

# III DigitalDoctor

## Оптимальный выбор менопаузальной гормональной терапии – трансдермальные или пероральные эстрогены?

**Ирина Всеволодовна Кузнецова**

д-р мед. наук, профессор, президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов, заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе ООО «Вит-биомед+», руководитель программы «Репродуктивное здоровье нации» РООИ «Здоровье человека». ORCID: 0000-0001-5541-3767

Устойчивое прекращение менструаций, связанное с утратой функции яичников, примерно у 75% женщин вызывает приливы жара и другие симптомы, нарушающие качество жизни [1]. Купирование негативных менопаузальных проявлений достигается с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [2, 3] в разнообразных дозах и режимах, которые варьируются в зависимости от пери- или постменопаузального статуса, тяжести симптомов и ответа на применение гормонов. Готовые комбинации пероральных эстрогенов (ПОЭ) с прогестагенами или отдельные компоненты гормональной терапии – трансдермальные эстрогены (ТДЭ) в сочетании с пероральными, вагинальными либо внутриматочными прогестагенами – оказывают сходный эффект в отношении менопаузальных симптомов [4]. При этом выбор между ПОЭ и ТДЭ крайне важен с точки зрения обеспечения безопасности МГТ.

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) конца прошлого века продемонстрировали, что назначение МГТ с целью профилактики возраст-ассоциированных болезней без учета клинических особенностей пациенток связано с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и рака молочной железы (РМЖ) [5]. Однако положительные и отрицательные результаты любых клинических испытаний специфичны для изучаемых популяций, и их недопустимо обобщать или экстраполировать на избранные или общую популяцию [6]. Исследования HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up) и WHI (Women's Health Initiative) имели целью оценить эффекты МГТ в отношении вторичной (HERS) [7] и первичной (WHI) [8] профилактики ССЗ, широко охватывали женскую популяцию без ограничения возраста и длительности менопаузы. Полученные в процессе их проведения данные о повышении сердечно-сосудистого и онкологического риска были пересмотрены после разделения участниц исследований по возрасту, длительности менопаузы, наличию соматических отягощений и виду получаемой терапии.

Последующие РКИ эффективности и безопасности МГТ выполнялись в популяциях, отобранных по специальным критериям, включавшим длительность менопаузы и исходное состояние здоровья. В частности, исследование KEEPS (Kronos Early Estrogen Preven-

tion Study) предоставило информацию о женщинах с недавно наступившей естественной менопаузой и не имевших на момент исследования коронарного атеросклероза [9]. Еще в одном РКИ – ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) – участницы были намеренно распределены в две группы по признаку длительности постменопаузы менее 6 или более 10 лет, не подвергались скринингу на субклинический атеросклероз с помощью оценки выраженности кальциноза коронарных артерий, и из исследования не исключались женщины с хирургической менопаузой [10]. Несмотря на отличия, оба РКИ подтвердили пользу назначения МГТ женщинам с непродолжительной менопаузой, как и WHI после ре-анализа результатов. Таким образом, негативные и позитивные эффекты МГТ следует оценивать среди женщин, начавших прием гормонов в пределах до 10 лет после наступления естественной своевременной менопаузы.

## Венозная тромбоземболия

Риск венозной тромбоземболии (ВТЭ) часто является поводом для отказа от МГТ, хотя убедительного обоснования для этих опасений нет.



Тромботический эффект применения МГТ, в отличие от комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), не суммировался с другими факторами риска и в целом играл незначительную роль в развитии ВТЭ [11]. Сходные данные были получены в более раннем исследовании, где относительный риск (ОР) ВТЭ для МГТ в целом составил 1,72 (95% ДИ 1,34–2,20) [12], и недавнем систематическом обзоре (ОР 1,86; 95% ДИ 1,39–2,50) [13].

Влияние МГТ на свертываемость крови носит разнонаправленный характер. В исследовании KEEPS, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в количестве, агрегационной или секреторной способности тромбоцитов у пациенток, получавших МГТ или плацебо, содержание вазоактивных и митогенных факторов в лизате тромбоцитов уменьшалось при использовании МГТ по сравнению с плацебо [14]. Содержание в тромбоцитах 5-гидрокситриптамина и вазоактивных простаноидов различа-

лось между группами, применявшими ПОЭ и ТДЭ, предполагая более высокий риск тромботических осложнений при использовании пероральной терапии [15].

В нескольких исследованиях был проведен анализ риска ВТЭ в зависимости от характеристик различных вариантов МГТ. В результате было показано, что вероятность развития ВТЭ при использовании ПОЭ увеличивается прямо пропорционально дозе эстрогена; при трансдермальном пути введения этого эффекта не наблюдалось [16, 17]. Примечательно влияние пути введения эстрогена на связь между ВТЭ и наиболее распространенными протромботическими мутациями фактора V Лейдена и протромбина G20210A. Пероральный путь введения эстрогенов был связан со значительным увеличением отношения ВТЭ по сравнению с трансдермальным введением, использование ТДЭ не было связано с повышением риска ВТЭ по сравнению с отсутствием приема МГТ у носителей тромбофилических мутаций.

Добавление прогестагена к эстрогенной терапии может повысить относительный риск ВТЭ до 2,85 (95% ДИ 2,08–3,90), составляющий 1,31 (95% ДИ 0,78–2,21) для чисто эстрогенной терапии [10]. Тип прогестагена, по-видимому, имеет значение. Сочетание ПОЭ и медроксипрогестерона ацетата (МПА) определяет наиболее высокий риск (ОР 2,94, 95% ДИ 1,67–5,36), далее располагается сочетание ПОЭ с норэтистерона ацетатом (ОР 2,55, 95% ДИ 1,50–3,40). Трансдермальное применение эстрогена в сочетании с прогестероном не было связано с риском ВТЭ (ОШ варьировалось от 0,87 до 1,16), как и применение локальных эстрогенов.

В метаанализе 2018 г., включившем 22 исследования, было показано, что по сравнению с контрольными группами женщин, никогда не принимавших гормоны, риск ВТЭ не повышался на фоне приема ТДЭ как в виде монотерапии, так и в комбинации с прогестинами [18]. И наоборот, повышенный риск ВТЭ наблюдался у пользователей пероральной МГТ. Сравнение ТДЭ и ПОЭ показало повышенный риск ВТЭ у женщин, применяющих пероральные препараты (ОР 1,66; 95% ДИ 1,39–1,98), тогда как использование ТДЭ не повышало риск ВТЭ в любых вариантах применения (общее скорректированное ОШ 0,93; 95% ДИ 0,87–1,01) [17].



Трансдермальный путь введения эстрогена с использованием для защиты эндометрия микронизированного прогестерона или производных прегнана полностью устраняет связанный с МГТ риск ВТЭ [19]. Применение МГТ в популяциях с высоким тромботическим риском показало, что ТДЭ улучшают показатели коагуляции у женщин с эпизодами спонтанного венозного тромбоза в анамнезе и не увеличивают частоту повторной ВТЭ [20]. Не было получено данных о повышении риска ВТЭ среди женщин с генетической тромбофилией или с ожирением во время использования ТДЭ. Более того, у пациенток с повышенным потенциалом свертывания крови, обусловленным хроническими воспалительными заболеваниями, прием ТДЭ улучшал тромботический профиль, потенциально снижая вероятность развития ВТЭ [20]. В долгосрочной перспективе продолжение использования ТДЭ в виде монотерапии или в сочетании с прогестероном женщинами старше 65 лет редуцировало риск ВТЭ по сравнению с теми, кто никогда не применял МГТ или завершил ее прием до 65 лет [21].

В популяционных исследованиях был продемонстрирован сходный риск ВТЭ при использовании пероральных конъюгированных эстрогенов (КЭЭ), перорального эстрадиола и ТДЭ [22]. Однако следует учитывать, что стратификация по факторам риска в таких исследованиях не предусмотрена. Это может исказить результат, в частности по причине того, что в рутинной практике ПОЭ не назначаются женщинам с риском ВТЭ. Исследования максимального уровня доказательности, к которым относятся метаанализы и систематические обзоры клинических исследований, а также нарративные обзоры стоят на позиции значительно более высокой безопасности ТДЭ для пациенток, имеющих риск ВТЭ, по сравнению с ПОЭ [11, 13, 19, 20, 23, 24].

На основании накопленных данных клинические руководства определяют риск ВТЭ любой степени в качестве противопоказания к назначению ПОЭ. **ТДЭ в виде монотерапии или в комбинации с микронизированным прогестероном могут применяться у женщин с незначительным или умеренно повышенным риском венозного тромбоза** [3, 19]. Женщины групп высокого риска ВТЭ не должны использовать эстрогенную терапию, хотя новые исследования, возможно, позволят пересмотреть эту позицию в будущем [20].

## Острые кардио-цереброваскулярные события

Позиция ограничения приема МГТ среди женщин с высоким риском артериального тромбоза является спорной. Систематический обзор 33 РКИ не выявил значимых отличий по показателю смертности от сердечно-сосудистых причин в целом при сравнении МГТ с плацебо/отсутствием вмешательства (ОР 0,97; 95% ДИ 0,82–1,14) [13]. Все проведенные до настоящего времени исследования, включая РКИ, продемонстрировали отсутствие повышенного риска инфаркта миокарда при использовании МГТ вне зависимости от вариантов ее применения и снижение риска при назначении МГТ в период «окна возможностей» с продолжением приема после 65 лет [21]. Кроме того, назначение эстрогенов оказывает защитное действие на сосуды и снижает заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС), а также смертность от ССЗ у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и ранней менопаузой [25]. В нескольких исследованиях был оценен риск инфаркта миокарда у женщин, получавших МГТ, в том числе проведено сравнение ПОЭ и ТДЭ. МГТ в целом не влияла на повышение вероятности развития острого инфаркта миокарда или снижала его риск вне зависи-

мости от способа введения эстрогенов. У женщин с повышенным риском ВТЭ применение ТДЭ было связано с более благоприятными исходами по острым сердечно-сосудистым событиям [16, 17].

Несмотря на отличия в патогенезе поражения сосудов сердца или головного мозга, в клинической практике не принято разделять риск острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, между тем, в отличие от сердечно-сосудистого риска, вероятность инсульта повышается при использовании МГТ (ОР 1,23; 95% ДИ 1,08–1,41) [13]. Инсульт, в свою очередь, далеко не однороден и представляет собой группу острых цереброваскулярных событий с разным патогенезом. Отсутствие влияния МГТ на риск геморрагического инсульта было установлено еще в процессе проведения WHI. Негативные эффекты МГТ относятся к повышению текущего риска субарахноидального кровоизлияния и ишемического инсульта. Вероятность этих осложнений достигает максимума в течение первого года терапии (ОР 2,12; 95% ДИ 1,66–2,70) и снижается, но не исчезает полностью (ОР 1,16; 95% ДИ 1,05–3,57) после ее завершения [23]. Следует отметить, что при повышении заболеваемости инсультом МГТ, назначенная в течение первых 10 лет после естественной менопаузы, приводила к снижению частоты смерти от инсульта по сравнению с отсутствием применения или поздним стартом терапии ( $p=0,002$ ) [13]. Путь введения эстрогена и выбор прогестагена играют важную роль в модификации риска инсульта: использование низкой дозы ТДЭ в сочетании с микронизированным прогестероном не было связано с увеличением вероятности развития цереброваскулярных осложнений [26].

С целью снижения риска инсульта перед назначением МГТ необходимо оценивать факторы риска цереброваскулярных осложнений. Среди них рассматриваются классические факторы, повышающие вероятность артериальной тромбоэмболии в целом (артериальная гипертензия, курение, ожирение и сахарный диабет) [27, 28], а также факторы, специфичные для инсульта (мигрень, депрессия, системные заболевания соединительной ткани) [29–31]. Кроме того, у женщин существуют гендер-специфичные факторы риска ССЗ: преждевременная недостаточность яичников, ранняя менопауза, гистерэктомия до наступления естественной менопаузы, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, бесплодие, использование программ вспомогательных репродуктивных технологий, осложненное течение беременности [32–35]. Следует отметить, что МГТ может модифицировать эффекты этих факторов риска как в положительную, так и в отрицательную сторону, в том числе зависимо от выбранного пути введения эстрогенов.

На МГТ часто и неравномерно экстраполируют свойства комбинированной гормональной контрацепции – вида терапии, где основным действующим веществом является не эстроген, а синтетический прогестин. Применение КГК, действительно, повышает вероятность инфаркта миокарда и инсульта у женщин, обремененных другими факторами риска ССЗ, в течение первого года приема [23, 34, 36]. Более того, негативные эффекты некоторых факторов риска, например курения, усугубляются использованием КГК [37], в то время как применение МГТ не повышает и не редуцирует вероятность возникновения острых сердечно-сосудистых событий у курильщиц. Выбирая МГТ для женщин с классическими факторами риска ССЗ, надо учитывать разницу между ПОЭ и ТДЭ в отношении системы гемостаза, продемонстрированную в исследованиях ВТЭ [20]. **Тромботическая безопасность ТДЭ обосновывает их выбор для женщин с факторами риска ССЗ, включая обуславливающие повышение риска инсульта.**

## МГТ и факторы/маркеры сердечно-сосудистого риска

Пероральная и трансдермальная МГТ сравнивались с позиций влияния на липидный обмен, нарушения которого являются важным фактором сердечно-сосудистого риска [38, 39]. Применение МГТ приводило к снижению значений липопротеинов низкой плотности независимо от пути введения эстрогенов, хотя в некоторых исследованиях ТДЭ не демонстрировали статистически значимого эффекта [40]. Пероральная МГТ повышала концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов, а ТДЭ, не оказывая существенного влияния на уровни ЛПВП, приводила к значительному снижению концентрации триглицеридов. Таким образом, по совокупности эффектов в отношении обмена жиров ТДЭ имеет преимущества перед ПОЭ.

МГТ улучшает гомеостаз глюкозы, повышая чувствительность к инсулину и его секрецию, а также усвоение глюкозы мышцами [41]. При общем благоприятном влиянии на метаболизм глюкозы пероральные КЭЭ оказывали более выраженный эффект в эквивалентных дозах, при этом оба способа введения достоверно редуцировали уровни гликированного гемоглобина по сравнению с отсутствием применения МГТ [41, 42]. В исследованиях WHI и HERS применение КЭЭ+МПА и монотерапия КЭЭ ассоциировались со снижением заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа [43]. Другие исследования подтвердили редукцию риска сахарного диабета 2-го типа у женщин, принимающих МГТ, на 30% при использовании как ПОЭ, так и ТДЭ, в виде монотерапии и в комбинации с прогестагенами без существенной разницы между путями введения [41, 44]. В исследовании KEEPS применение МГТ приводило к снижению риска развития сахарного диабета 2-го типа при использовании как ПОЭ ( $p=0,045$ ), так и ТДЭ ( $p=0,02$ ), по сравнению с плацебо [42]. В единственном исследовании, прямо сравнившем влияние ПОЭ и ТДЭ на углеводный обмен, не учитывался тип прогестагенов в составе МГТ, что могло исказить результаты из-за известного негативного эффекта МПА и левоноргестрела в отношении инсулинорезистентности и толерантности к углеводам. Исследование KEEPS, в котором для прогестагенной защиты эндометрия использовался микронизированный прогестерон, разницы между эффектами ПОЭ и ТДЭ на углеводный обмен не показало [42]. Оба способа введения эстрогенов были связаны со снижением инсулинорезистентности, а более выраженный эффект ПОЭ отмечался у метаболически здоровых женщин. Таким образом, несмотря на отличия в реакциях суррогатных маркеров в ответ на применение МГТ, ПОЭ не имеют клинически значимых преимуществ перед ТДЭ в отношении профилактики сахарного диабета 2-го типа. **Учитывая полный спектр пользы/риска ПОЭ и ТДЭ для пациенток, страдающих диабетом или обладающих повышенным риском его развития, в первую очередь связанным с ожирением, применение ТДЭ у таких пациенток будет предпочтительным.**

Выбор прогестагена также имеет значение в контексте кардиометаболической безопасности, поскольку эффекты этой группы стероидов различаются качественно и могут быть даже диаметрально противоположными [45]. В HERS и WHI было обнаружено повышение риска ИБС и инсульта при использовании в комбинации с эстрогеном МПА [7, 8]. В отличие от МПА прогестерон обладает эффектом вазодилатации и снижает артериальное давление как у нормотензивных лиц, так и у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе у беременных женщин. В исследованиях на приматах и других животных моделях применение прогестерона снижало гиперактивность коронарных артерий. В совокупности эти исследования показывают, что прогестерон может оказывать защитное действие на сердечно-сосудистую систему, хотя механизм его эффектов остается не до конца изученным.

Предположительно, позитивные эффекты прогестерона реализуются быстрым негеномным путем через мембранные рецепторы гормона и сигнальные пути PI3K/Akt и MAP-киназы [46], приводя к индукции синтеза оксида азота (NO) в клетках эндотелия. Поскольку далеко не все прогестагены/прогестины способны связываться с мембранными рецепторами, действие прогестерона в отношении эндотелия нельзя экстраполировать на всю лекарственную группу. Неэффективность МПА в индуцировании продукции NO согласуется с его низким сродством к мембранным рецепторам прогестерона и неспособностью подавлять продукцию циклического аденозинмонофосфата, при высоком сродстве молекулы к ядерным рецепторам и выраженной транскрипционной активности. Напротив, прогестерон, обладающий высоким сродством ко всем типам своих рецепторов, может принести дополнительную пользу сердечно-сосудистой системе в периоды пери- и постменопаузы. **В клинических исследованиях было показано, что точные дозы микронизированного прогестерона в пределах от 200 до 300 мг в сочетании с терапией эстрогенами, по крайней мере, лишены побочных эффектов в отношении артериального давления, липидного профиля и гомеостаза глюкозы** [47].

### Путь введения эстрогенов и гормонозависимая пролиферация

Небольшое число исследований было проведено для сравнения эффектов ПОЭ и ТДЭ в отношении риска гиперплазии и рака эндометрия [48]. Разницы между ТДЭ и ПОЭ по риску гиперплазии не было обнаружено, но в некоторых исследованиях из них отметили несколько более благоприятный профиль ТДЭ по влиянию на суррогатные маркеры, такие как эхографическая толщина эндометрия. Вагинальные кровотечения эквивалентно уменьшались при более длительном применении, и аменорея была достигнута у равного процента женщин при пероральной и трансдермальной МГТ.

Несколько когортных исследований и одно исследование случай-контроль не выявили различия между ПОЭ и ТДЭ в отношении риска РМЖ. В целом использование гормонов в менопаузе увеличивает вероятность развития РМЖ по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими МГТ (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,09–1,15), но не за счет эстрогенов, прием которых в виде монопрепаратов с этим риском не ассоциирован (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,89–1,03) [49]. **В отличие от синтетических прогестинов, микронизированный прогестерон в составе МГТ не увеличивает вероятность развития РМЖ.**

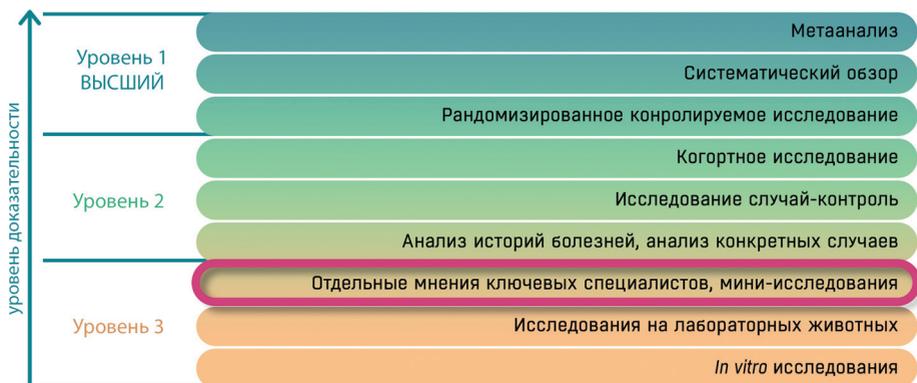
### Мировая позиция по выбору оптимальной формы МГТ

Действующие клинические рекомендации Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» освещают благоприятный профиль безопасности ТДЭ при высоких рисках ВТЭ и желчнокаменной болезни. Согласительный документ Российского кардиологического общества, Российского общества акушеров-гинекологов, Российской ассоциации эндокринологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Ассоциации флебологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями» [50] коррелирует с современными данными в отношении отсутствия риска тромбозомболических осложнений при назначении ТДЭ как при монотерапии, так и в составе комбинированной МГТ, отсутствии дополнительного риска у носительниц мутаций гена фактора V Лейдена и гена протромбина G20210A; ТДЭ представляются предпочтительным выбором при заболеваниях желу-

дочно-кишечного тракта, гипертриглицеридемии, ожирении, мигрени и других факторах риска ССЗ; ТДЭ обеспечивают стабильную плазменную концентрацию эстрадиола без резких пиковых суточных колебаний в сыворотке крови.

Интересными представляются и результаты дельфийских консенсусов. Азиатско-Тихоокеанский экспертный консенсус по вопросам ведения женщин в пери- и постменопаузе с учетом новейших данных и современных методов лечения отмечает важность рекомендации ТДЭ женщинам с повышенным риском ВТЭ, в том числе при индексе массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>, с более низким риском ВТЭ при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона в комбинированной МГТ [51]. Отечественный документ «Менопаузальная гормональная терапия у пациенток с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями: междисциплинарный дельфийский консенсус среди российских гинекологов, кардиологов, эндокринологов, геронтологов и гериатров, флебологов, клинических фармакологов», напротив, отмечает сопоставимость ТДЭ и ПОЭ по риску ВТЭ [52].

Однако заключение о сопоставимом профиле безопасности, сделанное на основании отсутствия РКИ, прямо сравнивающих ТДЭ и ПОЭ, не может считаться релевантным. Международные сообщества, как акушерско-гинекологические, так и кардиологические, солидарны в отношении наименьшего влияния ТДЭ на уровень протромботических факторов, в отличие от ПОЭ, которые повышают уровень триглицеридов, факторов свертывания крови, С-реактивного белка и глобулина, связывающего половые гормоны. В мире ТДЭ рассматривают как предпочтительный выбор у пациенток с риском ССЗ, включая венозную и артериальную тромбоемболию. Указание на отсутствие достаточных доказательств большей безопасности ТДЭ по сравнению с ПОЭ у женщин с ожирением также противоречит мнению международных сообществ, основанному на хорошо документированных протромботических эффектах ожирения, которые могут усугубляться использованием ПОЭ. Противоположная мировым данным позиция отечественного дельфийского консенсуса может быть объяснена особенностями данного метода достижения согласия. Метод Дельфи не имеет цели привести всех участников к единому мнению, и средний показатель по голосованию принимается как наиболее близкий к истинному. Обязательными критериями и в то же время ограничениями дельфийского консенсуса являются полная анонимность, четко сформулированные вопросы, отсутствие влияния инициаторов голосования и значительный опыт в анализе информации в подобных исследованиях.



В завершение следует упомянуть обновленные рекомендации Международного общества по менопаузе (The International Menopause Society, IMS) от декабря 2025 г., согласно которым ТДЭ, в отличие от ПОЭ, не увеличивают риск ВТЭ даже при наличии дополнительных факторов риска, таких как ожирение, наследственная тромбофилия и ВТЭ в анамнезе, и поэтому представляют собой разумный выбор МГТ для купирования климактерических симптомов у женщин с сердечно-сосудистыми факторами риска [53]. Трансдермальный путь введения эстрогенов и более низкие дозы МГТ могут быть ассоциированы с меньшим риском инсульта по сравнению с пероральным путем и более высокими дозами МГТ. А учитывая более благоприятный профиль безопасности по тромботическим событиям и меньшую вариабельность уровня эстрогенов, ТДЭ, в отличие от ПОЭ, являются предпочтительными для женщины, страдающих мигренью. Таким образом, рекомендации IMS, как и другие зарубежные и большинство отечественных руководств по ведению женщин в периодах пери- и постменопаузы поддерживают индивидуализированный подход с учетом имеющихся коморбидных состояний и подчеркивают оптимальную безопасность именно ТДЭ.

### Рекомендации Международного общества по менопаузе (The International Menopause Society, IMS) от декабря 2025 года подчеркивают оптимальную безопасность ТДЭ<sup>53</sup>



## Заключение

Использование гормональной терапии в популяции женщин менопаузального периода жизни остается недостаточным. Во многом этому способствует неадекватная оценка рисков МГТ в сторону их необоснованного завышения. Клинические исследования, проведенные в течение последних десятилетий, и их метаанализы сегодня позволяют сделать выводы о реальных рисках МГТ, сфокусированных на венозной тромбоземболии, инсульте и раке молочной железы. При этом важно заметить, что сосудистые осложнения МГТ возникают у пациенток, обремененных факторами риска ССЗ, и их можно избежать, выбирая трансдермальный путь введения эстрогенов. Снижения риска РМЖ, в свою очередь, можно достичь, назначая в комбинации с эстрогенами микронизированный прогестерон. Таким образом, в настоящее время самый безопас-

ный вариант МГТ, представленный трансдермальным микронизированным эстрадиолом (Эстрожель®) и вагинальным либо пероральным микронизированным прогестероном (Утрожестан®), позволяет расширить возможности применения гормональной терапии с целью облегчения патологических симптомов, сохранения общего здоровья и увеличения продолжительности жизни у пациенток в период менопаузы.

#### Литература

1. Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol* 2015;126(4):859-76. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001058
2. Менопауза и климатерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2025. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_3)
3. Baber RJ, 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
4. Santoro N, Allshouse A, Neal-Perry G et al. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Menopause* 2017;24(3):238-46. DOI: 10.1097/GME.0000000000000756
5. US Preventive Services Task Force; Grossman DC, Curry SJ, Owens DK et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017;318(22):2224-33. DOI: 10.1001/jama.2017.18261
6. Langer RD, Simon JA, Pines A et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Climacteric* 2017;20(5):402-13. DOI: 10.1080/13697137.2017.1362156
7. Grady D, Herrington D, Bittner Vet al.; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57. DOI: 10.1001/jama.288.1.49
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL 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
9. Harman SM, Brinton EA, Cedars M et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005;8(1):3-12. DOI: 10.1080/13697130500042417
10. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause* 2015;22(4):391-401. DOI: 10.1097/GME.0000000000000343
11. Porterfield L, Davis JW, Weller SC et al. Does hormone therapy exacerbate other venous thromboembolism risk factors? *Menopause* 2024;31(2):123-9. DOI: 10.1097/GME.0000000000002305
12. Bergendal A, Kieler H, Sundström A et al. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause* 2016;23(6):593-9. DOI: 10.1097/GME.0000000000000611
13. Gu Y, Han F, Xue M et al. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health* 2024;24(1):60. DOI: 10.1186/s12905-023-02788-0
14. Miller VM, Harman SM. An update on hormone therapy in postmenopausal women: mini-review for the basic scientist. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;313(5):H1013-H1021. DOI: 10.1152/ajpheart.00383.2017
15. Raz L, Hunter LV, Dowling NM et al. Differential effects of hormone therapy on serotonin, vascular function and mood in the KEEPS. *Climacteric* 2016;19(1):49-59. DOI: 10.3109/13697137.2015.1116504
16. Simon JA, Laliberté F, Duh MS et al. Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. *Menopause* 2016;23(6):600-10. DOI: 10.1097/GME.0000000000000590
17. 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
18. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018;168:83-95. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.06.014
19. Hugon-Rodin J, Perol S, Plu-Bureau G. Ménopause et risque thromboembolique veineux. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2021;49(5):455-61. DOI: 10.1016/j.gofs.2021.03.018
20. Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review. *Menopause* 2022;29(4):483-90. DOI: 10.1097/GME.0000000000001938
21. Baik SH, Baye F, McDonald CJ. Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses. *Menopause* 2024;31(5):363-71. DOI: 10.1097/GME.0000000000002335
22. Blondon M, Timmons AK, Baraff AJ et al. Comparative venous thromboembolic safety of oral and transdermal postmenopausal hormone therapies among women Veterans. *Menopause* 2021;28(10):1125-9. DOI: 10.1097/GME.0000000000001823
23. Johansson T, Fowler P, Ek WE et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke* 2022;53(10):3107-15. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.038659
24. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T et al. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6(6):e12763. DOI: 10.1002/rth.2.12763
25. Xu Z, Chung HF, Dobson AJ et al. Menopause, hysterectomy, menopausal hormone therapy and cause-specific mortality: cohort study of UK Biobank participants. *Hum Reprod* 2022;37(9):2175-85. DOI: 10.1093/humrep/deac137
26. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2019;25(2):257-71. DOI: 10.1093/humupd/dmy039
27. Kovell LC, Harrington CM, Michos ED. Update on Blood Pressure Control Among US Adults with Hypertension. *JAMA* 2021;325(6):586-7. DOI: 10.1001/jama.2020.23982
28. Broni EK, Ndumele CE, Echouffo-Tcheuqui JB et al. The Diabetes-Cardiovascular Connection in Women: Understanding the Known Risks, Outcomes, and Implications for Care. *Curr Diab Rep* 2022;22(1):11-25. DOI: 10.1007/s11892-021-01444-x

29. Nathan N, Ngo A, Khoromi S. Migraine and Stroke: A Scoping Review. *J Clin Med* 2024;13(18):5380. DOI: 10.3390/jcm13185380
30. Silva GD, Vieira GT, Rimkus CM et al. Distinctive cerebral small vessel disease patterns are associated with ischemic stroke in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2025;34(4):348-57. DOI: 10.1177/09612033251322930
31. Mu J, Ravindran AV, Cuijpers P et al. Stroke depression: a concept with clinical applicability. *Stroke Vasc Neural* 2024;9(3):189-93. DOI: 10.1136/svn-2022-002146
32. Chiang HJ, Lan KC, Yang YH et al. Risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in Taiwanese women with endometriosis. *J Formos Med Assoc* 2021;120(1 Pt 2):327-36. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.10.005
33. Farland LV, Degnan WJ 3rd, Bell ML et al. Laparoscopically Confirmed Endometriosis and Risk of Incident Stroke: A Prospective Cohort Study. *Stroke* 2022;53(10):3116-22. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.039250
34. Okoth K, Wang J, Zemedikun D et al. Risk of cardiovascular outcomes among women with endometriosis in the United Kingdom: a retrospective matched cohort study. *BJOG* 2021;128(10):1598-609. DOI: 10.1111/1471-0528.16692
35. Poorthuis MHF, Yao P, Chen Y et al.; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Risks of Stroke and Heart Disease Following Hysterectomy and Oophorectomy in Chinese Premenopausal Women. *Stroke* 2022;53(10):3064-71. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037305
36. Asubiaro J. The Impact of Hormonal Contraceptives on the Incidence and Progression of Cardiovascular Diseases in Women: A Systematic Review. *Cureus* 2024;16(7):e65366. DOI: 10.7759/cureus.65366
37. Gallucci G, Tartarone A, Lerose R et al. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis* 2020;12(7):3866-76. DOI: 10.21037/jtd.2020.02.47
38. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW et al.; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med* 2016;374(13):1221-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
39. Miller VM, Naftolin F, Asthana S et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause* 2019;26(9):1071-84. DOI: 10.1097/GME.0000000000001326
40. Lee JY, Hyun HS, Park HG et al. Effects of Hormone Therapy on Serum Lipid Levels in Postmenopausal Korean Women. *J Menopausal Med* 2015;21(2):104-11. DOI: 10.6118/jmm.2015.21.2.104
41. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev* 2017;38(3):173-88. DOI: 10.1210/er.2016-1146
42. Kantarci K, Tosakulwong N, Lesnick TG et al. Cardiometabolic outcomes in Kronos Early Estrogen Prevention Study continuation: 14-year follow-up of a hormone therapy trial. *Menopause* 2024;31(1):10-17. DOI: 10.1097/GME.0000000000002278
43. Manson JE, Bassuk SS, Kaunitz AM, Pinkerton JV. The Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy: lessons learned. *Menopause* 2020;27(8):918-28. DOI: 10.1097/GME.0000000000001553
44. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):3975-4011. DOI: 10.1210/jc.2015-2236
45. Hapgood JP, Africander D, Louw R et al. Potency of progestogens used in hormonal therapy: toward understanding differential actions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:39-47. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.001
46. Pang Y, Dong J, Thomas P. Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor-α. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308(10):E899-911. DOI: 10.1152/ajpendo.00527.2014
47. 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
48. Russu MC, Stanculescu RV, Nastasia SI. Endometrial histology and safety in healthy perimenopausal and early postmenopausal women after an oral fourphasic contraceptive. Results after 2 years monitoring. *Maturitas* 2015;81:174.
49. Abenham HA, Suissa S, Azoulay L et al. Menopausal Hormone Therapy Formulation and Breast Cancer Risk. *Obstet Gynecol* 2022;139(6):1103-10. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004723
50. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ РКО, РОАГ, ПАЭ, ЕАТ, АФР, РНМОТ, ПАГТ 2025 г. *Акушерство и гинекология*. 2025;(10):193-22. DOI: 10.18565/aig.2025.308
51. Ang SB, Sugianto SRS, Tan FCH et al. Asia-Pacific Menopause Federation Consensus Statement on the Management of Menopause 2024. *J Menopausal Med* 2025;31(1):3-11. DOI: 10.6118/jmm.25104
52. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Шляхто Е.В. и др. Менопаузальная гормональная терапия у пациенток с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями: междисциплинарный дельфийский консенсус среди российских гинекологов, кардиологов, эндокринологов, геронтологов и герматров, флебологов, клинических фармакологов. *Терапевтический архив*. 2025;98(1):6-27. DOI: 10.26442/00403660.2026.01.203470
53. Panay N, Fenton A, Hamoda H et al.; (IMS Publication Steering Committee) and The IMS Recommendations Writing Group; IMS Recommendations Writing Group; With valuable support provided by. International Menopause Society (IMS) recommendations and key messages on women's midlife health and menopause. *Climacteric* 2025;28(6):634-56. DOI: 10.1080/13697137.2025.2585487

## Утрожестан® + Эстрожель®

оптимальный дуэт  
для безопасного старта МГТ  
и сохранения качества  
жизни женщины



### Доказанная эффективность:

- устранение вазомоторных и психоэмоциональных симптомов<sup>1,4,8</sup>
- профилактика остеопороза<sup>1,3</sup>



### Оптимальная безопасность:

- минимальный риск ВТЭ, ССЗ, ЖКБ и рака молочной железы<sup>5-10</sup>



### Хорошая переносимость – низкий процент отказов от терапии<sup>11</sup>



### Гибкий режим приёма<sup>1,2,8</sup>

## ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Листок-вкладыш Эстрожель® 0,6 мг/г, гель трансдермальный, <https://grfs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. 2. Листок-вкладыш Утрожестан® 100, 200 мг®, <https://grfs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. 3. Tezy-Shing Yang. A Clinical Trial of 3 Doses of Transdermal 17 $\beta$ -estradiol for Preventing Postmenopausal Bone Loss: A Preliminary Study. *J Chin Med Assoc*. May 2007; 4. Prior JC, Cameron A, Fung M, Hitchcock OL, Janssen P, Lee T, Singer J. Oral micronized progesterone for perimenopausal night sweats and hot flashes: a Phase III Canada-wide randomized placebo-controlled 4 month trial. *Sci Rep*. 2023 Jun 5; 13(1): 9082-10. 5. Fournier A, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10; 26(8): 1260-3. 6. Løkkegaard E, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J*. 2008 Nov; 29(21): 2660-3. 7. Canonico M, 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 Feb 20; 115(7): 840-5. 8. МЗ РФ Клинические рекомендации «Менопауза и климактерические состояния у женщин». 2024. 9. Юреньева С.В. Менопаузальная гормональная терапия – индивидуализированный подход с позиции эффективности и безопасности: обзор международных рекомендаций. *Акушерство и гинекология*. 2024; 9: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.224.10>. Liu B, et al. Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 10; 337: a386. 11. Sarrí G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden M.A. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017 Sep; 124(10): 1514-23. DOI: 10.1111/1471-0528.14619. *Epub* 2017 May 11. PMID: 28276200.

ВТЭ — венозная тромбоземболия, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ООО «Безин Хелскае РУС», Россия, 123100, г. Москва, ул. 2-ая Звенигородская, вл. 12, стр. 1.  
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. [www.bezins.prf](http://www.bezins.prf), [www.инозит.prf](http://www.инозит.prf)