщины эстрадиола валерата в составе КОК. Нельзя интерпретировать полученные данные, касающиеся профиля безопасности эстрадиола валерата на органы-мишени при проведении МГТ с ожидаемыми результатами использования КОК с эстрадиола валератом, поскольку исследования в основном проводились среди пациенток с гипоэстрогенией и ановуляцией, а применение КОК рекомендуется лицам с высокой яичниковой активностью в активный репродуктивный период [18].

Необоснованным также будет проводить аналогию профиля безопасности воздействия на органы-мишени между монофазными КОК с этинилэстрадиолом и КОК с динамическим режимом с эстрадиола валератом, поскольку они содержат разные эстрогены, имеют разную фазность и соответственно по-разному воздействуют на репродуктивную функцию. Так, известно, что трехфазные КОК, в отличие от монофазных, не рекомендуется назначать женщинам с целью контрацепции при функциональных кистах яичников, нарушениях менструального цикла, поскольку они в меньшей степени подавляют ФСГ и ЛГ. При этом на фоне приема КОК, содержащих эстрадиола валерат, отмечались лучшие показатели уровня D-димера. В условиях ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (директор – академик РАН – Дедов И.И. в 2014 году было проведено исследование, которое включало 30 женщин (средний возраст 27,7 ± 2,9 лет) нуждающихся в контрацепции. Группу (I) составили 15 пациенток, получавших КОК Клайра®. Группу (II) составили 15 женщин, получавших КОК, 28-дневный цикл которого включает 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ в 1-21 дни и 7-дневный перерыв. Параметры системы гемостаза оценивали исходно и по окончании 3 цикла приема препаратов. Данные настоящего исследования говорят о хорошем профиле безопасности обоих исследуемых препаратов, учитывая то факт, что на фоне их приема изучаемые параметры системы гемостаза не выходили за пределы референсных значений. При этом Клайра® оказывает сходное или менее выраженное влияние на параметры системы гемостаза нежели монофазный КОК, содержащий ЭЭ и ЛНГ. Это выражается в достоверно значимом меньшем увеличении уровня D-димера. Изменения значений факторов прокоагуляции и антикоагуляции также были менее выраженными в группе пациенток, получавших Клайра®.

Таким образом, исследования последних лет не дают основания предположить, что прием КОК обусловливает активацию свертывающей системы. Не имеется и достаточных объяснений эпидемиологической связи между их приемом и увеличением числа тромбоэмболических поражений. В критериях ВОЗ по приемлемости контрацепции даны рекомендации для минимизации риска тромботических осложнений при использовании КОК. А изучение влияния КОК нового поколения, содержащего ЭВ/ диеногест, на систему гемостаза, является перспективным и требует дальнейших клинических исследований. При этом биоидентичные эстрогены представляют большой интерес для дальнейшего изучения. Таким образом, Клайра® характеризуется уникальным динамическим режимом дозирования, с нейтральным действием на систему гемокоагуляции/фибринолиза, При этом дозировка обоих гормональных компонентов в препарате подобрана с учетом минимальной эффективной дозы для каждого дня цикла. Каждый 28-дневный цикл включает 3 мг Е2В в 1 - 2 дни; Е2В 2мг/ДНГ 2 мг в 3 - 7дни; Е2В 2мг/ДНГ 3 мг в 8 - 24 дни; Е2В 1мг в дни 25 - 26, и плацебо в 27 - 28 дни. Раннее преобладание эстрогена с постепенным снижением дозы (с 3 мг до 2 мг и до 1 мг) обеспечивает начальную пролиферацию эндометрия и повышение его чувствительности к воздействию прогестагена, начиная с середины цикла. Повышающаяся доза прогестагена (от 0 мг до 2 мг и до 3 мг) создает преобладание прогестагенного влияния во второй половине цикла, обеспечивая стабильность стромы эндометрия, особенно к концу цикла, а точный режим дозирования обеспечивает надежный контрацептивный эффект и хороший контроль цикла с нейтральным влиянием на систему гемокоагуляции/фибринолиза.

Влияние комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на систему гемостаза определяется в первую очередь дозой и типом эстрогенового компонента и в меньшей степени типом прогестагена, входящего в их состав. КОК претерпели значительные изменения с момента их появления в 60 гг прошлого века, включая снижение дозы эстрогена (этинилэстрадиола (ЭЭ)) и введение в их состав новых прогестагенов с более благоприятным клиническим профилем. Однако настоящим прорывом в области пероральной гормональной контрацепции стала разработка препаратов на основе эстрадиола (Е2) - эстрогена, идентичного синтезируемому в организме женщины. Таким препаратом является Клайра® , содержащая в своем составе эстрадиола валерат (Е2В) и диеногест (ДНГ) в режиме приема, напоминающем динамику естественного менструального цикла.

Молекула ЭЭ содержит очень стабильную 17ά-этильную группу, которая сохраняется в процессе метаболизма и до экскреции оказывает выраженный эффект на органы-мишени, в частности на печень. При сохранении контрацептивной активности молекула Е2 ввиду отсутствия

этинильного радикала оказывает менее выраженное влияние на гепатоциты. Е2В после приема внутрь быстро расщепляется до идентичного натуральному 17β-эстрадиола и валериановой кислоты, что происходит уже во время всасывания в слизистой оболочке кишечника. В целом эффекты 2 мг Е2В соответствуют таковым 15-20 мкг ЭЭ, однако они несколько ниже в отношении метаболизма в гепатоцитах (синтез ангиотензиногена, транспортных белков, факторов коагуляции).

Прогестаген 4 поколения диеногест (ДНГ) является производным 19-нортестостерона, однако в его составе отсутствует этиниловая группа в позиции С-17 и имеется дополнительная двойная связь в «В» кольце (9-10 С), что придало ему ряд специфических свойств: он обладает выраженной гестагенной активностью, сравнимой с таковой 19-нортестостерона, при этом у него нет эстрогенной, глюкокортикоидной и андрогенной активности. Кроме того, ДНГ обладает очень ценным качеством - антиандрогенной активностью, что в значительной мере расширяет спектр его применения в клинической практике. Будучи гибридным прогестагеном, ДНГ обладает всеми преимуществами, свойственными как 19-нортестостерону, так и производным прогестерона: высокой биодоступностью, высокой селективностью, метаболической нейтральностью и выраженным гестагенным влиянием на эндометрий.

Клайра® характеризуется уникальным динамическим режимом дозирования, при котором дозировка обоих гормональных компонентов подобрана с учетом минимальной эффективной дозы для каждого дня цикла. Каждый 28-дневный цикл включает 3 мг Е2В в 1 - 2 дни; Е2В 2мг/ДНГ 2 мг в 3 - 7дни; Е2В 2мг/ДНГ 3 мг в 8 - 24 дни; Е2В 1мг в дни 25 - 26, и плацебо в 27 - 28 дни. Раннее преобладание эстрогена с постепенным снижением дозы (с 3 мг до 2 мг и до 1 мг) обеспечивает начальную пролиферацию эндометрия и повышение его чувствительности к воздействию прогестагена, начиная с середины цикла. Повышающаяся доза прогестагена (от 0 мг до 2 мг и до 3 мг) создает преобладание прогестагенного влияния во второй половине цикла, обеспечивая стабильность стромы эндометрия, особенно к концу цикла. Безусловно, ДНГ был выбран для этого препарата как прогестаген, обладающий наиболее мощным трансформирующим влиянием на эндометрий. При этом точный режим дозирования обеспечивает надежный контрацептивный эффект и хороший контроль цикла].

Применение комбинации эстрадиола с дроспиреноном в постменопаузе

В настоящее время женщинам с интактной маткой для МГТ в пери- и постменопаузе является обязательным назначение гестагена в течение 10–14 дней с целью предотвращения развития гиперпластического

процесса эндометрия. Оптимальный режим МГТ для женщин в постменопаузе – непрерывное назначение гестагенов, что приводит к атрофии эндометрия и к отсутствию нежелательных кровотечений отмены. При этом для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна продолжительность приема гестагенов, чем их суточная доза. Низкие дозы и циклический прием гестагенов позволяют уменьшить их негативное влияние на показатели липидного спектра крови. Новое, 4-е поколение гестагенов представлено дроспиреноном – особым гестагеном, обладающим прогестероновым, антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом, положительно влияющим на липидный спектр крови, снижающим артериальное давление и не влияющим на углеводный обмен.

В клинических исследованиях показана высокая эффективность и безопасность комбинации эстрадиола с дроспиреноном для купирования симптомов климактерического синдрома. Кроме того, доказана эффективность указанной комбинации в отношении профилактики развития менопаузального остеопороза у больных с высоким риском переломов. В исследовании Warming et al. была проведена оценка эффективности комбинации эстрадиола 1 мг с дроспиреноном в дозе 1, 2 или 3 мг в сравнении с плацебо качестве средства для профилактики менопаузального остеопороза. Проанализированы результаты наблюдения за 180 здоровыми женщинами в возрасте от 45 до 60 лет, который завершили 2-летний период исследования. Минеральная плотность поясничных позвонков, бедренной кости и костей тела возросла на 7, 4 и 3% соответственно во всех группах, получавших МГТ по сравнению с плацебо ($p<0,001$). В группах активной терапии отмечалось снижение уровня маркеров резорбции кости (сывороточного остеокальцина на 52%, щелочной фосфатазы на 36%, С-концевых телопептидов коллагена I типа (CrossLaps) на 67% и в моче – на 75% по сравнению с исходным уровнем). Помимо этого, отмечалось снижение уровня общего холестерина и ЛПНП на 8% и 13% соответственно, в то время как уровни липопротеидов высокой плотности и триглицеридов не изменялись. Существенных различий в эффективности в зависимости от дозы дроспиренона не отмечалось. Утолщение эндометрия на 1,2 мм отмечалось только в группе лечения дроспиреноном в дозе 1 мг ($p<0,01$ по сравнению с плацебо). Таким образом, комбинация эстрадиола с дроспиреноном оказывает положительный эффект на минеральную плотность кости и на липидный профиль в постменопаузе. Хотя отмечалось небольшое утолщение эндометрия, ни в одном случае не зарегистрировано развитие гиперплазии или рака эндометрия, что свидетельствует о безопасности проводимого лечения. Эстрогены независимо от добавления прогестагенного компонента, оказывает прямое воздействие на остеоциты, остеокласты и остеобласты, приводя к подавлению резорбции костей и стимуляции формирования кости. В исследовании Women's Health Initiative терапия эстрогенами значитель-

но уменьшала частоту новых переломов позвонков, бедра и переломов другой локализации. Риск развития серьезных побочных эффектов (рак молочной железы, коронарные и цереброваскулярные события, тромбозы) не позволяет рассматривать МГТ в качестве терапии первой линии для профилактики и лечения менопаузального остеопороза. В то же время, при назначении МГТ, следует учитывать, что и низкие дозы, и ультранизкие дозы эстрадиола, которые обычно применяются для лечения климактерического синдрома, оказывают положительное воздействие и на минеральную плотность кости. Кроме того, показано, что комбинация эстрадиола с дроспиреноном способствует уменьшению артериального давления у женщин в постменопаузе, страдающих артериальной гипертензией и улучшает качество жизни.

В соответствии с последними рекомендациями по лечению климактерических расстройств, больным в менопаузе, которым показано применение МГТ, следует назначать наименьшие эффективные дозы. Научные данные свидетельствуют о том, что такие дозы не обеспечивают достаточный клинический эффект в отношении купирования субъективно тяжело переносимых симптомов, но также способствует повышению минеральной плотности кости и не повышают сердечно-сосудистого риска (правда последнее утверждение касается только здоровых женщин в менопаузе).

В настоящее время в мире доступна комбинация эстрадиола с дроспиреноном (Анжелик®, Байер Фарма АГ, Германия) в следующих дозах (эстрадиол, мг/дроспиренон, мг): 1/0,5; 1/1, 1/2 и последняя зарегистрированная к настоящему времени форма 0,5/0,25 (Анжелик® Микро, препарат зарегистрирован в РФ в январе 2015 года). Наименьшая эффективная доза компонентов в указанной комбинации была установлена в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором приняли участие 735 пациенток в возрасте старше 40 лет, у которых отмечалось 7-8 эпизодов умеренной тяжести – тяжелых эпизодов прилива жара в день или 50-60 таких эпизодов в неделю. Больных разделили на 4 группы: приема эстрадиола/дроспиренона в дозе 0,5/0,25 мг, 0,5/0,5 мг в сутки либо эстрадиола 0,3 мг либо плацебо. На фоне лечения оценивали динамику частоты и тяжести приливов к 4 и 12 неделям. Эффективность всех вариантов активного лечения превосходила плацебо в отношении первичной конечной точки ($p<0,0001$ для комбинированных препаратов и $p<0,01$ для монотерапии эстрадиолом) и к 4 и к 12 неделям, при этом комбинированные препараты в обоих вариантах дозирования превосходили по эффективности монотерапию эстрадиолом при хорошей переносимости лечения.

С целью оценки эффективности и переносимости низкодозированного комбинированного препарата для МГТ в постменопаузе эстрадиол 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг было проведено длительное (продол-

жительностью 1 год) сравнительное исследование. В этом исследовании приняли участие 662 пациентки в постменопаузе в возрасте от 40 до 65 лет, которым было показано назначение МГТ. В качестве препарата сравнения использовалась комбинация эстрадиол 1 мг/норэтистерона ацетат 0,5 мг. После 13 циклов такой терапии ни у одной пациентки в группе низкодозированной комбинации эстрадиол/дроспиренон не было зафиксировано развития гиперплазии эндометрия или ухудшения гистологической картины эндометрия, аналогично не было таких изменений и у пациенток группы сравнения. Аменорея чаще достигалась в основной группе в течение первых трех месяцев лечения (69% в группе эстрадиол/дроспиреон против 56% в группе эстрадиол/норэтистерон), в дальнейшем это различие нивелировалось (по 80% к месяцам 10-12). Эффективность в отношении купирования основных менопаузальных симптомов была сопоставимой в обеих группах, хотя частота связанных с лечением нежелательных явлений и нежелательных явлений, которые явились причиной отмены лечения оказалась ниже в группе эстрадиол/дроспиренон (18,4% против 25,6% и 8,4% против 15,1% соответственно). За время лечения не было связанных с лечением тромбоэмболических событий или сердечно-сосудистых осложнений в группе эстрадиол/дроспиренон, в то время как в группе эстрадиол/норэтистерон такие осложнения отмечались у двух пациенток. В целом, связанные с лечением нежелательные явления зарегистрированы у 18,4% больных в группе эстрадиол/дроспиренон и у 26% больных в группе сравнения, причем в первой группе преобладали такие побочные эффекты как головная боль (6,5%), боли в молочных железах и гриппоподобные симптомы (по 4,5%), а в группе сравнения боли в молочных железах (5,8%), постменопаузальные кровотечения (5,2%), дисплазия слизистой шейки матки и головная боль (по 4,1%). Авторы исследования пришли к заключению, что низкодозированная комбинация эстрадиола 0,5 мг и дроспиренона 0,25 мг обладает благоприятным профилем безопасности при хорошей переносимости и достаточной эффективности лечения менопаузальных расстройство в течение года.

Таким образом, препарат Анжелик® Микро наряду с препаратом Анжелик®, учитывая ультранизкую дозу эстрогенного и гестагенного компонентов и доказанного благоприятного профиля воздействия на метаболические параметры (липидный профиль, инсулинорезистентность) и артериальное давление, может быть рекомендован в качестве средства выбора для проведения менопаузальной гормональной терапии у больных сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников.

Препарат Анжелик® Микро назначается внутрь, независимо от приема пищи, проглатывая целиком с небольшим количеством жидкости. Если женщина не принимает эстрогены или переходит на Анжелик® Микро с другого комбинированного препарата для непрерывного приема, то

она может начинать лечение в любое время. Пациентки, которые переходят на Анжелик® Микро с комбинированного препарата для циклического режима МГТ, должны начинать прием после окончания текущего цикла терапии. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием. Ежедневно следует принимать по 1 таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки на следующий день начинают прием таблеток из новой упаковки препарата Анжелик® Микро (непрерывная МГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо принять как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие кровотечения из влагалища. Противопоказания к применению препарата существенно не отличаются от противопоказаний для применения других препаратов для проведения МГТ.

Решение о проведении МГТ принимается индивидуально с учетом жалоб, симптомов эстроген-дефицита, качества жизни и показателей здоровья, а также учитывая индивидуальные факторы риска такие, как возраст, длительность постменопаузы и риск венозной тромбоэмболии, инсульта, ИБС и рака молочной железы (положение консенсуса). МГТ не следует назначать без четких показаний.

Средняя продолжительность приема комбинированной гормонотерапии составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами – 7 лет.

Решение о дозе и продолжительности МГТ должно приниматься индивидуально с учетом цели терапии, например, уменьшения симптомов (положение консенсуса).

Решение о продолжении МГТ или об отказе отдано на усмотрение хорошо информированной пациентки и врача с учетом объективной оценки индивидуального баланса пользы и риска.

Женщинам после гистерэктомии показана системная монотерапия эстрогенами, но при наличии матки для защиты эндометрия требуется добавление микронизированного прогестерона / прогестагена (положение консенсуса).

Если показанием к гистерэктомии являлся аденомиоз, то им показана только комбинированная терапия.

Новые методы лечения климактерических расстройств (перспектива)

Одобрены новые низкодозированные, ультранизкодозированные пероральные и трансдермальные препараты, которые сохраняют влияние МГТ, но минимизируют побочные эффекты и риски.

Селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМы) *нового поколения*. Оспемифен, пероральный СЭРМ, одобрен FDA для лечения умеренной и тяжелой диспареунии.

Тканеспецифический эстрогеновый комплекс, представляющий комбинацию конъюгированных эквинных эстрогенов КЭЭ в дозе 0,45 мг + СЭРМ базедоксифен в дозе 20 мг, для снижения возможных побочных эффектов МГТ . Базедоксифен защищает эндометрий от гиперплазии, которая может развиться на фоне применения КЭЭ, однако в настоящее время препарат не зарегистрирован на территории РФ.

Клеточные технологии

Внутривенное или подкожное введение стволовых клеток. *Нейрональные стволовые клетки* демонстрируют активацию клеточных взаимодействий в различных структурах головного мозга при возрастных изменениях в ЦНС. *Мезенхимальные стволовые клетки* вызывают активацию функции миокарда, повышение эластичности сосудов различного калибра, обменных процессов костной и хрящевой ткани, пролиферацию различных слоев кожи.

Заключение

МГТ не является стандартным режимом терапии у любой женщины. Риски МГТ могут быть минимизированы, а преимущества – максимально увеличены путем выбора оптимального режима в оптимальный период времени. Безопасность МГТ зависит главным образом от возраста. Данные WHI и других исследований позволяют четко предположить, что с точки зрения любого увеличения риска рака молочной железы, более значим именно прогестагенный компонент МГТ, а не эстроген. Парентеральное введение эстрогенов практически не повышает риск ВТЭ и их применение должно быть предпочтительными у женщин с факторами риска тромбоэмболических явлений при необходимости в применнении МГТ. Применение трансдермальной формы 17β-эстрадиола предпочтительно у женщин с гипертриглицеридемией, заболеваниями печени, поджелудочной железы, мигренями и уровнем САД > 170 мм рт.ст. С точки зрения длительной кардиопротекции и, возможно, длительной нейропротекции, существует «окно терапевтических возможностей» при назначении МГТ в среднем возрасте.

Женщины могут использовать МГТ при наличии положительного эффекта. Если с отменой МГТ возобновляются менопаузальные симптомы, возможно продолжить прием МГТ в минимальных эффективных дозах.

Литература

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации. Под ред. В.П. Сметник, М: 2015; 12, 44-47,50-52.
2. Archer DF, Schmelter Th, Schaefers M, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Lowest Effective Dose of Drospirenone with 17β-Estradiol for Moderate to Severe Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women. Menopause 2014; 21(3): 227-235.
3. De Villiers TJ , Gass ML, Haines CJ, et al . Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric 2013; 16: 203 – 4.
4. Genazzani A R, Schmelter T, Schaefers M, et al.. One-Year Randomized Study of the Endometrial Safety and Bleeding Pattern of 0.25 mg Drospirenone/0.5 mg 17β-Estradiol in Postmenopausal Women. Climacteric 2013;16:490–498.
5. Liao S., Li J., Wei W., et al. Association Between Diabetes Mellitus and Breast Cancer Risk: a Meta-Analysis of the Literature // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2011; 12: 1061-1065.
6. Panay N., Hamoda H., Arya R., et al. The 2013 British Menopause Society, Women Health Concern Recommendation on Hormone Replacement Therapy. Menopause Int 2013 19(2): 59-68.
7. Position Statement Management of Symptomatic Vulvova-ginal Atrophy: 2013 Position Statement of the North American Menopause Society // J. Menopause 2013; 20 (9): 888-902.
8. Practice Bulletin No.141: Management of Menopausal Symptoms. ObstetGynecol. 2014;123:202-216.
9. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal Hormone Therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1-66.
10. Sturdee D.W., Pines A., Archer D.F., Baber D.F. Updated IMS Recommendations on Postmenopausal Hormone Therapy and Preventive Strategies for Midlife Health // J. Climacteric 2011; 14: 302-320.
11. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group. Updated IMS Recommendations on Postmenopausal Hormone Therapy and Preventive Strategies for Midlife Health. Climacteric 2011;14:302-320.
12. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of: The North American Menopause Society. Menopause 2012;19:257-271.
13. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance

for Industry. Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms – Recommendations for Clinical Evaluation. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM135338.pdf. Accessed May 8, 2013.

Приложение

*Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации. Под ред. В.П. Сметник, М: 2015; 12, 44-47,50-52.

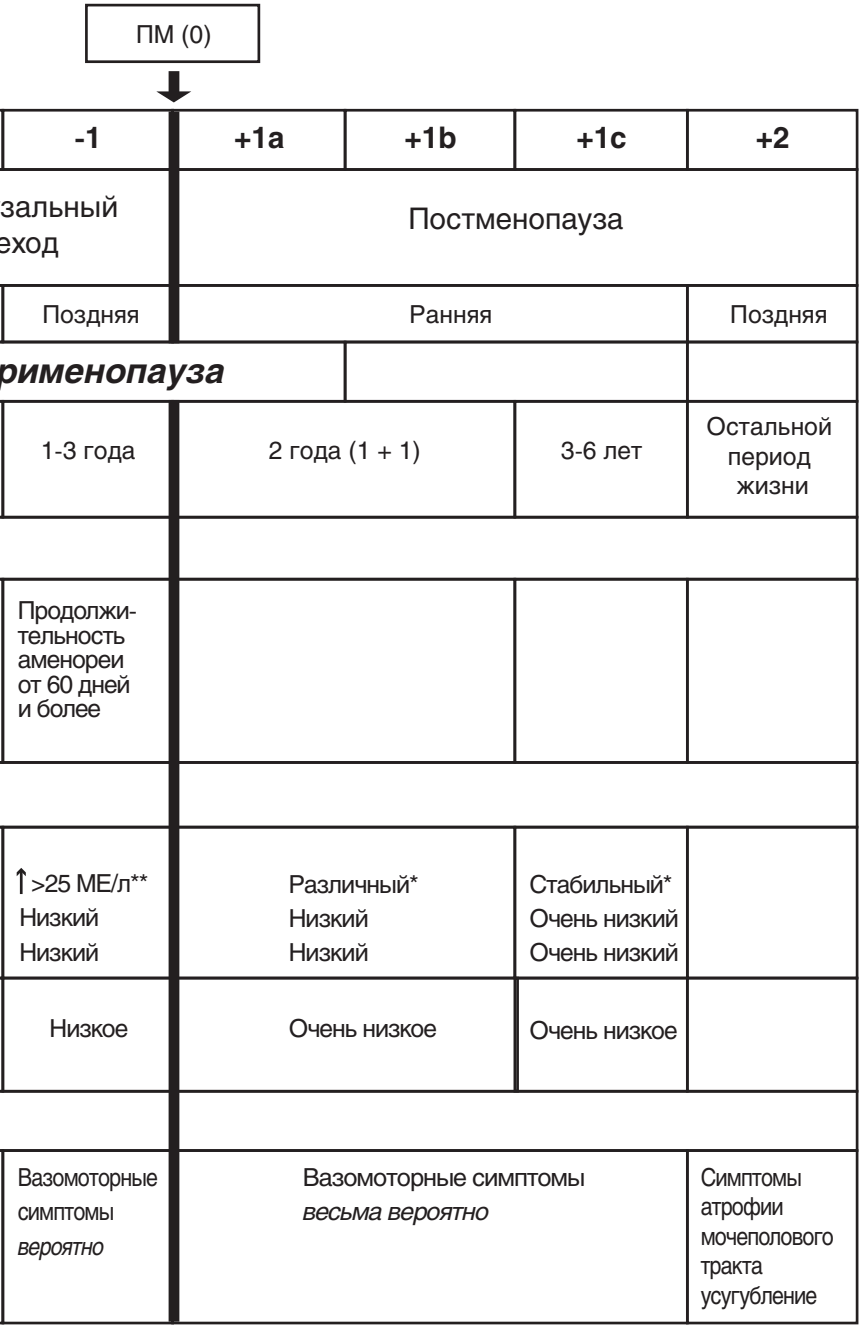
*КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

	Состав
1	эстрадиола валерат, диеногест (динамический режим дозирования в течение цикла)
2	эстрадиол 17β 1,5 мг номегестрола ацетат 2,5 мг
3	ВМС с левоноргестрелом, 52 мг

Менархе

СТАДИЯ	-5	-4	-3b	-3a	-2
Терминология	Репродуктивный период				Менопау пер
Фазы	Ранняя	Расцвет	Поздняя		Ранняя
					Пе
Продолжительность	Различная				Различная
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ					
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности / продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ					
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			 Низкий Низкий	 Различный* Низкий Низкий	 ↑ Различный* Низкий Низкий
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ					
Симптомы					

Схема 1. Этапы старения репродуктивной системы женщины согласно



критериям STRAW+10

* ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИИ

Состав	Перерыв в приеме	Кровотечение
Прогестагены и эстрогены: комбинации для циклического приема		
эстрадиола валерат 2 мг (~ 1,53 мг эстрадиола), левоноргестрел 0,15 мг	7 дней	да
эстрадиол 17β 2 мг или 1 мг, дидрогестерон 10 мг	нет	да
эстрадиола валерат 2 мг (~ 1,53 мг эстрадиола), медроксипрогестрон 10 мг	7 дней	да
эстрадиола валерат 2 мг, ципротерона ацетат 2 мг	7 дней	да
Прогестагены и эстрогены: комбинации для непрерывного приема (монофазные препараты)		
эстрадиол 17β 1 мг, дроспиренон 2 мг	нет	нет
эстрадиол 17β 0,5 г, дроспиренон 0,25 мг	нет	нет
эстрадиол 17β 1 мг, дидрогестерон 5 мг	нет	нет
эстрадиол 17β 0,5 мг, дидрогестерон 0,25 мг	нет	нет
эстрадиола валерат 1 мг, медроксипрогестрон 2,5 мг	нет	нет
Эстрогены		
эстрадиол 17β 50 мкг/сут. (7-дн. пластырь; 4шт. в упаковке)	У женщин с удаленной маткой – непрерывно или с 7-дневными перерывами; у женщин с интактной маткой – в комбинации с прогестагенами в циклическом или непрерывном режиме	
эстрадиола валерат 2 мг (~ 1,53 мг эстрадиола)		
эстрадиола гемигидрат - гель д/наруж. прим. 0,1% (0,5 мг/пак.): пак. 28 шт. - гель д/наруж. прим. 0,1% (1 мг/пак): пак. 28 шт.		
эстрадиол 2,5 мг водно-спиртового геля содержат эстрадиола 1,5 мг; в тубах по 80 г с мерным шпателем		
Другие эстрогены		
тиболон 2,5 мг	нет	нет
Прогестагены		
10 мг дидрогестерона (20 табл. в упаковке)	Монотерапия либо в комбинации с эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме	
100 мг микронизированного прогестерона (30 капсул в упаковке)		

Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации. Под ред. В.П. Сметник, М: 2015; 12, 44-47,50-52. (дополнено - Андреева Е.Н., Григорян О.Р., 2017)