



## РЕКОМЕНДАЦИИ

# Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии

R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton и рабочая группа IMS

## РЕЗЮМЕ

Международное общество по менопаузе (IMS) подготовило данные рекомендации 2016 года по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии (МГТ), чтобы помочь медицинским работникам оптимизировать ведение женщин в период менопаузального перехода и в последующем. Термин МГТ используется для обозначения различных видов лечения, включая применение эстрогены, прогестагены и комбинированные препараты. В рекомендации IMS 2016 года впервые включены степени рекомендаций, уровни доказательности и «принципы надлежащей практики», в дополнение к отдельным спискам литературы для различных разделов. Там, где это возможно, рекомендации основаны на подтверждающих их доказательствах и связаны с ними, кроме тех случаев, когда доказательства хорошего качества отсутствуют. Особое внимание было уделено данным, опубликованным начиная с 2013 года, когда рекомендации IMS обновлялись последний раз. Был проведен тщательный поиск соответствующих публикаций с использованием ключевых слов, специфичных для каждой области специализации, касающейся физиологии и медицины менопаузального периода. Также была взята информация из международных консенсусных заявлений, опубликованных такими органами, как IMS, Европейское общество по менопаузе и андропаузе и Североамериканское общество по менопаузе. Данные рекомендации были подготовлены экспертами, являющимися главным образом членами IMS, при поддержке ключевых соавторов там, где это было признано целесообразным. При подготовке данных международных рекомендаций эксперты принимали во внимание географические отличия в медицинской помощи, распространенности заболеваний и характерных для разных стран подходов к ведению менопаузального периода со стороны общественности, медицинского сообщества и органов здравоохранения. Также учитывались различия в доступности и статусе регистрации лекарственных средств для МГТ и других препаратов.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Менопаузальная гормональная терапия; здоровье в зрелом возрасте; IMS; заместительная гормональная терапия; ЗГТ; Рекомендации

## Введение

Международное общество по менопаузе (IMS) с радостью представляет данные новые основанные на доказательствах рекомендации по применению менопаузальной гормональной терапии (МГТ). За 3 года, прошедших с момента публикации Рекомендаций 2013 года, новые исследования здоровья женщин зрелого возраста и переоценка существующих данных позволили клиницистам во всем мире получить более ясное представление о роли МГТ, не только в облегчении менопаузальных симптомов, но и в профилактике болезней, сопровождающих старение. Ключевым поворотным моментом в этом процессе стали организованное IMS совещание по вопросам глобального консенсуса, которое состоялось в Париже в ноябре 2012 г. и последующая публикация кратких Положений глобального консенсуса (Global Consensus Statement) при поддержке важнейших обществ, заинтересованных в здоровье и благополучии женщин зрелого возраста.

Данные новые детальные Рекомендации IMS 2016 года опубликованы очень своевременно. Формат этих Рекомендаций изменился в сравнении с публикацией 2013 года. Теперь каждый раздел содержит короткое резюме по ключевым положениям темы и краткое изложение того, каким образом были выявлены и оценены использованные доказательства. Важно, что данные Рекомендации теперь включают степени рекомендаций, уровни доказательности и некоторые практические «Принципы надлежащей практики». Важно отметить, что доказательства, подтверждающие данные рекомендации, получены в исследованиях, проведенных главным образом с участием женщин, проживающих в западных странах. Они не обязательно могут быть непосредственно применимы для других женщин. Несомненно, приведен список литературы.

По всему тексту Рекомендаций термин МГТ использовался для обозначения терапии, включающей эстрогены, прогестагены и комбинированные препараты. IMS известно о географических отличиях, заключающихся в различных приоритетах медицинской помощи, разной распространенности заболеваний и характерных для разных стран подходах к ведению менопаузального периода со стороны общественности, медицинского сообщества и органов здравоохранения, разной доступности и статуса регистрации препаратов, и все они могут повлиять на МГТ. Данные Рекомендации и последующие ключевые положения, таким образом, предоставляют простой обзор, служащий общей платформой по вопросам, касающимся различных аспектов гормональной терапии, которую можно легко адаптировать и модифицировать в соответствии с локальными нуждами.

## Методология

Данное руководство было подготовлено группой экспертов, являющихся главным образом (но не всегда) членами IMS. Был проведен тщательный поиск в Medline, PubMed, Кокрановском регистре контролируемых исследований и других базах данных соответствующих публикаций с использованием ключевых слов, специфичных для каждой области специализации, касающейся физиологии и медицины менопаузального периода. Также была взята информация из международных консенсусных заявлений, опубликованных такими органами, как IMS, Европейское общество по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Североамериканское общество по менопаузе (NAMS). Особое внимание авторы уделяли новым публикациям, появившимся начиная с 2013 года, когда были обновлены Рекомендации IMS.

Определения типов доказательств, использованные в данном руководстве, приведены в Руководстве №1 (Governance advice No.1) Королевского колледжа акушерства и гинекологии<sup>1</sup>. В Таблице 1 приведены определения уровней доказательности (от <1++> до <4>) и степеней рекомендаций ([A], [B], [C] или [D]), использованных при оценке значимости данных и силы рекомендации в каждом разделе. Там, где это возможно, рекомендации основаны на подтверждающих их доказательствах и связаны с ними, кроме тех случаев, когда доказательства хорошего качества отсутствуют. Области, в которых совет был дан в отсутствие четких доказательств, но основывался на богатом опыте, помечены как принципы надлежащей практики и отмечены значком ☑.

Авторы стремились к единому подходу к оценке и представлению информации, направляя авторам разделов четкие рекомендации в начале процесса подготовки данного руководства. Тем не менее, принимая во внимание тот факт, что данный документ имеет много авторов, неизбежно будет некоторая вариабельность в последовательности, в которой данные были представлены и интерпретированы.

## Основные принципы IMS, касающиеся МГТ

- МГТ остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии.
- Другие жалобы, связанные с менопаузой, например, боли в суставах и мышцах, перепады настроения, нарушения сна и сексуальная дисфункция (включая снижение либидо) могут уменьшиться на фоне МГТ.
- Качество жизни и сексуальная функция также могут улучшиться.
- Назначение индивидуально подобранной МГТ (в том числе, препаратов андрогенов если это необходимо) может улучшить как сексуальность, так и общее качество жизни.
- Рассмотрение МГТ должно быть частью общей стратегии, включающей рекомендации относительно образа жизни, касающиеся диеты, физических упражнений, отказа от курения и безопасных уровней потребления алкоголя для поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе.
- МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов и необходимости профилактики, а также персонального и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины.
- Риски и преимущества МГТ для женщин в периоде менопаузального перехода отличаются от таковых для более пожилых женщин.



Таблица 1. Уровни доказательности и степени рекомендаций (согласно методическим рекомендациям Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании).

<i>Классификация уровней доказательности</i>		<i>Степени рекомендаций</i>
<1++>	Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с очень низким риском систематической ошибки	[A] Не менее одного мета-анализа, систематического обзора или рандомизированного контролируемого исследования с оценкой 1++, напрямую связанного с целевой популяцией; либо систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, или доказательная база, состоящая главным образом из исследований с оценкой 1+, напрямую связанных с целевой популяцией и характеризующаяся общей согласованностью результатов
<1 +>	Корректно выполненные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Доказательная база, включающая исследования с оценкой 2++, напрямую связанные с целевой популяцией, и характеризующаяся общей согласованностью результатов; либо экстраполированные данные из исследований с оценкой 1++ или 1+
<1 →>	Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Доказательная база, включающая исследования с оценкой 2+, напрямую связанные с целевой популяцией, и характеризующаяся общей согласованностью результатов; либо экстраполированные данные из исследований с оценкой 2++
<2++>	Высококачественные систематические обзоры исследований по типу случай-контроль или когортных исследований или высококачественные исследования по типу случай-контроль или когортные исследования с очень низким риском искажения, систематической ошибки или случайных результатов и высокой вероятностью причинной взаимосвязи	[D] Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные из исследований с оценкой 2+
<2+>	Корректно выполненные исследования по типу случай-контроль или когортные исследования с низким риском искажения, систематической ошибки или случайных результатов и средней вероятностью причинной взаимосвязи	
<2→>	Исследования по типу случай-контроль или когортные исследования с высоким риском искажения, систематической ошибки или случайных результатов и значительным риском отсутствия причинной взаимосвязи	
<3>	Неаналитические исследования, например, описания клинических случаев, серии случаев	
<4>	Мнение эксперта	
☑	<b>Принцип надлежащей практики:</b> Рекомендованный оптимальный метод основан на клиническом опыте рабочей группы, подготовившей руководство	

- МГТ включает широкий спектр гормональных препаратов и путей введения, которые потенциально имеют различные риски и преимущества. Поэтому термин «эффект класса» вводит в заблуждение и является неуместным. Тем не менее, доказательства различий в рисках и преимуществах между различными лекарственными препаратами ограничены.
- Женщины, у которых естественная или ятрогенная менопауза наступила в возрасте до 45 лет, и, в особенности, до 40 лет, имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза и могут иметь повышенный риск аффективных расстройств и деменции. МГТ может уменьшить симптомы и сохранить плотность костной ткани и рекомендована, по крайней мере, до среднего возраста наступления менопаузы.
- Консультирование должно донести преимущества и риски МГТ в четких и понятных формулировках, например, в абсолютных цифрах, а не в процентных изменениях исходных данных, представленных в виде относительного риска (или в дополнение к ним). Это позволяет женщине и ее врачу принять обоснованное решение относительно МГТ. Может быть полезна письменная информация относительно рисков и преимуществ, а также пособия, помогающие принять решение.
- Не следует рекомендовать МГТ при отсутствии четкого показания для ее применения, т.е. значимых симптомов или физических последствий дефицита эстрогенов.
- Женщин, принимающих МГТ, необходимо консультировать как минимум 1 раз в год с целью объективного осмотра, уточнения медицинского и семейного анамнеза, проведения соответствующих лабораторных и инструментальных исследований, обсуждения образа жизни и подходов к профилактике и коррекции хронических заболеваний. В настоящее время нет показаний к расширению скрининга с проведением маммографии или мазков из шейки матки.

- Причины для обязательного ограничения продолжительности МГТ отсутствуют. Данные исследования WHI и других исследований подтверждают безопасность ее применения у здоровых женщин, начавших лечение в возрасте до 60 лет.
- Вопрос о том, продолжать ли терапию, должен решаться по усмотрению женщины (хорошо информированной) и ее врача, с учетом конкретных целей и объективной оценки текущих индивидуальных преимуществ и рисков.
- Следует подбирать наименьшую эффективную дозу.
- У многих женщин более низкие дозы МГТ, чем те, которые использовались ранее, могут в достаточной мере уменьшать симптомы и поддерживать качество жизни. Тем не менее, долгосрочные данные относительно влияния более низких доз на риск переломов и рака, а также сердечно-сосудистые осложнения по-прежнему отсутствуют.

### Изменения тела в зрелом возрасте

Увеличение массы тела в зрелом возрасте часто связано с гормональными изменениями в менопаузальном периоде. Тем не менее, как поперечные (кросс-секционные), так и продольные (лонгитудинальные) исследования неуклонно показывали, что это не всегда так<sup>1-3</sup>. Стабильное увеличение массы тела, примерно на 0,5 кг в год, отмечаемое у женщин зрелого возраста, связано с возрастом и факторами внешней среды, а не менопаузой. <2++> К переменным, связанным с более высокой вероятностью ожирения у женщин зрелого возраста, относятся урбанизация, низкий уровень образования, низкая активность, более высокий паритет, наличие ожирения в семейном анамнезе и вступление в брак в более раннем возрасте<sup>4,5</sup>. Нарушение суточного ритма вследствие сменной работы или недостатка сна также вносит свой вклад в увеличение массы тела<sup>6</sup>. Взаимосвязь депрессии и увеличения массы тела в зрелом возрасте имеет два направления<sup>7</sup>. <2+>

Изменение гормонального фона в менопаузальном периоде связано со значительным увеличением окружности талии<sup>8</sup> и накоплением жировой ткани в абдоминальной области<sup>9,10</sup>. Увеличение окружности талии имеет отношение к последней менструации,<sup>8</sup> при этом значительное увеличение центрального абдоминального жира отмечено в продольных исследованиях с участием женщин белой европеоидной расы и азиатских народностей<sup>9,10</sup>. В период менопаузального перехода у женщин без ожирения также увеличивается общая масса, процент жировой массы, жировая масса туловища и висцеральная жировая масса<sup>10</sup>. Перераспределение жировой ткани в сторону повышения абдоминальной жировой массы приводит к смене гиноидного типа распределения жира на андроидный<sup>11</sup>. Исследования с использованием рентгенологических методов показали, что женщины в постменопаузе имеют большее количество интраабдоминальной жировой ткани в сравнении с женщинами в пременопаузе<sup>12,13</sup>. Окружность талии зависит от размеров депо как подкожной, так и висцеральной жировой ткани и четко коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин она также тесно связана с дислипидемией<sup>14</sup>. Исследования на животных свидетельствуют, что снижение уровня эстрогенов способствует накоплению абдоминальной жировой ткани, и что этот процесс уменьшается при применении эстрогенов<sup>15,16</sup>. <2++>

### Основные принципы ведения пациенток с изменениями тела в зрелом возрасте

Основным подходом к минимизации увеличения массы тела в зрелом возрасте является ограничение калорийности и сохранение физической активности<sup>17</sup>.

Важно корректировать факторы, связанные с увеличением массы тела, например, депрессию. В тех случаях, когда депрессия требует лекарственной терапии, следует по возможности избегать назначения таких часто применяемых препаратов, способствующих увеличению массы тела, как клозапин, имипрамин и amitриптилин<sup>18</sup>.

В большинстве рандомизированных контролируемых исследований показано уменьшение центрального ожирения при применении эстрогенов<sup>19-20</sup>. <1++> В исследовании Инициатива во имя здоровья женщины (WHI) в подгруппе участниц, получавших комбинацию эстрогенов с прогестинном (Э+П), применение Э+П в течение 3 лет значимо способствовало сохранению безжировой массы тела и предотвращало смещение в сторону андроидного типа распределения жировой ткани<sup>21</sup>. Влияние экзогенных эстрогенов в отношении состава тела обычно позитивно; однако, путь введения эстрогенов может оказывать незначительное, но различное влияние<sup>23,24</sup>. Пероральное применение эстрогенов было связано с небольшим, но значимым увеличением массы жировой ткани и уменьшением безжировой ткани, в то время как трансдермальный эстрадиол не влияет на безжировую массу тела и массу жировой

ткани<sup>23,24</sup>. Ни один путь введения, по-видимому, не изменяет массу висцеральной жировой ткани<sup>24</sup>. Различное влияние пероральных и трансдермальных эстрогенов может быть связано с влиянием пути введения на ростовые факторы и окисление субстрата<sup>17</sup>.

### **Резюме**

Коррекция массы тела и профилактика увеличения массы тела - существенные компоненты лечения женщин в постменопаузе. Для сохранения качества жизни женщин на ранних этапах перименопаузы следует рассмотреть вопрос оптимизации массы тела. Основным подходом к коррекции массы тела должно быть поощрение здоровой диеты и физической активности. Вопреки широко распространенному мнению, менопаузальная гормональная терапия не связана с увеличением массы тела и может ослабить накопление абдоминальной жировой ткани в перименопаузе.

### **Ключевые положения**

- Абсолютное увеличение массы тела в зрелом возрасте не связано с менопаузой. [B]
- Гормональные изменения, сопровождающие менопаузу, связаны с увеличением общей массы жировой ткани и абдоминального жира даже у стройных женщин. [B]
- Соблюдение здоровой диеты и недопущение избыточной калорийности в сочетании с физической активностью - важные компоненты контроля веса.
- Накопление абдоминальной жировой массы в менопаузальном периоде ослабляется на фоне терапии эстрогенами, при этом уменьшается общая жировая масса, улучшается чувствительность к инсулину и снижается частота развития сахарного диабета 2 типа. [A]

### **Диагностика менопаузы**

Информация получена главным образом на основе консенсуса, а не данных, поэтому главным образом положения опираются на Принципы надлежащей практики.

### **Определение**

Под менопаузой понимают последнюю менструацию. Менопауза - это ретроспективный клинический диагноз, поскольку то, что менструация была последней, может быть определено только если после нее последовал 12-месячный период аменореи.

Менопауза в возрасте до 40 лет считается преждевременной, была ли она естественной или стала результатом хирургической операции или какого-либо другого вмешательства (напр., химиотерапии). Клинические последствия менопаузы, наступившей до 40 лет, отличаются от таковых менопаузы, наступившей после 40 лет. Терапия преждевременной менопаузы, как правило, считается более важной (см. раздел Преждевременная недостаточность яичников).

Менопауза - это естественное и неизбежное событие, которое происходит в среднем в возрасте 51 года у женщин белой европеоидной расы и характеризуется этнической и региональной вариабельностью.

### **Стадии старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop +10)**

Точное определение стадии репродуктивного возраста важно с клинической и исследовательской точки зрения. Критерии, считающиеся «золотым стандартом» определения репродуктивного возраста, были сформулированы Рабочей группой по стадиям старения репродуктивной системы +10 (STRAW+10)<sup>1</sup> (см. Рисунок 1).

Количество антральных фолликулов, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин В включены в качестве дополнительных критериев. Они имеют большее значение для репродуктолога и не являются обязательными для диагностики менопаузы. Конкретные пороговые показатели для АМГ и ингибина В не представлены по причине отсутствия международной стандартизации для этих гормональных исследований.

Данные критерии также определяют стадии, на которых явно выражены вазомоторные симптомы (ВМС) и уrogenитальная атрофия, в то время как менопаузальные симптомы не используются для определения стадии.

Для определения трех основных стадий (репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопауза) используются стандартные термины, каждый из которых далее подразделяется на ранний, расцвет (только репродуктивный период) и поздний этапы. В общей сложности существует всего десять отдельных стадий, обозначенных от -5 до +2. Например, стадия -1 соответствует поздней стадии менопаузального перехода, главным критерием которой является период аменореи более 60 дней и другие подтверждающие критерии, напр., уровень ФСГ > 25 МЕ/л (см. Рисунок 1).

Руководство STRAW +10 рекомендует не ранее чем через 3 месяца после операции оценивать подтверждающие эндокринные критерии, поскольку данные свидетельствуют о том, что уровни ФСГ на некоторое время повышаются после операции на органах малого таза<sup>2</sup>.

Хотя ВМС являются кардинальными симптомами менопаузы, их не следует использовать для определения стадии, поскольку ВМС отмечаются и в репродуктивном периоде и могут сохраняться в течение многих лет после последней менструации<sup>3,4</sup>.

STRAW +10 подготовлены Национальным институтом по проблемам старения, Управлением по исследованию здоровья женщин, NAMS, Американским обществом репродуктивной медицины ASRM, IMS и Эндокринологическим обществом. Критерии STRAW +10 стали результатом 2-дневного очного совещания международных экспертов, проведенного в рамках Ежегодного заседания NAMS в 2011 году<sup>1</sup>. Данные критерии основаны на первоначальных критериях менструального цикла, представленных Рабочей группой по стадиям старения репродуктивной системы (STRAW) в 2001 г. и объединенной рабочей группой ReSTAGE, которые валидировали критерии, основанные на эмпирических анализах четырех когортных исследований<sup>6-9</sup>.

		Менархе				ПМ (0)				
Стадия	-5	1-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1 c	+2
Терминология	<b>РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД</b>				<b>МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД</b>		<b>ПОСТМЕНОПАУЗА</b>			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний	
					<i>Перименопауза</i>					
Продолжительность	<i>различная</i>				<i>различная</i>	1-3 года	2 года (1+)	3-6 лет	<i>Остальной период жизни</i>	
<b>ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ</b>										
Менструальный цикл	Различный или регулярный	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения обильности/продолжительности	Различная продолжительность Стабильные колебания длительности последовательных циклов ≥7 дней	Период аменореи ≥60 дней				
<b>ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ</b>										
Эндокринные			Низкий	Различный* Низкий	↑ Различный* Низкий	↑ >25 МЕ/л** Низкий	↑ Различный* Низкий	Стабильный		
ФСГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
АМГ				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Количество антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	<b>Низкое</b>	Очень низкое	Очень низкое		
<b>ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ</b>										
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>Вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>Весьма вероятно</i>			Усугубление симптомов уrogenитальной атрофии

\* Кровь исследуют на 2-5 день менструального цикла ↑ - повышенный

\*\*Приблизительный ожидаемый уровень основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза<sup>67-69</sup>

**Рисунок 1.** Стадии старения репродуктивной системы женщин согласно Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. ПМ - последняя менструация; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; АМГ - антимюллеров гормон. Взято из публикаций Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105-14; *Fertil Steril* 2012;97:843-51; *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159-68; *Menopause* 2012;19:387-95.

### Ключевые положения

- Существующие на данный момент данные свидетельствуют, что критерии STRAW +10 применимы к большинству, но не ко всем женщинам.
- Данные критерии не могут использоваться у женщин с синдромом поликистозных яичников и преждевременной недостаточностью яичников, а также у тех, у которых проводилась абляция эндометрия или удален единственный яичник и/или проведена гистерэктомия. У таких женщин для определения репродуктивной стадии следует использовать подтверждающие критерии. 0
- С появлением новых популяционных исследований<sup>9-14</sup> STRAW +10 дала возможность распространить критерии REStAGE на женщин различной этнической принадлежности, а также на тех, кто курит, и женщин с ожирением. [B]
- STRAW +10 основывается главным образом на изменениях характера кровотечений в качестве критериев для определения стадии, при этом ключевой точкой является последняя менструация. [X]

### Преждевременная недостаточность яичников

#### Введение

Под преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), также известной как преждевременная менопауза, понимают первичный гипогонадизм в возрасте до 40 лет у женщин с нормальным кариотипом, которые ранее имели нормальный менструальный цикл. Она характеризуется типичными менопаузальными симптомами и признаками, олигоменореей или аменореей и уровнем ФСГ >40 МЕ/л.

Диагноз ПНЯ следует подтверждать только после получения минимум двух результатов повышенного ФСГ (>40 МЕ/л) с интервалом не менее 4-6 недель.

Частота возникновения спонтанной ПНЯ составляет 1% среди женщин в возрасте до 40 лет и 0,1% среди женщин в возрасте до 30 лет<sup>1</sup>. <2++>

Частота возникновения ятрогенной ПНЯ может расти в связи с растущими показателями выживаемости после химио- и лучевой терапии.

В настоящее время установлено, что женщины с ПНЯ имеют повышенный риск преждевременной заболеваемости и смертности. Они имеют нарушения эндотелиальной функции<sup>2</sup>, ишемическую болезнь сердца<sup>3</sup>, ишемический инсульт<sup>4</sup>, более высокую частоту остеопоротических переломов<sup>5</sup>, нарушения когнитивной функции<sup>6</sup> и более низкое сексуальное благополучие<sup>7</sup>. <2+>

#### Этиологические факторы

ПНЯ может быть первичной или вторичной. При первичной ПНЯ причина в большинстве случаев неизвестна. Причины ПНЯ<sup>8</sup> приведены в Таблице 2. <1++>

У женщин с ПНЯ при проведении кариотипирования выявлены моносомия X, мозаицизм, делеции X-хромосомы, транслокации между X-хромосомой и аутосомой и изохромосомы<sup>9</sup>.

Исследования генов-«кандидатов» показали ряд нарушений в одиночных генах, определяющих предрасположенность к ПНЯ не менее чем в одной популяции. Мета-анализ данных по изменениям генов и ПНЯ показал, что гены костного морфогенетического белка 15 538A (BMP 15538A), премутации гена синдрома ломкой X-хромосомы (FMR1) на X-хромосоме и ингибина альфа 769 (INHА 769) (только у азиатов) могут указывать на предрасположенность к ПНЯ<sup>10</sup>. <1++> Другими возможными генами-«кандидатами» являются гены мембранного компонента рецептора прогестерона 1 (PGRMC1), фактора роста и дифференцировки 9 (GDF9) и гомеобоксный ген яичников новорожденных (NOBOX)<sup>9</sup>.

Исследования, проведенные с участием женщин Сербии, показали, что полиморфизм гена эстрогеновых рецепторов (РЭ)  $\alpha$  не связан с развитием ПНЯ<sup>11</sup>. Этнически различающиеся популяции могут иметь различия в механизмах генной регуляции и генах, вызывающих ПНЯ, например, у китайок и сербских женщин в отношении исследованных локусов: 8q22.3, НК3, BRSK1<sup>12</sup>. <2+>

В настоящее время для выявления локусов, не предполагаемых генами-«кандидатами», используются полногеномные подходы, напр., полногеномные исследования ассоциаций (GWAS).

У некоторых женщин с ПНЯ можно выявить аутоиммунные заболевания с поражением нескольких желез (полигландулярные). Аутоиммунный гипотиреоз, сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность и гипопаратиреоз у женщин с ПНЯ встречаются чаще, чем в общей популяции<sup>13</sup>. <2+>

## Ведение пациенток

Ведение пациенток должно включать детальный сбор анамнеза, в том числе, семейного, влагалищное исследование, гормональный анализ, кариотипирование, анализы на ломкую X-хромосому, антитела к щитовидной железе и надпочечникам, а также ультразвуковое исследование (Таблица 3).

Информацию относительно приливов, сухости влагалища, отсутствия либидо, артралгии, потери концентрации, бессоннице и проблемах с фертильностью следует выяснять чутко и заботливо.

**Таблица 2.** Известные причины преждевременной недостаточности яичников.

### Первичная

Генетические  
хромосомные нарушения  
премутации гена FMR1 другие гены-«кандидаты»

Дефицит ферментов

Аутоиммунные заболевания

### Вторичная

Химиотерапия и лучевая терапия

Двусторонняя овариэктомия или хирургическая менопауза

Гистерэктомия без овариэктомии/эмболизация маточной артерии Инфекции

**Таблица 3.** Обследование при преждевременной недостаточности яичников.

- Гормональные анализы: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, АМГ, ингибин В, пролактин, тестостерон, свободный тироксин, ТТГ, кортизол, АКТГ, ДГЭА-С
- Аутоиммунный скрининг на полиэндокринопатии
- Хромосомный анализ для женщин моложе 30 лет
- Ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (по показаниям)

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ЛГ - лютеинизирующий гормон; АМГ - антимюллеров гормон; ТТГ - тиреотропный гормон; АКТГ - адренкортикотропный гормон; ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон сульфат

Диагностическая ценность биопсии яичников, проведенной вне рамок научного исследования, не доказана.

## Методы лечения

Женщины с ПНЯ должны получать гормональную терапию после исключения противопоказаний; обычно они нуждаются в более высоких дозах эстрогенов, чем женщины старше 40 лет. Рекомендованы следующие дозы эстрогенов: 17β-эстрадиол 2 мг/сут или 1,25 мг конъюгированных конских эстрогенов (ККЭ) или трансдермальный эстрадиол 75-100 мг/сут или 10 мг этинилэстрадиола<sup>14</sup>. Целью является достижение обычных средних уровней сывороточного эстрадиола около 100 пг/мл (400 пмоль/л) регулярно менструирующих женщин<sup>15</sup>. Микронизированный прогестерон может назначаться как в циклическом режиме (по 200 мг в течение 12 дней каждого месяца) или в непрерывном режиме, по 100 мг в сутки, обычно >2 лет после последней менструации.

Комбинированные эстроген/прогестагенные контрацептивы (КОК) могут применяться непрерывно вплоть до ожидаемого времени наступления менопаузы, но данные относительно влияния на кости и сердечно-сосудистые заболевания отсутствуют. Данные по суррогатным маркерам, полученные в небольших рандомизированных исследованиях, свидетельствуют, что минерализация костей и метаболические эффекты более благоприятны при применении МГТ, чем при использовании КОК. <1→

Гормональная терапия не оказывает контрацептивного действия, кроме случаев, когда эстрогены комбинируются с внутриматочной системой с левоноргестрелом; поэтому более практичным было бы применение КОК в первые несколько лет после диагностирования ПНЯ у женщин, желающих избежать беременности.

У женщин с низким либидо, особенно у женщин с удаленными яичниками, могут применяться гели или пластыри с тестостероном <2++>; однако, учитывая отсутствие зарегистрированных для женщин препаратов, может потребоваться применение препаратов, предназначенных для мужчин, в более низких дозах (см. раздел Андрогены).

Женщины с ПНЯ имеют 5-15% вероятность спонтанного зачатия после подтверждения диагноза. Неадекватная лютеинизация фолликула является наиболее частым патофизиологическим механизмом, препятствующим овуляции и наступлению беременности<sup>16</sup>.

Экзогенные эстрогены оказывают положительное влияние на овуляцию и фертильность. Однако, по-видимому, овуляция происходит только если сывороточные концентрации ФСГ подавлены до значений менее 15 МЕ/л<sup>17</sup>. Терапия гонадотропинами неэффективна в достижении овуляции, а агонисты гонадотропин-рилизинг гормона не увеличивают частоту наступления овуляции. <2+>

Экстракорпоральное оплодотворение с использованием донорских яйцеклеток является успешным методом лечения женщин с ПНЯ. <1+>

У женщин, которым проводится химиотерапия или лучевая терапия, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с замораживанием эмбрионов до лечения дает наибольшую вероятность достижения беременности в будущем<sup>18</sup>.

Замораживание зрелых яйцеклеток более успешно, чем замораживание эмбрионов.<3>

Криоконсервация и трансплантация свежей ткани яичников способствует повышению количества успешных беременностей. <3>

Мета-анализ (24 статьи с 1980 по 2013 г.) по транспозиции яичников у женщин с раком показал, что транспозиция яичников связана со значимым сохранением функции яичников<sup>19</sup>. <1+>

### **Ключевые положения**

- Под ПНЯ понимают первичный гипогонадизм у женщин моложе 40 лет, ранее имевших менструальный цикл.
- Диагноз подтверждается двукратным выявлением уровней ФСГ >40 МЕ/л с интервалом 4-6 недель.
- ПНЯ необходимо эффективно лечить для предотвращения увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, снижения когнитивной функции, деменции и паркинсонизма. [B]
- Обследование при ПНЯ должно включать гормональный анализ, скрининг на аутоиммунные причины, кариотипирование, обследование на премутацию ломкой X-хромосомы и ультразвуковое исследование органов малого таза.
- Важно сообщать женщине о диагнозе, проявляя сопереживание чутко и заботливо. Необходимо предоставить женщине адекватную информацию и консультирование.
- Основой лечения является заместительная гормональная терапия с применением эстрогенов, прогестерона и, возможно, тестостерона, которая должна продолжаться, как минимум, до среднего возраста естественной менопаузы. [B]
- У пациенток с ПНЯ применение гормональной терапии с помощью КОК или МГТ может вызвать овуляцию в случае подавления уровней ФСГ. [C]
- Не следует рассматривать МГТ как средство контрацепции.
- Не следует рутинно проводить стимуляцию яичников с помощью таких препаратов, как кломифен цитрат и гонадотропины, поскольку преимущества их применения не подтверждено. [B]
- ЭКО с использованием донорских яйцеклеток/эмбрионов характеризуется высокой частотой успеха [A], но оно приемлемо не для всех женщин с ПНЯ.

### **Образ жизни, диета и физические упражнения**

Подход общественного здравоохранения к пропаганде образа жизни требует мультидисциплинарного подхода, начиная от школ и до рабочих мест, с привлечением пищевой и рекламной индустрии, а также медицинских страховых компаний и органов здравоохранения. Необходима новая парадигма взаимоотношений врач-пациент, при которой врач становится более похож на советчика, а пациент(ка) берет ответственность за свое собственное здоровье.

У физически активных женщин отмечается лучший метаболический профиль, баланс, мышечная сила, познавательные способности и качество жизни. <2+> Кардиологические явления, инсульт, переломы и раки молочной железы и толстой кишки встречаются гораздо реже. <2+> Польза физических упражнений значительно превышает возможные неблагоприятные последствия: чем больше, тем лучше, однако чрезмерные нагрузки могут принести вред<sup>1</sup>. <1+>

Во многих частях мира ожирением (индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>) страдает более 20% населения, и это становится растущей проблемой в более низких социально-экономических секторах, а также среди детей. Оно может быть связано с инсулинорезистентностью, поэтому увеличивает не только риск

сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, но также и риск развития рака молочной железы, толстой кишки и эндометрия<sup>2</sup>. <2++>

### **Ключевые положения**

- Регулярные физические упражнения рекомендованы для снижения сердечно-сосудистой и общей смертности. [B]
- Оптимально рекомендовать не менее 150 минут физических упражнений средней интенсивности в неделю. Два дополнительных занятия в неделю с включением упражнений с сопротивлением могут обеспечить дополнительную пользу. [B]
- Рекомендованная интенсивность аэробной нагрузки должна учитывать физическое состояние пожилых пациенток.
- Снижение массы тела всего на 5-10% достаточно для улучшения многих нарушений, связанных с синдромом инсулинорезистентности. [B]
- Основные компоненты здорового питания: несколько порций в день фруктов и овощей, цельных злаков, рыба дважды в неделю и низкое общее потребление жиров (но употребление оливкового масла рекомендуется). Потребление соли должно быть ограничено, а суточное количество алкоголя не должно превышать 30 г для мужчин и 20 г для женщин.
- Следует отказаться от курения. [A]
- Изменение образа жизни включает общение в социальной среде и физическую и интеллектуальную активность.

### **Урогинекология**

Женские половые пути и нижние мочевые пути имеют общее эмбриональное происхождение, образуясь из урогенитального синуса, при этом как те, так и другие, чувствительны к воздействию женских половых стероидных гормонов на протяжении всей жизни<sup>1</sup>. Известно, что эстрогены играют важную роль в функционировании нижних мочевых путей, а рецепторы эстрогенов и прогестерона были выявлены во влагалище, уретре, мочевом пузыре и мышцах тазового дна. Следовательно, терапия экзогенными эстрогенами может быть полезной в ведении пациенток с дисфункцией тазового дна. <2>

### **Недержание мочи**

Роль системного применения эстрогенов в ведении женщин в постменопаузе с симптомами нижних мочевых путей изучена в трех крупных эпидемиологических исследованиях, оценивавших применение системной заместительной гормональной терапии, включавшей комбинацию эстрогенов с прогестагеном и только эстрогены<sup>2-4</sup>. Во всех этих исследованиях было показано, что системная заместительная терапия эстрогенами повышает риск развития как стрессового, так и ургентного недержания мочи, и было выявлено, что у женщин, исходно жаловавшихся на недержание мочи, симптомы усугублялись. Это также нашло свое отражение в ухудшении качества жизни.

Последний мета-анализ по влиянию терапии эстрогенами на нижние мочевые пути был проведен Кокрановской группой<sup>5</sup> и выявил 33 исследования, в которых участвовали 19 313 женщин с недержанием мочи (1262 участвовали в исследованиях по топической терапии), 9417 из них терапию эстрогенами. Системная терапия (монотерапия пероральными эстрогенами - синтетическими или ККЭ) сопровождалась более тяжелыми проявлениями недержания мочи, чем плацебо (относительный риск (ОР) 1,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17-1,48), хотя это в значительной степени зависит от размеров исследования WHI<sup>6</sup>. При рассмотрении комбинированной терапии отмечено схожее ухудшение симптомов недержания в сравнении с плацебо (ОР 1,11; 95% ДИ 1,04-1,18). Были найдены некоторые свидетельства того, что топическое применение эстрогенов может облегчать проявления недержания (ОР 0,74; 95% ДИ 0,64-0,86), в целом было на один-два мочеиспускания в сутки меньше, уменьшилось учащенное мочеиспускание и ургентность. <1+>

### **Гиперактивный мочевой пузырь**

Было показано, что изменение образа жизни и тренировка мочевого пузыря эффективны при гиперактивном мочевом пузыре<sup>6</sup>. <1+> В обзоре преимущественно рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не было выявлено преимуществ системной терапии эстрогенами перед

плацебо со стороны симптомов ургентности, учащенности мочеиспускания и ноктурии, хотя вагинальное применение эстрогенов оказалось более эффективным, чем плацебо, в отношении ургентности<sup>7</sup>. Также есть данные, свидетельствующие, что может быть полезной комбинированная терапия с включением антимускариновых препаратов<sup>8</sup>, а действующие руководства Международного совещания по недержанию (ICI) также полагают, что топическая терапия эстрогенами может иметь место<sup>9</sup>. <2+>

### ***Стрессовое недержание мочи***

Данные свидетельствуют о том, что все женщины, жалующиеся на стрессовое недержание мочи, получают пользу прежде всего от тренировки мышц тазового дна<sup>6</sup>. <1+> Дулоксетин может оказывать синергичное с консервативной терапией действие<sup>8</sup> <2+>, хотя некоторым женщинам, несомненно, потребуется хирургическое вмешательство, при этом наиболее популярными в настоящее время процедурами являются создание позадилобкового или трансобтураторного слингов<sup>10</sup>. <1 + >

Обзор 8 контролируемых и 14 неконтролируемых проспективных исследований показал, что применение эстрогенов не было эффективным в лечении стрессового недержания, но может быть полезным в отношении симптомов ургентности и учащенного мочеиспускания<sup>11</sup>. Это подтверждается данными ICI<sup>9</sup>. <2+>

### ***Эстрогены в ведении пациенток с рецидивирующими инфекциями мочеполового тракта***

Было показано, что терапия эстрогенами снижает pH влагалища и способствует нивелированию микробиологических изменений, отмечающихся во влагалище после наступления менопаузы<sup>12</sup>, также показано, что она способствует профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей<sup>13,14</sup>. В Кокрановском обзоре была изучена роль эстрогенов в ведении пациенток с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей по данным девяти исследований, в которых участвовали 3345 женщин. Было обнаружено, что применение пероральных эстрогенов неэффективно (ОР 1,08; 95% ДИ 0,88-1,33). В двух небольших исследованиях было обнаружено, что вагинальное применение эстрогенов снижало количество инфекций в сравнении с плацебо (ОР 0,25; 95% ДИ 0,13-0,50 и ОР 0,64; 95% ДИ 0,47-0,86, соответственно)<sup>15</sup>. <1 + >

### ***Урогенитальная атрофия***

В то время как факты, подтверждающие применение эстрогенов при дисфункции нижних мочевых путей, остаются противоречивыми, имеются существенные данные, подтверждающие пользу их применения при урогенитальной атрофии,<sup>16</sup> при этом вагинальное применение коррелирует с более выраженным облегчением симптомов, уменьшая сухость влагалища, зуд и диспареунию, и более существенным улучшением цитологических данных<sup>17</sup>. Последний мета-анализ по интравагинальному применению эстрогенов при урогенитальной атрофии был выполнен Кокрановской группой в 2003 году<sup>18</sup>. Было включено 16 исследований, в которых участвовала 2129 женщина, при этом было выявлено, что интравагинальное применение эстрогенов превосходило плацебо с точки зрения эффективности, хотя не было различий между различными формами выпуска. В 14 исследованиях сравнивалась безопасность различных вагинальных препаратов, и был выявлен более высокий риск стимуляции эндометрия при применении конъюгированных конских эстрогенов, чем при применении эстрадиола. <1 + >

### ***Ключевые положения***

- Такие симптомы, как сухость влагалища, болезненность, диспареуния, частое мочеиспускание, ноктурия и ургентность, встречаются очень часто среди женщин в постменопаузе.
- Частота недержания мочи у женщин увеличивается с возрастом.
- Имеется большое разнообразие симптомов и признаков урогенитального старения.
- Утрата смазки и гормональные изменения могут привести к сексуальной дисфункции. Лечение этого состояния улучшает качество жизни, не только для женщины, но и для ее партнера.
- Урогенитальная симптоматика хорошо отвечает на применение эстрогенов. [А]
- Часто требуется длительная терапия, поскольку симптомы могут возвращаться после отмены лечения. При локальном применении эстрогенов с небольшой активностью/в низких дозах не было обнаружено системных рисков. [В]

- Применение системной МГТ, по-видимому, не предотвращает развитие недержания мочи и не имеет преимуществ перед низкодозированными топическими препаратами эстрогенов при ведении пациенток с урогенитальной атрофией или рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей. [B]
- Изменение образа жизни и тренировка мочевого пузыря рекомендованы в качестве терапии первой линии при наличии симптомов гиперактивного мочевого пузыря.
- Лекарственной терапией первой линии у женщин в постменопаузе с симптомами гиперактивного мочевого пузыря является применение антихолинергических препаратов в комбинации с локальными эстрогенами. [A]
- Все женщины, жалующиеся на стрессовое недержание мочи, получают пользу прежде всего от тренировки мышц тазового дна.
- Дулоксетин может оказывать синергичное с консервативной терапией действие. Тем не менее, некоторым женщинам в конечном счете будет проведена хирургическая операция, при этом наиболее популярными в настоящее время процедурами являются создание позадилобкового и трансобтураторного слинга.
- В настоящее время не признается роль системной терапии эстрогенами у женщин с чистым стрессовым недержанием мочи. [A]

### Постменопаузальный остеопороз

Остеопороз - это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности костей с риском возникновения перелома при падении с высоты собственного роста (остеопоротического перелома). Прочность костей определяется сочетанием плотности костной ткани и микроархитектурной целостности. Возникновение постменопаузального остеопороза связано с отсутствием достижения пиковой плотности костной ткани, ускоренной потерей костной массы после наступления менопаузы, возрастной потерей костной массы или комбинацией факторов. Ускоренное снижение костной массы в постменопаузе связано с недостаточностью эстрогенов.

Хотя здоровье скелета зависит от генетической предрасположенности, оно может меняться под влиянием таких факторов образа жизни, как диета, физические упражнения с нагрузкой, а также предотвращение воздействия токсичных для костей веществ<sup>1</sup>. <1 + >

Переломы бедра обуславливают наибольшую долю связанной с остеопорозом финансовой нагрузки на систему здравоохранения, но другие переломы, связанные с остеопорозом, особенно переломы позвонков, являются значимой причиной заболеваемости<sup>2</sup>. <1 + >

### Диагностика и оценка

Диагностика остеопороза основана на оценке минеральной плотности костной ткани (МПК) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Полученный показатель сравнивается с пиковой плотностью костной ткани и выражается в виде Т-критерия. Под остеопорозом понимают значение Т-критерия  $\leq -2,5$ , или наличие низкотравматичных переломов. Оценка МПК не является экономически целесообразным популяционным методом скрининга, но это - наилучший метод для селективного применения, основанного на возрасте и других факторах, напр., личный или семейный анамнез переломов, наличие в анамнезе аменореи, первичная недостаточность яичников, низкая масса, нарушение диеты, курение, злоупотребление алкоголем, применение токсичных костей препаратов и ревматоидный артрит<sup>3</sup>. <1 + > 10-летнюю вероятность переломов у конкретного пациента можно оценить с помощью модели, которая интегрирует различные факторы риска возникновения переломов, например модели FRAX<sup>®</sup>, разработанной Всемирной организацией здравоохранения, которая доступна на сайте [www.sheffield.ac.uk/FRAX/](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/). <1 + > Следует отметить, что чувствительность модели FRAX в ранней постменопаузе поставлена под сомнение, как более низкая, чем у более пожилых женщин<sup>4</sup>. Принятию решения о терапии должна предшествовать адекватная оценка перенесенных переломов и вторичных причин остеопороза.

### Лечение

Целью лечения остеопороза является профилактика переломов. Выбор терапии должен основываться на балансе эффективности, риска и затрат. Пороговые значения для вмешательств при лечении могут быть основаны на 10-летней вероятности переломов, но будут зависеть от страны. Кроме того, лечение может проводиться у всех пациентов с остеопоротическими переломами, или значением Т-критерия  $\leq -2,5$

(остеопороз), либо если Т-критерий  $< -1,0 > -2,5$  (остеопения), и имеются дополнительные факторы риска. Мониторинг лечения путем проведения серии ДЭРА необходимо интерпретировать с осторожностью и принимать во внимание область обследования, временной интервал, специфические для данного препарата ожидания и значение наименьшего значимого изменения, рассчитанного для конкретного устройства и оператора.

## **Методы терапии**

### **Менопаузальная гормональная терапия**

МГТ снижает частоту возникновения всех видов переломов, включая переломы позвонков и бедра, даже у женщин, не имеющих высокого риска переломов<sup>5</sup>.  $<1++>$  МГТ - единственный вид терапии с доказанной эффективностью в отношении снижения частоты переломов у пациентов с остеопенией.

Хотя МГТ предотвращает переломы в любом возрасте после наступления менопаузы, важен возраст начала МГТ<sup>6</sup>. В возрасте 50-60 лет, или в течение 10 лет после наступления менопаузы, преимущества МГТ с наибольшей вероятностью перевешивают какой-либо риск, МГТ может рассматриваться в качестве терапии первой линии<sup>7</sup>.  $<1 + >$  Начало МГТ в возрасте 60-70 лет требует индивидуальной оценки соотношения преимуществ и рисков, рассмотрения возможности применения других имеющихся препаратов и наименьшей эффективной дозы<sup>8</sup>.  $<1+>$  Не следует начинать МГТ в возрасте более 70 лет. Отсутствуют обязательные ограничения продолжительности применения МГТ при условии, что она соответствует целям лечения.  $<4>$  Это важно, поскольку протективное действие МГТ на МПК уменьшается после отмены терапии с непредсказуемой скоростью, хотя в некоторой степени защита от переломов может сохраняться после отмены МГТ<sup>9</sup>.  $<1+>$  Поэтому при продолжении МГТ с единственной целью - профилактика переломов - следует принимать во внимание риск переломов и другие возможные отдаленные риски. Доказательства профилактики переломов при назначении МГТ ограничены данными по пероральному применению стандартных доз КЛЭ и медроксипрогестерона ацетата (МПА). Имеются фактические данные о предотвращении потери МПК при пероральном (КЛЭ и 17 $\beta$ -эстрадиол) и (17 $\beta$ -эстрадиол) трансдермальном применении доз, которые ниже стандартных<sup>10</sup>.  $<1+>$

Тиболон, синтетический препарат, метаболизирующийся до молекул, которые имеют родство к рецепторам эстрогенов, прогестерона и андрогенов, в ходе РКИ предотвращал переломы позвонков и других локализаций<sup>11</sup>.  $<1 + >$

У женщин с сохраненной маткой стимулирующее влияние ККЭ на эндометрий может быть нивелировано селективным модулятором эстрогеновых рецепторов (СМЭР) базедоксифеном. Было показано, что данная комбинация, также известная как тканевой селективный эстрогенный комплекс, предотвращает потерю костной ткани, связанную с менопаузой, но влияние на снижение частоты переломов не было изучено<sup>12</sup>.  $<1+>$

### **Кальций и витамин D**

Для женщин в постменопаузе рекомендуемое потребление с пищей (РПП) элементарного кальция составляет 1000-1500 мг. Применение препаратов кальция следует ограничить устранением его недостаточного поступления с пищей в сравнении с РПП, а также пациентами, получающими лечение в связи с высоким риском переломов<sup>13</sup>.  $<4>$  Рутинное применение препаратов кальция не оправдано с точки зрения эффективности, безопасности и экономики здравоохранения. Избыточный прием препаратов кальция может способствовать повышению сердечно-сосудистого риска, образованию камней в почках и развитию запора<sup>14</sup>.  $<2->$

В постменопаузальном периоде РПП для витамина D равно 800-1000 МЕ. Поскольку основной источник витамина D зависит от воздействия солнечного света, необходимость в приеме препаратов будет варьировать. При отборе пациенток может оказаться полезным определение уровня 25-гидроксивитамина D<sup>15</sup>.  $<4>$  Было показано, что применение витамина D независимо снижает риск переломов и падений у пожилых пациентов<sup>16</sup>.  $<2->$

### **Бисфосфонаты**

Бисфосфонаты являются мощными ингибиторами резорбции кости с доказанной эффективностью в отношении профилактики переломов позвонков и бедра<sup>17,18</sup>.  $<1++>$  Есть существенные проблемы безопасности. Была выявлена взаимосвязь между атипичным диафизарным переломом бедренной кости

и чрезмерной супрессией костного ремоделирования в случаях применения бисфосфонатов более 3-5 лет. Перерыв в применении препарата может быть рассмотрен через 3 года внутривенного введения золедроновой кислоты или 5 лет перорального применения алендроната, при условии, что МПК повышается до определяемого с помощью ДЭРА Т-критерия  $>-2,5$  и при отсутствии каких-либо переломов<sup>19</sup>. <4> Связанный с применением бисфосфонатов остеонекроз челюсти является редким осложнением, и обычно риск имеется только при применении доз, превышающих рекомендованные для профилактики переломов дозы<sup>20</sup>. <4> Отсутствуют доказательства того, что бисфосфонаты предотвращают переломы у пациентов с остеопенией.

### ***Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов***

СМЭР, ралоксифен и базедоксифен, снижают частоту переломов позвонков у женщин в постменопаузе как с наличием в анамнезе переломов позвонков, так и без таковых<sup>21</sup>. <1+> Базедоксифен предотвращает переломы бедра в особой группе женщин с высоким риском переломов бедра<sup>22</sup>. <1-> Ралоксифен предотвращает ЭР-положительный рак молочной железы у женщин с остеопорозом. СМЭР не облегчают вазомоторные симптомы, связанные с менопаузой.

### ***Паратиреоидный гормон***

Паратиреоидный гормон (ПТГ) - анаболический агент, значительно снижающий риск переломов позвонков за счет стимуляции костеобразования<sup>23</sup>. <1+> ПТГ показан в случаях тяжелого остеопороза или для пациентов, у которых произошел перелом на фоне других видов терапии. ПТГ применяется в виде ежедневных подкожных инъекций на протяжении максимально 18 месяцев. После данного периода необходимо рассмотреть вопрос применения антирезорбтивного средства. Применение ПТГ ограничено его стоимостью, которая значительно превышает таковую других имеющихся средств. Предшествующее лечение бисфосфонатами уменьшает эффективность последующего использования ПТГ.

### ***Стронция ранелат***

Применение стронция ранелата значительно снижает риск переломов позвонков и другой локализации у пациентов с остеопорозом, вне зависимости от наличия перелома или возраста<sup>24</sup>. <1+> Недавние опасения относительно сердечно-сосудистой безопасности ограничили применение стронция ранелата случаями тяжелого остеопороза у пациентов с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний<sup>25</sup>. <2->

### ***Деносумаб***

Деносумаб - это человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). При подкожном введении в дозе 60 мг каждые 6 месяцев деносумаб значительно уменьшает риск переломов позвонков, бедра и других локализаций<sup>26</sup>. <1++> Обычно деносумаб безопасен и хорошо переносится.

### ***Ключевые положения***

- Остеопороз - это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности костей с риском возникновения перелома при падении с высоты собственного роста.
- Под остеопорозом понимают значение Т-критерия  $\leq -2,5$  по данным ДЭРА, или наличие низкотравматичных переломов.
- 10-летнюю вероятность перелома у конкретного пациента можно оценить с помощью модели, которая интегрирует различные факторы риска переломов, напр., модель FRAX®. [A]
- Пороговые значения для вмешательств при лечении могут быть основаны на 10-летней вероятности переломов, но будут зависеть от страны.
- Кроме того, лечение может проводиться у всех пациентов с остеопоротическими переломами, или значением Т-критерия  $\leq -2,5$  (остеопороз), либо если Т-критерий  $< -1,0 > -2,5$  (osteopenia), и имеются дополнительные факторы риска. [A]
- Принятию решения о терапии должна предшествовать адекватная оценка перенесенных переломов и вторичных причин остеопороза.
- Изменение образа жизни должно быть частью стратегии лечения. [A]

- Выбор лекарственной терапии должен основываться на балансе эффективности, риска и затрат.
- МГТ является наиболее подходящим видом терапии для профилактики переломов в ранней постменопаузе. [A]

### **Кожа, хрящи, соединительные ткани**

Влияние эстрогенов на кости хорошо описано, но данные по воздействию эстрогенов на хрящи, кожу и соединительные ткани появляются медленнее.

#### **Хрящи**

Хотя не выявлено четкой взаимосвязи между воздействием эстрогенов в течение жизни и риском остеоартрита <2+>, генерализованные боли в мышцах и суставах являются одними из самых частых симптомов, испытываемых женщинами в менопаузальном периоде<sup>1</sup>. <1+> После менопаузы межпозвоночные диски истончаются, а распространенность и частота возникновения остеоартрита у женщин увеличивается сильнее, чем у мужчин. Более того, артрит у женщин чаще бывает прогрессирующим и сопровождающимся симптоматикой. <2+>

Рецепторы эстрогенов ЭРа и ЭРβ были найдены в хондроцитах, а недавние исследования также выявили рецепторы эстрогенов в синовиоцитах. В ряде исследований на животных и доклинических исследований показано защитное влияние применения эстрогенов на хрящ<sup>2</sup>. Показано, что деградация хряща меньше у женщин, принимающих СМЭР левормелоксифен или МГТ<sup>3</sup>. Исследование WHI также показало 45% снижение общего количества операций на суставах среди женщин, принимающих МГТ, в сравнении с плацебо<sup>4</sup>. <1+>

#### **Кожа**

Рецепторы эстрогенов выявлены во многих элементах кожи, включая кератиноциты, меланоциты, фибробласты, волосяные фолликулы и сальные железы, поэтому вполне вероятно, что падение уровня эстрогенов с менопаузой будет оказывать заметное влияние на здоровье кожи. Исследования показали, что после наступления менопаузы кожа становится тоньше и теряет свои упруго-эластичные свойства. Показано улучшение текстуры поверхности кожи, способности удерживать воду, содержания коллагена в дерме и упруго-эластичных свойств при применении эстрогенов<sup>5,6</sup>. <1+>

#### **Связки и сухожилия**

Влияние эстрогенов на функцию и здоровье связок и сухожилий до конца не выяснено. У женщин, принимающих МГТ, описаны меньшая ригидность сухожилий, тенденция к большей плотности волокон и более быстрое обновление коллагена<sup>7</sup>. <1+>

#### **Ключевые положения**

- Эстрогены оказывают влияние на соединительную ткань всего тела. [A]
- Резкое преобладание полиартикулярного остеоартрита у женщин и, в частности, заметное увеличение остеоартрита у женщин после наступления менопаузы показывают, что женские половые гормоны имеют важное значение для гомеостаза хряща. [B]
- Деградация хряща и необходимость в операциях по протезированию суставов снижена среди использующих МГТ. [A]
- Менопауза ассоциирована с рядом изменений в здоровье кожи, которые можно снизить с помощью МГТ или топического применения эстрогенов. [A]

### **Сердечно-сосудистые заболевания**

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности женщин в постменопаузе. Основными мерами первичной профилактики являются отказ от курения, уменьшение массы тела, снижение артериального давления, регулярные аэробные упражнения и контроль диабета и уровня липидов<sup>1</sup>. <1-> Меры первичной профилактики, эффективные у мужчин, а именно, применение аспирина и статинов, не оказывают защитного влияния в отношении коронарного заболевания, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности у женщин<sup>2</sup>. <1++>

МГТ может способствовать улучшению профиля сердечно-сосудистого риска благодаря своему положительному влиянию на сосудистую функцию, уровни липидов и метаболизм глюкозы; также было показано, что МГТ снижает частоту вновь диагностированного сахарного диабета<sup>2</sup>. <1+>

Существуют четкие и надежные доказательства того, что терапия эстрогенами может оказывать кардиопротективное действие, если она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы (часто называемый «окном возможностей» или гипотезой «выбора времени»)<sup>3</sup>, и может причинять вред, если она начата более чем через 10 лет после менопаузы<sup>4</sup>. <1+>Совокупные данные наблюдения за женщинами в течение 13 лет в рамках исследования WHI показали снижение ишемической болезни сердца (ИБС) в группе женщин 50-59 лет (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,44-0,96). Риск инфаркта миокарда также был значительно снижен (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,39-0,91)<sup>5</sup>. <1+> Однако, женщины этой возрастной группы, получавшие комбинацию эстрогена с прогестагеном (КЭ+МПА) в рамках исследования WHI, не получили какой-либо общей пользы с точки зрения ИБС (ОШ 1,27; 95% ДИ 0,93-1,74)<sup>5</sup>. Применение КЭ + МПА у женщин, у которых прошло <10 лет после наступления менопаузы, сопровождалось незначительным снижением ИБС (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,56-1,45), свидетельствуя о возможном уменьшении коронарной пользы при применении данного конкретного режима с непрерывным применением прогестагена<sup>5</sup>. <1->

Мета-анализы РКИ, в том числе, данных WHI, показали значимое уменьшение ИБС и смертности у женщин, получавших эстрогены в возрасте до 60 лет<sup>6,7</sup>. <1++>Совокупные данные исследования WHI показали снижение общей смертности в группе женщин 50-59 лет, получавших монотерапию эстрогенами или комбинацию эстрогенов с прогестагеном, хотя точечные оценки просто упустили статистическую значимость (ОР 0,78; 95% ДИ 0,59-1,03 для эстрогена; ОР 0,88; 95% ДИ 0,70-1,11 для комбинации эстрогена с прогестагеном)<sup>5</sup>. После объединения данных по смертности по КЭ и КЭ + МПА из двух исследований WHI уменьшение общей смертности было значимым и составило 30%. Объединение данных дало достаточное количество явлений для достижения статистически значимой величины<sup>8</sup>. <1+>В нескольких мета-анализах были получены схожие данные<sup>6,7,9,10</sup>. По данным последнего Кокрановского анализа у женщин, у которых менопауза наступила не более 10 лет назад, снижение общей смертности составило 0,70 (95% ДИ 0,52-0,95), а сердечно-сосудистой смертности 0,52 (95% ДИ 0,29-0,96)<sup>11</sup>. <1+>Наблюдательное исследование, проведенное в Финляндии, недавно показало, что препараты эстрадиола (пероральные и трансдермальные) с прогестагеном и без значительно снижали коронарную и общую смертность (12-54%)<sup>12</sup>; следует отметить, что в этом исследовании в то время как более длительный прием препаратов смертность, возраст начала терапии не оказывал влияния<sup>12</sup>. <2++>

Три самых последних проспективных исследования по МГТ, в которых изучались коронарные заболевания, - DOPS<sup>13</sup>, KEEPS<sup>14</sup> и ELITE<sup>15</sup>.

В Датском исследовании профилактики остеопороза (Danish Osteoporosis Prevention Study – DOPS) участвовали более молодые женщины с недавно наступившей менопаузой, которые проспективно получали стандартные дозы эстрадиола и норэтистерона открытым методом, либо не получали терапию, в течение 10 лет и затем наблюдались в течение 16 лет<sup>13</sup>. Отмечено значительное снижение смертности и случаев госпитализации по поводу инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности. <1+>

Исследование раннего назначения эстрогенов с целью профилактики (Kronos Early Estrogen Prevention Study - KEEPS) не показало различий между КЭ в дозе 0,45 мг, трансдермальным эстрадиолом в дозе 0,05 мг и плацебо с точки зрения промежуточных конечных точек: толщина слоя интима-медиа каротидной артерии и коронарный кальций<sup>14</sup>. Эти молодые здоровые женщины фактически не имели атеросклероза, и возможно, что прогрессирования в течение 4 лет было недостаточно для того, чтобы обнаружить различия между группами. <1>В исследовании Раннее назначение эстрадиола в сравнении с поздним (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol - ELITE)<sup>15</sup> изучалось влияние перорального эстрадиола в дозе 1 мг и плацебо в двух группах женщин: одна - <6 лет после менопаузы и другая - >10 лет после менопаузы, и было показано уменьшение толщины слоя интима-медиа со временем у более молодых женщин и отсутствие изменений в популяции более старшего возраста, что подтверждает то, что для воздействия на прогрессирование коронарного заболевания важно время применения эстрогенов<sup>15</sup>. <1+>

Начало МГТ у пожилых женщин (в возрасте >60 лет) или у тех, кто более 10 лет находится в постменопаузе, может быть связано с повышенным риском коронарных событий. <1+> Однако, совокупные 13-летние данные исследования WHI и недавнего Кокрановского анализа не показали значимого увеличения ИБС или смертности в группах более старшего возраста <1-->; отмечено увеличение венозных тромбозов и инсульта при начале пероральной МГТ в более старших возрастных группах<sup>5,11</sup>. <1+>Согласно некоторым данным, сопутствующее применение статинов может уменьшить риск венозного тромбоза после начала МГТ у женщин после 60 лет<sup>16</sup>. <2++>

### **Ключевые положения**

- У женщин <60 лет с недавно наступившей менопаузой и отсутствием данных за сердечно-сосудистое заболевание начало монотерапии эстрогенами снижает смертность от ИБС и общую смертность. [А]
- Данные по ежедневному применению непрерывного комбинированного эстроген-прогестагенного режима менее надежны, но другие комбинированные режимы терапии, по-видимому, оказывают кардиопротективное действие, как было показано в Датском и Финском исследованиях. [А]
- Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти среди женщин, при этом в отношении женщин, начинающих МГТ в возрасте до 60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы, в последнем Кокрановском анализе, других мета-анализах и 13-летних результатах исследования WHI показано стабильное снижение общей смертности. [А]
- Не рекомендуется начинать МГТ в возрасте старше 60 лет с единственной целью первичной профилактики ИБС. [А]

### **Инсульт**

Риск ишемического инсульта связан с возрастом, но инсульт является редким явлением в возрасте до 60 лет<sup>1</sup>. Частота возникновения инсульта может увеличиваться, если МГТ начата у женщин в возрасте >60 лет, но это не связано с геморрагическим инсультом. <1+>Начало МГТ у женщин в возрасте <60 лет и/или <10 лет после наступления менопаузы не оказывает влияния на риск инсульта согласно данным 13-летнего наблюдения в рамках исследования WHI и данным Кокрановского анализа<sup>2,3</sup>. <1+> Риск ишемического инсульта при применении МГТ может быть связан только с пероральной терапией, при этом более низкие дозы связаны с меньшим риском, а при применении трансдермальной терапии значимого риска не отмечается<sup>4</sup>, что предполагает первичный тромботический механизм<sup>5</sup>. <2->

### **Коагуляция, венозная тромбоэмболическая болезнь и МГТ**

Возникновение венозной тромбоэмболии - наиболее распространенный побочный эффект при применении пероральных эстрогенов у женщин в ранней постменопаузе. Связанный с МГТ риск развития серьезных случаев венозной тромбоэмболии повышается с возрастом (хотя остается низким у женщин группы низкого риска до 60 лет) и положительно коррелирует с ожирением и наличием тромбофилии. Эпидемиологические исследования не выявили какого-либо повышения риска при применении трансдермальных эстрогенов. Также имеются убедительные доказательства того, что важен тип прогестина, используемого совместно с эстрогеном. Биологические данные подтверждают все эти результаты. Применение трансдермальных эстрогенов вместе с прогестероном может быть более безопасным с точки зрения ВТЭ, особенно у женщин с высоким риском ВТЭ.

По оценкам, частота возникновения ВТЭ (как тромбоза глубоких вен, так и легочной эмболии) составляет от одного до двух случаев на 1000 женщин в год<sup>1-3</sup>. Частота ВТЭ сильно увеличивается с возрастом. Частыми факторами риска ВТЭ являются ожирение, тромбоз в личном анамнезе (поверхностных или глубоких вен) и генетическая тромбофилия<sup>1,4</sup>.

### **Венозный тромбоз и пероральные эстрогены с прогестагеном или без него**

По данным РКИ и наблюдательных исследований, частота возникновения ВТЭ выше в течение первого года перорального приема эстрогенов, как с прогестагеном, так и без него<sup>5,6</sup>. Начало МГТ в более старшем возрасте и, в меньшей степени, продолжение применения МГТ, связаны с увеличенным риском в сравнении с женщинами, не принимающими ее. В исследовании WHI, в группе женщин 50-59 лет, дополнительный риск легочной эмболии был равен шести дополнительным случаям на 10 000 женщин в год для эстроген-прогестагенной терапии и 4 дополнительных случая для монотерапии эстрогенами; в обоих случаях риски были гораздо меньше, чем риск ВТЭ при нормальной беременности<sup>7</sup>. <1+>

Вопрос о том, связан ли тип молекулы эстрогена с различными уровнями венозного риска, остается спорным. В недавнем популяционном исследовании случай-контроль по применению пероральной гормональной терапии применение ККЭ было связано с более высоким риском возникновения ВТЭ, чем применение эстрадиола<sup>8</sup>. Эти результаты требуют подтверждения. <2>

### ***Влияние применения прогестерона с пероральным эстрогеном***

На риск развития тромбоза также может повлиять тип и продолжительность применения прогестерона. МПА может быть связан с увеличением риска при применении внутрь, как и использование непрерывных комбинированных режимов по сравнению с последовательными режимами. Более того, группа ККЭ исследования WHI имела незначительный показатель отношения рисков, особенно у более молодых женщин<sup>6,7</sup>. <1-->

### ***Венозный тромбоз и трансдермальные эстрогены с прогестероном или без него***

Риск ВТЭ, связанный с терапией трансдермальными эстрогенами, оценивался менее чем в десяти наблюдательных исследованиях<sup>3</sup>. Мета-анализы этих эпидемиологических исследований показали, что трансдермальные эстрогены не повышали риск ВТЭ. Отношение рисков для ВТЭ среди принимавших трансдермальную терапию было близко к единице<sup>9</sup>. <2++>

В двух наблюдательных исследованиях подчеркивается важность типа прогестерона, применяемого совместно с эстрадиолом<sup>10-12</sup>. Так, эти исследования показали повышенный риск ВТЭ среди женщин, принимающих трансдермальные эстрогены в комбинации с производными норпрогестерона в сравнении с женщинами, принимающими прогестерон. <2+>

### ***Венозный тромбоз, путь введения и генетические маркеры***

Сочетание тромбогенных мутаций и пероральных эстрогенов, в особенности ККЭ с прогестероном или без него, еще больше увеличивает риск ВТЭ в сравнении с женщинами без мутаций<sup>2,3</sup>. <1-->

Только в одном исследовании не выявлено значимой разницы в риске развития ВТЭ между женщинами с мутацией фактора V Лейдена или мутацией протромбина G20210A, принимавшими трансдермальные эстрогены и женщинами с мутациями, не принимавшими эстрогены<sup>13</sup>. <2+>

### ***Венозный тромбоз, путь введения и клинические факторы риска***

Ожирение и личный анамнез ВТЭ - основные венозные факторы риска. Сочетание перорального приема эстрогенов и увеличенного ИМТ приводило к дальнейшему увеличению ВТЭ<sup>2,3</sup>. <1 + >

Тем не менее, в одном исследовании текущее применение трансдермальных эстрогенов не сопровождалось дополнительным повышением риска у женщин с избыточной массой тела и ожирением<sup>14</sup>. <2>

Более того, только в одном ретроспективном когортном исследовании оценивалось влияние пути введения эстрогена в рамках МГТ на риск рецидивирующей ВТЭ<sup>15</sup>. Пероральные, но не трансдермальные, эстрогены связаны с более высоким риском рецидивирующей ВТЭ у женщин в постменопаузе. Эти результаты требуют подтверждения в более крупных исследованиях. <2>

### ***Вероятность влияния на коагуляцию***

Биологические данные подтверждают отмеченное повышение риска ВТЭ среди принимающих пероральную терапию эстрогенами и нейтральное воздействие среди получающих трансдермальную терапию эстрогенами. Пероральный прием эстрогенов (эстрадиола или ККЭ) может оказывать протромботическое действие за счет влияния данных молекул на печень<sup>16-20</sup>. Протромботическое действие может быть связано с высокими концентрациями эстрогенов в печени вследствие эффекта «первого прохождения». Рандомизированные исследования, в которых сравнивалось пероральное и трансдермальное применение эстрадиола, показали, что трансдермально применяемый эстроген не оказывает или оказывает слабое влияние на повышающиеся протромботические факторы и может положительно влиять на противовоспалительные маркеры. <1++>

### ***Рекомендации и ключевые положения***

- Пероральная терапия эстрогенами противопоказана женщинам с указаниями на ВТЭ в личном анамнезе. [A]
- У женщин с ожирением, страдающих от климактерических симптомов, следует отдавать предпочтение терапии трансдермальными эстрогенами. [B]
- Риск венозного тромбоза увеличивается с возрастом и при наличии других факторов риска, включая врожденные и приобретенные тромбофилические нарушения.
- Перед назначением гормональной терапии очень важно тщательно оценить личный и семейный анамнез ВТЭ.
- Отмечается повышение риска венозной тромбоэмболии на фоне пероральной МГТ, однако абсолютный риск у женщин моложе 60 лет низок.
- Наблюдательные исследования свидетельствуют о более низком риске при применении низкодозированной трансдермальной терапии в сочетании с прогестероном, что подтверждается четким биологическим правдоподобием.
- Некоторые прогестагены, например, МПА, производные непрегнанового ряда и непрерывный комбинированный режим терапии могут быть связаны с более высоким риском ВТЭ при применении пероральной МГТ. [C]
- Частота развития ВТЭ меньше среди азиатских женщин. [C]
- Проведение популяционного скрининга на тромбофилию перед применением МГТ не показано. [C]
- Может быть показан выборочный скрининг на основании персонального и семейного анамнеза. [D]

## Центральная нервная система

### *Цели с содержанием*

В данном разделе куроводства представлены свидетельства влияния МГТ и связанных с ней компонентов на когнитивную функцию, настроение и некоторые неврологические нарушения. Применение МГТ в зрелом возрасте представляет особый интерес, поскольку МГТ предпочтительно начинать и применять в периоды менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Более того, некоторые связанные со здоровьем результаты могут быть различными при применении МГТ в зрелом возрасте и при применении МГТ позже в период постменопаузы. Что касается когнитивной функции, мы старались найти данные относительно когнитивных изменений у женщин без когнитивных нарушений (когнитивного старения), когнитивных изменениях у женщин с болезнью Альцгеймера, а также с риском развития болезни Альцгеймера или другой формы деменции. В отношении настроения мы изучили исходы у женщин зрелого возраста с депрессией и без нее. В отношении эпилепсии, мигренозной головной боли, рассеянного склероза и болезни Паркинсона мы искали данные по взаимосвязи МГТ с риском заболевания и симптомами.

### *Влияет ли МГТ, начатая и применяемая в среднем возрасте, на когнитивное старение?*

Забывчивость, проблемы с концентрацией и другие когнитивные симптомы часто встречаются в зрелом возрасте. В период менопаузального перехода многие женщины сталкиваются с временными когнитивными нарушениями, выраженность которых обычно невелика<sup>1</sup>. По-видимому, стойкое влияние естественной менопаузы на память или другие когнитивные функции отсутствует<sup>2</sup>. <от 2+ до 3>

Крупное продолжительное исследование МГТ в трех группах с участием женщин в возрасте до 60 лет не показало положительного влияния или вреда для когнитивной функции после среднего периода лечения 2,85 года (ККЭ 0,45 мг/сут или трансдермальный эстрадиол 0,05 мг/сут с циклическим пероральным приемом прогестерона, в сравнении с плацебо)<sup>3</sup>. <1++>При проведении анализов данных последующего наблюдения, полученных в исследовании WHI примерно через 7 лет после завершения исследования, не было остаточного влияния ККЭ 0,625 мг/сут (с непрерывным применением МПА или без него), начатого в возрасте 50-55 лет, на когнитивную функцию<sup>4</sup>. <1+>

Хирургическая менопауза отличается от естественной менопаузы социальными и демографическими особенностями. Кроме того, переход происходит скачкообразно, наблюдается в более раннем возрасте и включает утрату андрогенов, а также эстрогенов и прогестерона<sup>5</sup>. Результаты небольших краткосрочных исследований с участием женщин с хирургической менопаузой свидетельствуют, что терапия эстрогенами может приносить кратковременную пользу в отношении когнитивной функции, если она начата в момент овариэктомии<sup>5</sup>. <1->

### ***Влияет ли МГТ, начатая в пожилом возрасте, на когнитивное старение?***

МГТ изучена в четырех крупных продолжительных исследованиях с участием здоровых женщин в постменопаузе в возрасте старше 60 лет<sup>6-9</sup>. В целом их результаты не показали значимого положительного влияния или вреда для когнитивной функции после периодов наблюдения средней длительности 3 года (ККЭ 0,625 мг/сут и непрерывный прием МПА, женщины с сохраненной маткой)<sup>6</sup>, 3 года (ККЭ 0,625 мг/сут, женщины без матки)<sup>7</sup>, 3 года (ККЭ 0,625 мг/сут с непрерывным приемом МПА или без него)<sup>9</sup>, или 2 года (трансдермальный эстрадиол 0,014 мг/сут)<sup>8</sup>.

### ***Влияет ли МГТ на когнитивные симптомы у женщин с болезнью Альцгеймера или деменцией?***

В крупном продолжительном исследовании<sup>10</sup> были оценены пожилые женщины без матки на предмет болезни Альцгеймера (монотерапия ККЭ 0,625 или 1,25 мг/сут или плацебо). Результаты были нулевыми, и результаты большинства небольших кратковременных исследований также не показали значимого влияния МГТ на когнитивные исходы<sup>11</sup>. <1+>

### ***Влияет ли МГТ в среднем возрасте на риск деменции?***

Более старые систематические обзоры исследований случай-контроль и когортных исследований предполагают снижение риска при применении МГТ примерно на 34-44%<sup>12,13</sup>. Схожее снижение риска получено в наблюдательных исследованиях при оценке воздействия гормонов до развития деменции<sup>11</sup>, что снижает вероятность систематической ошибки припоминания. <2+>

### ***Влияет ли МГТ, начатая в пожилом возрасте, на риск деменции?***

Два крупных продолжительных вспомогательных исследования из WHI оценивали влияние МГТ (монотерапия ККЭ 0,625 мг/сут, женщины без матки; ККЭ 0,625 мг/сут в комбинации с МПА, женщины с сохраненной маткой) на развитие деменции по любым причинам. Количество явлений было малым (в целом 108 случаев деменции в двух исследованиях), а болезнь Альцгеймера не оценивалась отдельно. Для монотерапии эстрогенами отношение рисков (ОР) не отличалось статистически значимо от 1; для комбинированной терапии оно было увеличено. В анализе, который объединил обе группы лечения гормонами, ОР для применения МГТ было значительно повышено (ОР 1,8, 95% ДИ 1,2-2,6)<sup>14</sup>. <1+>

Участницы исследования были в возрасте 65-79 лет. Деменция, которую посчитали связанной с комбинированной МГТ, встречалась в данной возрастной группе нечасто, примерно 2,3 случая на 1000 женщин в год. Для монотерапии эстрогенами точечная оценка атрибутивного риска была меньше, 1,2 на 1000 женщин в год. При экстраполяции данных показателей риска на здоровых женщин в возрасте 50-59 лет (эта возрастная группа не изучалась в данных исследованиях) получается, что риск деменции, приписываемый МГТ, будет низким среди более молодых женщин в постменопаузе, около 0,2 дополнительных случая на 1000 женщин в год.

### ***Риск болезни Альцгеймера и деменции - влияние возраста***

Противоречивые данные относительно риска развития деменции, полученные в наблюдательных исследованиях по применению МГТ в среднем возрасте и в клинических исследованиях WHI, могут отражать нераспознанные искажающие факторы в наблюдательных исследованиях, ошибочное обобщение результатов, полученных у пожилых женщин в постменопаузе, на более молодых женщин в постменопаузе, либо оба эти фактора<sup>15</sup>. В трех наблюдательных исследованиях изучались возможные различия, связанные во временем. В одном из них выявлено снижение риска болезни Альцгеймера при применении МГТ у более молодых, но не у пожилых женщин в постменопаузе<sup>16</sup>. В другом описано уменьшение риска при применении МГТ в среднем возрасте, но не в пожилом возрасте, в противоположность этому показано повышение риска деменции при применении МГТ в пожилом возрасте, но не в среднем возрасте<sup>17</sup>. В третьем сообщалось о снижении риска болезни Альцгеймера в случае начала МГТ в течение 5 лет после менопаузы и отсутствие влияния на риск в случае начала МГТ более чем через 5 лет после менопаузы<sup>18</sup>. Эти данные наблюдательных исследований подтверждают

гипотезу критического периода, или выбора времени для МГТ в отношении риска болезни Альцгеймера<sup>15</sup>. <2+>

### **Как другие эстрогенные средства влияют на когнитивную функцию?**

СМЭР ралоксифен одобрен для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. В ходе крупного продолжительного исследования по применению ралоксифена у женщин с остеопорозом в постменопаузе ралоксифен (60 и 120 мг/сут) не оказывал влияния на большинство нейропсихологических показателей<sup>19</sup>. Ралоксифен в высоких (120 мг/сут), но не в стандартных дозах (60 мг/сут), снижал риск легких когнитивных нарушений (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46-0,98)<sup>20</sup>. <1+> Высокие дозы ралоксифена не оказывали значимого влияния на когнитивную функцию у женщин с болезнью Альцгеймера, хотя результаты клинического исследования не исключают возможности небольшого влияния на когнитивную функцию<sup>21</sup>. <1+>

В двух крупных продолжительных исследованиях оценивалось влияние применения изофлавоноидов сои у здоровых женщин в постменопаузе. В исследовании с участием пожилых женщин в постменопаузе не было выявлено значимого влияния на нейропсихологическое функционирование через 12 месяцев<sup>22</sup>. В другом исследовании, включавшем как более молодых, так и пожилых женщин в постменопаузе, не обнаружено влияния на отдельные нейропсихологические показатели и на общий комбинированный показатель, полученный на основании всех значений через 2,5 года; влияние было схожим у более молодых и пожилых женщин<sup>23</sup>. Зрительная память значительно улучшилась у женщин группы изофлавоноидов в сравнении с группой плацебо, но показатели по другим когнитивным факторам не отличались<sup>23</sup>. <1+>

### **Как влияет МГТ на симптомы депрессии и депрессию в среднем возрасте?**

Частота развития большого депрессивного эпизода, по всей видимости, одинакова в пожилом возрасте и в более молодых возрастных группах<sup>24</sup>, но депрессия и депрессивные симптомы встречаются чаще в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы, чем незадолго до менопаузы<sup>1</sup>. <от 2+ до 2->

Получены противоречивые данные относительно того, облегчает ли МГТ симптомы депрессии или не оказывает на них влияния у более молодых женщин в постменопаузе без депрессии. В крупном 4-летнем исследовании сообщалось, что применение ККЭ (0,45 мг/сут с циклическим приемом прогестерона), но не трансдермального эстрадиола (0,05 мг/сут с циклическим приемом прогестерона), уменьшало симптомы депрессии в сравнении с плацебо<sup>3</sup>. В крупном 4-летнем исследовании не выявлено влияния ККЭ (0,625 мг/сут с непрерывным приемом МПА) на эмоциональные реакции<sup>25</sup>. <1+>

В двух небольших кратковременных клинических исследованиях оценивалось применение МГТ у женщин с депрессией или депрессивными симптомами в период менопаузального перехода. Через 3 недели оценки по шкалам депрессии значительно улучшились у женщин с депрессией, получавших трансдермальный эстрадиол (0,05 мг/сут), в сравнении с плацебо<sup>26</sup>. Через 12 недель депрессивные расстройства со значительно большей вероятностью стихали при применении трансдермального эстрадиола (0,1 мг/сут), чем при применении плацебо<sup>27</sup>. <1- >

### **Как влияет МГТ на другие неврологические нарушения?**

Воздействие гормонов потенциально может оказывать воздействие на ряд неврологических нарушений. Эстрогены были связаны с возникновением мигренозной головной боли<sup>28</sup>, а распространенность головной боли ниже после менопаузы, чем до нее<sup>29</sup>. Данные клинических исследований по влиянию МГТ на симптомы или частоту головной боли отсутствуют. Широко распространено мнение о том, что симптомы рассеянного склероза зависят от гормонального статуса, но до сих пор нет соответствующих клинических исследований<sup>30</sup>. Что касается болезни Паркинсона, наблюдательные исследования свидетельствуют об отсутствии четкой взаимосвязи между применением МГТ и риском развития болезни Паркинсона<sup>31</sup>. Небольшое 8-недельное пилотное исследование недостаточной мощности (ККЭ 0,625 мг/сут) с участием женщин в постменопаузе с болезнью Паркинсона на поздней стадии показало отсутствие влияния МГТ на конечные точки исследования<sup>32</sup>. У некоторых женщин репродуктивного возраста с эпилепсией частота приступов зависит от менструального цикла. В небольшом 3-месячном клиническом исследовании с участием женщин среднего возраста в постменопаузе с эпилепсией сообщалось о том, что применение ККЭ (0,625 мг/сут или 1,25 мг/сут в комбинации с МПА) способствовало дозо-зависимому увеличению частоты приступов<sup>33</sup>. <от 1- до 2->

## **Ключевые положения**

### **Когнитивное старение**

- Не следует применять МГТ для повышения когнитивной функции. [A]
- Здоровые женщины, рассматривающие вопрос применения МГТ по одобренным показаниям, не должны быть чрезмерно обеспокоены тем, что МГТ будет негативно влиять на когнитивную функцию. [A]
- Терапия эстрогенами может оказывать кратковременное позитивное влияние на когнитивную функцию женщин с хирургической менопаузой, если она начата в период проведения овариэктомии. [B]
- Применение здоровыми женщинами в постменопаузе пищевых добавок с фитоэстрогенами (изофлавоноидами сои) в суточной дозе, сравнимой с таковой, потребляемой с традиционным азиатским рационом, не оказывает общего влияния на когнитивные способности. [A]

### **Болезнь Альцгеймера и деменция**

- У женщин с болезнью Альцгеймера МГТ, начатая после появления симптомов деменции, не оказывает положительного влияния на когнитивную функцию и не замедляет прогрессирование заболевания. [A]
- МГТ, начатая и применяемая после среднего возраста, повышает риск деменции. [A]
- МГТ, начатая в среднем возрасте, способствует снижению риска болезни Альцгеймера и деменции. [B]
- Показатель, полученный в результате экстраполяции риска у пожилых женщин в постменопаузе, для женщин моложе 60 лет означает, что риск деменции, связанный с применением МГТ, будет в этой возрастной группе низким. [D]

### **Симптомы депрессии и депрессия**

- Получены противоречивые данные относительно того, облегчает ли МГТ симптомы депрессии или не оказывает на них влияния у более молодых женщин в постменопаузе без депрессии. [A]
- Что касается депрессии или депрессивных расстройств, наблюдающихся в период менопаузального перехода, кратковременная терапия эстрогенами может облегчать аффективную симптоматику или повышать вероятность ремиссии. [B]

### **Другие неврологические нарушения**

- МГТ может повышать частоту приступов у женщин с эпилепсией. [B]
- МГТ не связана с риском развития болезни Паркинсона. [B]
- Влияние МГТ на симптомы мигренозной головной боли, рассеянного склероза и болезни Паркинсона по большей части не известно. [B]

### **Рак молочной железы**

Частота развития рака молочной железы в разных странах различна. Поэтому имеющиеся в настоящее время данные не могут быть применимы повсеместно. Степень связи между раком молочной железы и МГТ остается неоднозначной. В большинстве продолжительных исследований отражено применение одной конкретной комбинации перорального эстрогена и прогестагена и высказано предположение о возможном повышении риска с увеличением длительности. Исследование WHI по применению комбинации эстроген + прогестаген и ряд крупных наблюдательных исследований показали увеличение риска не менее чем через 5 лет применения, предполагая возможное стимулирующее влияние на уже существующие опухоли<sup>1-7</sup>. Только при отсутствии корректировки относительный риск был значимым, но после коррекции на факторы риска статистическая значимость более не достигалась<sup>2</sup>. <1+>

Комбинированная МГТ может повышать плотность молочных желез, что осложняет скрининг и увеличивает частоту проведения маммографии<sup>1</sup>. <1+>

Возможное повышение риска рака молочной железы, связанное с МГТ, невелико и оценивается в менее чем 0,1% в год, или < 1,0 случая на 1000 женщин на год использования. <1+> Этот уровень схож или ниже, чем повышение риска, связанное с такими частыми факторами образа жизни, как сниженная физическая активность, ожирение и употребление алкоголя. <2++> Данные, полученные в исследовании WHI, не показали повышения риска у женщин, впервые применяющих МГТ в течение 5-7 лет после начала терапии<sup>2</sup>. <1+> Исследование WHI также показало, что монотерапия ККЭ в течение 7,1 лет снижала риск диагностирования рака молочной железы и смертности у женщин с удаленной маткой<sup>8</sup>. <1+>

Однако, большинство участниц исследования WHI имели избыточный вес или ожирение, что могло повлиять на их исходный риск рака молочной железы. В качестве эстрогенов использовались конъюгированные эстрогены, а не эстрадиол. Эти данные нельзя надежно экстраполировать на более молодых женщин или пациенток с меньшей степенью ожирения и на применение эстрадиола. <4>

Рандомизированное исследование, в котором бы напрямую сравнивались монотерапия эстрогенами и комбинированная МГТ, отсутствует, но на основании ряда наблюдательных исследований, в том числе, Исследования здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study) можно предположить, что длительное применение эстрогенов в виде монотерапии может ассоциироваться с небольшим увеличением относительного риска рака молочной железы у стройных, более молодых женщин, но этот потенциальный риск ниже, чем риск, связанный с комбинированной терапией<sup>5,6,9</sup>. <2++>

Тиболон, по-видимому, не оказывает негативного влияния на маммографическую плотность<sup>10</sup>. Риск развития рака молочной железы на фоне применения тиболона до конца не изучен у здоровых женщин, но тиболон повышает частоту рецидивирования у женщин, перенесших рак молочной железы<sup>11</sup>. <1+>

В трех исследованиях было высказано предположение, что микронизированный прогестерон или дидрогестерон могут быть связаны с более низким риском, чем синтетический прогестаген. В крупном европейском наблюдательном исследовании было высказано предположение, что микронизированный прогестерон или дидрогестерон, применяемые совместно с пероральным или трансдермальным эстрадиолом, могут быть связаны с лучшим профилем безопасности в отношении рака молочной железы, чем синтетические прогестагены<sup>6</sup>. <2+> Исследование случай-контроль, проведенное во Франции, также показало более низкий уровень риска при применении прогестерона, чем при применении синтетических прогестагенов<sup>12</sup>. <2-> В регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии, сообщалось об отсутствии повышения риска при применении дидрогестерона после, по меньшей мере, 5 лет терапии по сравнению с синтетическими прогестагенами, применение которых было связано с небольшим повышением риска<sup>13</sup>. <2+> Доступные в настоящее время данные не позволяют предположить различия в риске между пероральным и трансдермальным путями применения эстрадиола<sup>4</sup>. <2+> Тем не менее, в настоящее время недостаточно данных клинических исследований адекватной мощности для полной оценки возможной разницы в частоте развития рака молочной железы при использовании разных типов, доз и путей введения эстрогенов, типа прогестагена и применения андрогенов.

### **Ключевые положения**

- Риск рака молочной железы у женщин старше 50 лет, получающих МГТ, представляет собой сложную проблему.
- Повышение риска рака молочной железы связано главным образом с добавлением синтетического прогестагена к эстрогенной терапии (непрерывный комбинированный режим ККЭ + МПА) и зависит от ее длительности. [B]
- Риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона, чем при использовании синтетического прогестагена. [C]
- Риск рака молочной железы, связанный с проведением МГТ, невелик и неуклонно снижается после ее прекращения. [B]
- Имеющихся в настоящее время данных по безопасности не достаточно для поддержки назначения МГТ (монотерапии эстрогенами или эстроген-прогестагенных препаратов) женщинам, перенесшим рак молочной железы.
- До назначения МГТ следует оценить риск рака молочной железы. [D]
- Возможно увеличенный риск рака молочной железы, связанный с МГТ, может быть частично уменьшен путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском, включая низкую

плотность молочных желез, а также путем образования по вопросам превентивных мер, направленных на коррекцию образа жизни (снижение массы тела, приема алкоголя и увеличение физической активности). [D]

- У женщин, принимающих МГТ, в случае высокой плотности молочных желез следует проводить ежегодную маммографию. [D]

### Безопасность в отношении эндометрия и кровотечения

Практически все медицинские работники знают о том, что кровотечение в постменопаузе - это «рак эндометрия» до тех пор, пока не доказано обратное, хотя лишь у 1-14% таких пациенток будет подтвержден рак эндометрия<sup>1</sup>. <1+> Обследование эндометрия у любой пациентки с кровотечением в постменопаузе, не принимающей никаких препаратов, или принимающей МГТ или СМЭР, требует оценки. За последние несколько лет оценка состояния эндометрия претерпела изменения с признанием того, что патология эндометрия не всегда носит глобальный характер, поэтому «слепая» биопсия эндометрия при получении отрицательного результата не является столь же значимой и надежной, как при получении положительного результата<sup>2</sup>. Взятие образцов «вслепую» по-прежнему остается адекватным первым шагом при обследовании. Однако при получении отрицательного результата на рак или сложную атипичную гиперплазию эндометрия необходимыми для разграничения общих и локальных процессов техниками являются соногистерография с введением физиологического раствора или гистероскопия, предпочтительно, в условиях кабинета врача<sup>2</sup>. Было показано, что «слепое» взятие образцов эндометрия весьма эффективно в тех случаях, когда рак занимает более 50% поверхности эндометрия<sup>3</sup>. <2++>

Что касается МГТ, взаимосвязь между монотерапией эстрогенами и гиперплазией/неоплазией эндометрия хорошо известна<sup>4</sup>. <1+>Риск, связанный и монотерапией эстрогенами, зависит от дозы и продолжительности лечения<sup>5</sup>. <2++>Было показано, что добавление прогестагена в виде непрерывного комбинированного или циклического режима снижает риск неоплазии эндометрия, связанный и терапией эстрогенами<sup>6</sup>. <1++>Сдерживание прогрессирования индуцированной эстрогенами пролиферации в гиперплазию будет зависеть от дозы и продолжительности применения прогестагена. Монотерапия эстрогенами в течение 1 года давала 20% частоту развития гиперплазии<sup>7</sup>. <1+> Циклическое применение прогестагена в течение более чем 10 дней в месяц снижает этот показатель до значений, характерных для плацебо<sup>6</sup>, в то время как непрерывный комбинированный режим МГТ редко связан с гиперплазией эндометрия. <1++> В исследовании WHI при применении непрерывной комбинированной МГТ отмечалось статистически незначимое 19% снижение частоты гиперплазии эндометрия в сравнении с плацебо<sup>8</sup>. <1+>

В исследовании REPI была показана адекватная защита эндометрия на фоне применения МГТ с последовательным или непрерывным применением микронизированного прогестерона<sup>7</sup>. <1+> Однако в проспективном когортном исследовании EPIC отмечено больше случаев рака эндометрия при применении последовательной комбинированной МГТ, включающей эстрадиол/микронизированный прогестерон: ОШ 2,42 (95% ДИ 1,53-3,83)<sup>9</sup>. <2++> Возможным объяснением этого является меньшая приверженность терапии при применении комбинации эстрадиол/микронизированный прогестерон, поскольку было два отдельных компонента МГТ.

Сообщалось о том, что внутриматочная система с левоноргестрелом (ВМС) более эффективна, чем последовательное применение МПА, но сравнима с другими режимами с синтетическими прогестагенами с точки зрения защиты эндометрия у женщин в перименопаузе и постменопаузе, принимающих эстрогены<sup>10</sup>. <1+>

Позже был представлен режим, комбинирующий СМЭР, базедоксифен, с ККЭ, как свободная от прогестагена альтернатива для МГТ у женщин с маткой<sup>11</sup>. <1+> Попытки скомбинировать другие СМЭР с эстрогенами привели к неприемлемо высокой частоте развития гиперплазии эндометрия<sup>12</sup>. <1+>

Поскольку добавление прогестагена, особенно в последовательном режиме, может сопровождаться нежелательными побочными эффектами, были предприняты попытки назначать «длинные циклы» применения прогестагена, что дало смешанные результаты, но в них использовались различные режимы. В одном из исследований при сравнении длинного цикла (12 недель) с традиционным (4 недели) отмечено увеличение частоты неоплазии<sup>13</sup>. <2+> В другом исследовании при простом сравнении результатов со стороны пациенток с «приемлемым уровнем гиперплазии» по определению регуляторных органов было выявлено, что применение длинными циклами (12 недель) является приемлемым<sup>14</sup>. <2->

Также в качестве МГТ широко применяется тиболон. Однако он доступен не во всем мире. В крупном эпидемиологическом исследовании показано статистически значимое, почти в три раза,

увеличение частоты рака эндометрия в сравнении с никогда не применявшимися МГТ в течение среднего периода наблюдения 9 лет<sup>15</sup>. <2+> Однако в других исследованиях показано, что тиболон не вызывает гиперплазию или карциному эндометрия у женщин в постменопаузе и был связан с более приемлемым профилем кровотечений из влагалища, чем ККЭ + МПА в непрерывном комбинированном режиме<sup>16</sup>. <1+>

Применение СМЭР, хотя, строго говоря, они не являются формой МГТ, растет. Поэтому они заслуживают упоминания в данном документе. Тамоксифен, первый реальный СМЭР, имеет небольшую, но определенную связь с неоплазией эндометрия<sup>17</sup>. <1+> Поэтому практически по всем остальным СМЭР проведены программы оценки безопасности в отношении матки. Ралоксифен и базедоксифен при применении с низких и средних дозах оказывают схожее с плацебо влияние на постменопаузальный эндометрий<sup>18,19</sup>. <1 + > В более высоких дозах (30-40 мг в сутки) базедоксифен, по-видимому, уменьшает толщину эндометрия. Оспемифен, одобренный для перорального лечения вульвовагинальной атрофии/урогенитального синдрома в менопаузальном периоде, показал безопасность в отношении матки<sup>20,21</sup>. <1+> Лазофоксифен, одобренный в Европейском Союзе, но не в Соединенных Штатах Америки, и никогда не распространявшийся коммерчески, показал свою безопасность в отношении эндометрия в 5-летнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по остеопорозу<sup>22</sup>.

<1 + >

### **Ключевые положения**

- Кровотечение в постменопаузе - это «рак эндометрия, пока не доказано обратное», хотя лишь 1-14% таких пациенток действительно будут иметь рак. [A]
- Слепая биопсия эндометрия приемлема для начального обследования, но надежна только в тех случаях, когда рак занимает более 50% поверхности эндометрия. [B]
- Адекватными дозами микронизированного прогестерона, по-видимому, являются 200 мг в сутки в течение 10-14 дней при последовательной терапии и 100 мг в сутки при непрерывном комбинированном режиме, когда доза эстрадиола составляет 2 мг/50 мг и менее. [B]
- Более высокие дозы прогестерона могут потребоваться для защиты эндометрия, если применяются более высокие дозы эстрадиола, а также у женщин с высоким ИМТ. ☑
- Монотерапия эстрогенами связана с повышением риска гиперплазии и рака эндометрия, которое зависит от продолжительности лечения и дозы. [A]
- Для защиты эндометрия нужны адекватные доза и продолжительность приема прогестагена. [A]

### **Рак яичников**

В рекомендациях IMS 2013 года сказано, что «долгосрочная монотерапия эстрогенами может быть связана с небольшим атрибутивным риском рака яичников, равным 0,7 на 1000 женщин в течение 5 лет применения, в то время как при применении комбинированной Э + П терапии отмечается значимо меньший риск, либо он полностью отсутствует»<sup>1</sup>.

Впоследствии был опубликован мета-анализ 52 исследований, сфокусированный прежде всего на 17 исследованиях последующего наблюдения, в котором был сделан вывод, что МГТ (как монотерапия эстрогенами, так и Э + П) повышает риск рака яичников в 1,2-1,4 раза, как в целом, так и при применении в настоящее время, или если последний раз применялась менее 5 лет назад, и даже если терапия продолжалась менее 5 лет<sup>2</sup>. <2++> Повышенный риск был связан с серозными или эндометриоидными опухолями. Атрибутивный риск при применении в течение 5 лет в возрасте 50 лет был представлен одним дополнительным случаем на 1000 пациенток, получающих МГТ, и одной дополнительной смертью на 1700 пациенток.

Кроме того, утверждалось, что повышенный риск «вполне может быть в значительной мере или полностью причинным», и это утверждение вызвало значительный общественный резонанс. Тем не менее, обоснованность этих данных была поставлена под сомнение по следующим причинам:

- Вероятность того, что симптомы еще не диагностированного рака яичников (напр., диспареуния, мочевые симптомы) были отнесены к проявлениям менопаузального периода и привели к применению МГТ;
- То есть: рак яичников «вызвал» текущее или предшествовавшее применение МГТ, а не наоборот;

- Вероятность того, что пациентки с раком, получавшие МГТ, реже выбывали из последующего наблюдения, чем пациентки без рака;
- Включение в мета-анализ неизвестного количества женщин с удаленными яичниками, которые не имели риска;
- Отсутствие информации относительно наличия в анамнезе гистерэктомии у 66% женщин;
- Сомнительная классификация гистологических подтипов рака яичников;
- Низкие абсолютные величины взаимосвязи, для которых было невозможно провести различие между систематической ошибкой и причинно-следственной связью;
- Невозможность оценить влияние дозы;
- Отсутствие влияния продолжительности;
- Противоречивые результаты в 52 исследованиях;
- Отсутствие экспериментальных данных в поддержку того, что МГТ вызывает канцерогенез яичников;

Опубликованные расчеты показателя риска были поставлены под сомнение. В комментариях относительно рака яичников и МГТ Gompel и Burger подсчитали, что у женщин в возрасте 50-54 лет абсолютный риск равен примерно 1 на 10 000 женщин в год, с исходной частотой 1,2 на 1000 за 5 лет и абсолютным приращением 0,55 на 1000 за 5 лет<sup>3</sup>. Для формулировки окончательного утверждения относительно риска рака яичников необходимы дополнительные данные хорошего качества.

### **Ключевое положение**

- На основании существующих в настоящее время данных взаимосвязь между МГТ и раком яичников остается неизвестной.

### **Рак легких**

По частоте заболеваемости рак легких занимает у женщин второе место среди раковых заболеваний, но среди ведущих причин смертности от рака среди женщин более развитых стран он превзошел рак молочной железы<sup>1,2</sup>. Основными факторами риска являются преклонный возраст и курение. <2++> Крупное проспективное наблюдательное исследование, проведенное в Китае, показало, что заболеваемость раком легких может быть выше у тех женщин, которых исходно менопауза уже наступила, чем у менструирующих женщин того же возраста<sup>3</sup>. <2+> В исследовании случай-контроль проведенном в Италии, обнаружено, что наступление менопаузы в возрасте более 51 лет было связано со снижением риска рака легких (отношение шансов (ОШ) 0,49; 95% ДИ 0,31-0,79), и что применение МГТ также имело благоприятное влияние (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,31-0,95 в сравнении с никогда ее не использовавшими)<sup>4</sup>. <2--> Данный риск значимо не менялся среди женщин с более длительным приемом МГТ. Мета-анализ 18 исследований различного типа (РКИ, случай-контроль, когортные, регистры больных раком) показал общее преимущество применения когда-либо МГТ (ОР 0,80, 95% ДИ 0,72-0,89)<sup>5</sup>. <2+++> Однако, уменьшение риска отмечалось у принимавших только эстрогены, в то время как при применении комбинации Э + П значимого влияния не было. Авторы отметили, что значимые различия были обнаружены при проведении анализов только после того, как были объединены курящие и некурящие женщины, различные режимы гормональной терапии и гистологические подтипы, соответственно. В крупном наблюдательном проспективном исследовании, проведенном в Калифорнии, был сделан вывод, что взаимосвязи между приемом МГТ и риском рака легких не было после внесения поправок на курение, гистологию опухоли, тип менопаузы и гормональный препарат<sup>6</sup>. <2+> На самом деле, в клинических исследованиях WHI были сделаны такие выводы<sup>7,8</sup>: ОШ 1,17, 95% ДИ 0,81-1,69 в группе монотерапии эстрогенами; ОШ 1,23, 95% ДИ 0,92-1,63 в группе Э + П, но в группе комбинированной МГТ умерло больше женщин от рака легких, чем в группе плацебо (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,16-2,52). <1+> Дальнейшие анализы данных исследования WHI, как обзора результатов двух клинических исследований WHI с расширенным наблюдением после вмешательства<sup>9</sup>, так и совместного анализа данных наблюдательного исследования WHI и данных клинического исследования<sup>10</sup>, привели к одинаковым выводам об отсутствии общего влияния. В двух подгруппах в более позднем исследовании все же показана значимая взаимосвязь: для всех раков легких женщины, ранее использовавшие Э + П <5 лет, имели сниженный риск (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,72-0,98), схожее снижение риска развития немелкоклеточного рака легких было зарегистрировано для имевшего место ранее применения гормонов

в течение от 5 до <10 лет (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,71-0,99). Менопауза в более позднем возрасте была также связана со снижением риска. <1+> Обобщая все выше сказанное, данные относительно МГТ и рака легких противоречивы и не указывают на четкую связь МГТ с патогенезом или исходом злокачественных опухолей легких.

### **Ключевые положения**

- Ни одно из двух клинических исследований WHI (монотерапия эстрогенами или Э + П) не показало значимого увеличения частоты развития рака легких среди принимающих гормональную терапию в сравнении с плацебо. [A]
- В клиническом исследовании WHI в группе Э + П риск смерти от рака легких был выше. Однако не выявлено влияния на смертность среди женщин в возрасте 50-59 лет. [A]
- Объединение данных клинических и наблюдательных исследований WHI позволило выявить подгруппы, в которых МГТ обеспечивала защитный эффект: в отношении всех видов рака - предшествующее применение Э + П в течение менее 5 лет; в отношении немелкоклеточного рака легких - предшествующее применение МГТ в течение 5-10 лет. [B]
- Курение в данном контексте также является важным фактором риска: при анализе объединенных данных клинического и наблюдательного исследования WHI курящие в настоящее время имели повышенный риск, связанный с применением Э + П 10 и более лет. [B]

### **Колоректальный рак**

Колоректальный рак - один из ведущих типов рака у женщин. Частота его развития варьирует в различных регионах мира, при этом скорректированный по возрасту диапазон составляет от 3 до 33 на 100 000 женщин<sup>1</sup>. <2+> Частота возникновения сильно увеличивается с возрастом; в развитых странах средний возраст на момент диагностирования равен 70 годам. Влияние могут оказывать многие факторы риска (семейный анамнез, курение, ожирение, питание и образ жизни, а также другие), но МГТ также упоминается в этом контексте. В Исследовании здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study), очень крупном проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в США, обнаружено, что ОР колоректального рака у принимающих в данный момент гормоны составил 0,65 (95% ДИ 0,50-0,83)<sup>2</sup>. <2++> В мета-анализе 18 эпидемиологических исследований по МГТ и колоректальному раку та же самая группа сообщила о 20% снижении (ОР 0,80, 95% ДИ 0,74-0,86) риска рака толстой кишки и 19% снижении (ОР 0,81, 95% ДИ 0,72-0,92) риска рака прямой кишки среди женщин в постменопаузе, когда либо принимавших гормональную терапию, в сравнении с женщинами, никогда не принимавшими гормоны<sup>3</sup>. <2++> Оба клинических исследования WHI (рандомизированные плацебо-контролируемые) предоставили данные относительно рака толстой кишки и МГТ, которые не соответствовали предыдущим наблюдательным исследованиям. С одной стороны, исследование по применению Э + П у женщин с маткой показало положительное влияние с ОР = 0,63 (95% ДИ 0,43-0,92) для принимающих гормоны<sup>4</sup>, но, с другой стороны, не было значимого влияния монотерапии эстрогенами на частоту развития колоректального рака у женщин с удаленной маткой (ОР 1,08; 95% ДИ 0,75-1,55)<sup>5</sup>. <1+>Сниженный риск в исследовании Э + П относился главным образом к локальному заболеванию, а там, где отмечалось распространенное заболевание, было большее вовлечение лимфоузлов и более запущенная стадия в момент диагностирования среди женщин, применявших МГТ. В последующие годы были опубликованы дополнительные данные проектов WHI, либо объединяющие результаты клинического и наблюдательных исследований<sup>6</sup>, либо объединяющие клинические исследования с несколькими дополнительными годами последующего наблюдения после прекращения терапии<sup>7</sup>; в них был сделан вывод либо о незначимом эффекте, либо о не имеющем клинически важного эффекта. Следует отметить, что все исследования, проведенные в США, в действительности использовали один конкретный гормональный препарат, а именно, ККЭ и МПА. В крупном наблюдательном исследовании, проведенном во Франции, в котором большинство женщин принимали эстрадиол и прогестагены, отличные от МПА, когда либо применяемая МГТ (все типы и пути введения) не была связана с риском аденомы или рака, но когда-либо применяемая монотерапия эстрогенами была связана с повышенным риском аденомы (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,05-1,41), в то время как сообщалось о сниженном риске рака (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,56-0,94)<sup>8</sup>. <2++> Тиболон - другой тип неэстрогенной МГТ, часто назначаемый в Европе. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием женщин с остеопорозом получены обнадеживающие результаты в отношении риска рака толстой кишки, при этом относительный риск составил 0,31 (95% ДИ 0,10-0,96)<sup>9</sup>. <1+> В заключение, в целом влияние МГТ на

риск рака толстой кишки представляется позитивным, но данные в отношении монотерапии эстрогенами противоречивы. МГТ не следует применять с единственной целью профилактики колоректального рака.

### **Ключевые положения**

- В большинстве наблюдательных исследований показано уменьшение риска колоректального рака среди женщин, использующих пероральную МГТ. [B]
- В трех мета-анализах сообщалось о сниженном риске колоректального рака при применении МГТ, при этом позитивный эффект сохранялся в течение 4 лет после прекращения терапии. [A]
- Результаты рандомизированного исследования WHI показали, что монотерапия эстрогенами не влияет на риск колоректального рака. [A]
- В РКИ WHI при применении терапии Э + П риск колоректального рака был снижен (ОР 0,56; 95% ДИ 0,38-0,81). Это влияние относилось главным образом к локальному заболеванию, а там, где отмечалось распространенное заболевание, было большее вовлечение лимфоузлов и более запущенная стадия в момент диагностирования среди женщин, применявших МГТ. [A]
- На сегодняшний день данные о влиянии непероральной МГТ на риск колоректального рака ограничены.
- В исследовании Оценка влияния тиболона на частоту возникновения переломов (Long-term Intervention on Fractures, LIFT) было показано, что тиболон снижал риск рака толстой кишки у женщин в возрасте 60-79 лет. [A]
- МГТ не следует применять с единственной целью профилактики колоректального рака. [D]

### **Рак шейки матки**

Рак шейки матки - это четвертый из наиболее часто встречающихся раков во всем мире у женщин и седьмой наиболее часто встречающийся рак в целом, при этом в 202 году было диагностировано более 527 000 новых случаев (8% от всех случаев у женщин и 4% от всех случаев). Показатели заболеваемости раком шейки матки самые высокие в Восточной Африке и самые низкие - в Западной Азии, Австралии, Новой Зеландии и Северной Америке<sup>1</sup>. <2++> В западных странах пик заболеваемости раком шейки матки приходится на возраст 30-35 лет, после чего она неуклонно снижается до второго пика заболеваемости в пожилом возрасте. Национальные программы скрининга во многих развитых странах привели к значительному уменьшению показателей заболеваемости и, в частности, заболеваемость среди женщин старше 45 лет значительно снизилась с середины 1970х годов<sup>1</sup>.

Шейка матки - часть женского репродуктивного тракта, которая весьма чувствительна к эстрогенам. <1++> Однако роль эстрогенов в раке шейки матки, который тесно связан с ВПЧ-инфекцией, до настоящего времени плохо понятна.

Изучение корреляции между МГТ и риском рака шейки матки было затруднено в гораздо большей степени, чем оценка гормональных контрацептивов по двум основным причинам: во-первых, МГТ используется преимущественно в богатых странах, где риск рака шейки матки был значительно снижен с помощью проведения цитологического скрининга, и, во-вторых, использующие МГТ имеют большую склонность обследоваться более интенсивно, чем не использующие ее. Долгосрочные когортные исследования показали отсутствие повышения риска рака шейки матки при применении МГТ<sup>2</sup>. <2++> Единственные относительно объективные данные, касающиеся применения МГТ и рака шейки матки и предраковых поражений получены, таким образом, в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, WHI и Исследование влияния на сердце эстроген-прогестагенной заместительной терапии (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study - HERS). <1+> В исследовании WHI (группа комбинированной терапии) цитологические результаты оценивались в течение 6-летнего периода последующего наблюдения, при этом годовой показатель выявления цитологических отклонений был значимо выше в группе МГТ, чем в группе плацебо (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,2-1,6), но не выявлено различий в частоте выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени, которые были бы сравнимы с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 2/3 и раком шейки матки<sup>3</sup>. Недостоверно более высокая частота выявления цитологических отклонений (ОШ 1,4; 95% ДИ 0,9-2,0) выявлена в исследовании HERS среди женщин группы МГТ, но, также как и в исследовании WHI, риск рака шейки матки не был повышен<sup>4</sup>.

Любая связь между применением МГТ и аденокарциномой шейки матки остается неясной. Недавно в ретроспективном регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии и изучавшем женщин в

постменопаузе (n = 243 857), которые в течение 5 лет принимали МГТ, было выявлено увеличение риска аденокарцином (СКЗ (стандартизованный коэффициент заболеваемости) 1,83; 95% ДИ 1,24-2,59), в то время как риск плоскоклеточной карциномы уменьшался (СКЗ 0,34; 95% ДИ 0,16-0,65)<sup>5</sup>. <2+> Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

### **Ключевые положения**

- В рандомизированных контролируемых исследованиях WHI и в исследовании HERS не было увеличения риска рака шейки матки при применении МГТ. [A]
- Долгосрочные когортные исследования показали отсутствие повышения риска рака шейки матки при применении МГТ. [B]

## **Рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта**

### **Гепатоцеллюлярный рак**

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) - это редкое злокачественное заболевание, мало исследований затрагивало вопрос какой-либо ее взаимосвязи с МГТ. Изучение данных, полученных в ходе исследований случай-контроль, проведенных в Италии, показало ОШ 0,2 (95% ДИ 0,1-0,8) для когда-либо применявших (n = 3) в сравнении с никогда не применявшими ее (госпитальные контроли, n = 102)<sup>1</sup>. <2+> Однако в недавнем исследовании при обобщении данных, полученных в 11 когортах в США с оценкой 800 000 женщин, не выявлено влияния МГТ в целом и при проведении анализа в зависимости от возраста наступления естественной менопаузы, предшествующего или текущего применения, типа гормонов и продолжительности их применения<sup>2</sup>. <2+> Однако исследователи выявили, что двусторонняя овариэктомия была связана со значительным увеличением риска ГЦК (ОШ 2,67; 95% ДИ 1,22-5,85). Они предположили, что выявленные ранее положительные взаимосвязи исчезнут, если сделать надлежащие корректировки на овариэктомию.

### **Ключевые положения**

- Четкая связь между применением МГТ и ГЦК отсутствует. [C]
- Двусторонняя овариэктомия может быть связана с повышенным риском ГЦК. [C]

## **Рак желудка, пищевода и желчного пузыря**

В наблюдательном проспективном исследовании, проведенном в Шанхае (Китай) только 2,1% человек-лет были связаны с женщинами в постменопаузе, получавшими МГТ, при этом частота развития рака желудка в этой подгруппе была схожа с таковой среди никогда не принимавших МГТ<sup>3</sup>. <2+> Интересно, что в исследовании также обнаружено, что увеличение времени, прошедшего после наступления менопаузы, и более короткий период фертильности были связаны с повышенным риском рака желудка. Это может соответствовать предыдущим исследованиям, которые показали защитное влияние МГТ в популяциях с более высокой частотой применения гормонов. Когортное исследование случай-контроль, проведенное в Великобритании, показало, что текущее применение МГТ было связано со сниженным риском рака желудка (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,33-0,96), как и применение в прошлом (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,09-0,70)<sup>4</sup>. <2--> Действительно, мета-анализ семи наблюдательных исследований (когортных и случай-контроль) указал на аналогичную взаимосвязь<sup>5</sup>: сравнение когда-либо применявших с никогда не применявшими МГТ показало значительное снижение риска рака желудка (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64-0,92). <2++>

Хотя гендерные различия в восприимчивости к раку пищевода предполагают роль эстрогенов, было проведено относительно мало исследований, в которых оценивалась бы возможная связь с МГТ. База данных Lindblad с коллегами включала 299 пациентов с раком пищевода, у которых не была выявлена взаимосвязь между риском опухоли и МГТ (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,41-3,32)<sup>4</sup>. <2--> Тем не менее, мета-анализ восьми когортных исследований различного типа показал положительное влияние с 28% снижением объединенного риска у принимавших гормоны (ОР 0,72; 95% ДИ 0,60-0,86)<sup>6</sup>. <2++> В то время как хорошо известно, что уровень заболеваний желчного пузыря может быть даже на 50% выше среди женщин, получающих пероральную МГТ, сообщения о взаимосвязи рака желчного пузыря и МГТ отсутствуют. Одно исследование, проведенное в Италии, показало повышение риска среди тех, кто

когда-либо применял МГТ (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,1-9,3)Ю при этом частота имела тенденцию к повышению с увеличением длительности<sup>7</sup>. <2- >

### **Ключевые положения**

- Существует мало исследований, в которых бы оценивалась связь между раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта, менопаузой и применением МГТ.
- Применение МГТ может быть связано со снижением риска рака желудка. [С]

### **Общее и сексуальное качество жизни в менопаузальном периоде**

Здоровое старение имеет важное значение для качества жизни в целом и сексуального благополучия, а сексуальность все еще важна для многих пожилых женщин в менопаузальном периоде и за его пределами<sup>1</sup>. Менопаузальные симптомы тесно связаны с качеством жизни, когда используются валидированные и подходящие к конкретному состоянию инструменты<sup>2</sup>. <1+> Как возраст, так и сниженные уровни половых гормонов, оказывают негативное влияние на сексуальную функцию, при этом значительно увеличивается сухость во влагалище/ диспареуния, и значимо снижается желание и сексуальное реагирование<sup>3-6</sup>. <2++> Хирургическая менопауза с большей вероятностью приводит к сексуальной дисфункции, особенно сниженному сексуальному влечению, что связано с более глубокой эндокринной недостаточностью<sup>7</sup>. <2++> Психологические факторы и отношения в социуме очень важны, поскольку они оказывают влияние на клиническую значимость сексуальных симптомов и уровень стресса у женщин в постменопаузе. <2++> Особое внимание следует уделять женщинам с естественной менопаузой в более молодом возрасте, поскольку бремя преждевременной менопаузы включает в себя несколько биопсихосоциальных аспектов, влияющих на качество жизни и сексуальное благополучие, включая в некоторых случаях горе бесплодия<sup>8</sup>. <2+> Ятрогенная менопауза у перенесших рак молочной железы и у женщин с другими злокачественными новообразованиями крайне разрушительна в контексте качества жизни и сексуального благополучия, и это тот вопрос, который требует дальнейшего изучения в свете складывающейся реальности перенесших рак пациенток<sup>9</sup>. <2+>

Необходимо в обязательном порядке использовать соответствующие вопросы для оценки сексуального благополучия, поскольку женщины могут быть не готовы самостоятельно начать разговор о сексуальном интересе, поведении и активности, но они, как правило, ценят, когда об этом спрашивает врач. Валидированные методы (самостоятельно заполняемые анкеты/ ежедневники и журналы событий / полу-структурированные интервью) можно использовать должным образом с целью диагностики женской сексуальной дисфункции (ЖСД) и получения информации о сексуальных концепциях и взаимоотношениях, принимая во внимание биопсихосоциальную модель<sup>10</sup>. <2++>

Определение уровней циркулирующих половых стероидов обычно не приносит пользы, а диагностика андрогенного дефицита у здоровых женщин не должна в первую очередь основываться на определении уровней андрогенов, поскольку данные об их корреляции со специфическими признаками и симптомами в настоящее время противоречивы<sup>11</sup>. <1+>

Ключевая роль вульвовагинальной атрофии (ВВА) (именуемой NAMS/Международным обществом по изучению сексуального здоровья женщин, ISSWSH урогенитальным синдромом менопаузы) всегда должна учитываться, т.к. два наиболее частых симптома, сухость влагалища и диспареуния, могут вызвать значительные изменения в других областях сексуального ответа (желание, возбуждение, удовлетворенность оргазмом), а также дисфункция тазового дна<sup>12-14</sup>. <2++>

Многогранный характер женской сексуальности ограничивает возможность оценки чистого влияния МГТ на ЖСД. Тем не менее, МГТ эстрогенами в виде монотерапии или в комбинации с прогестагенами связана с небольшим или умеренным улучшением сексуальной функции, в частности, со стороны боли, при применении у женщин с менопаузальными симптомами или в ранней постменопаузе (в течение 5 лет аменореи)<sup>15-19</sup>. <1+> Тиболон, синтетический стероид, относящийся к селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов, полезен в лечении женщин в постменопаузе с ЖСД<sup>20</sup>. <1+> Гормональная и негормональная терапия и/или психосексуальные методики должны быть индивидуализированы и адаптированы в зависимости от анамнеза женщины и текущих потребностей, принимая во внимание также и наличие партнера, общее и сексуальное здоровье партнера и качество интимных отношений<sup>15</sup>. <2++>

### **Ключевые положения**

- При рассмотрении вопроса качества жизни и сексуального благополучия необходимо учитывать возраст, тип и время, прошедшее после менопаузы, вазомоторные симптомы и изменение настроения, общее состояние здоровья, включая лекарственные препараты, применяемые по поводу хронических заболеваний, а также внутриличностные факторы и межличностные отношения. [А]
- Не полагайте, что секс не важен для пожилых женщин и всегда пытайтесь «растопить лед» в клинической практике, задавая очень простые открытые вопросы для облегчения диалога относительно сексуального здоровья. [В]
- Диагностируйте и в установленном порядке лечите признаки и симптомы УСМ/ВВА во избежание формирования порочного круга между болью, связанной с сексуальностью, и другими проявлениями ЖСД. [В]
- Всегда принимайте во внимание биопсихосоциальную модель, если сексуальные симптомы менопаузы имеют клиническое значение, для того, чтобы определить оптимальный план лечения. [С]

## **Терапия андрогенами у женщин в перименопаузе и постменопаузе**

### **Причины андрогенной недостаточности у женщин**

У женщин уровни тестостерона и предшественников андрогенов, андростендиона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и ДГЭА сульфата (ДГЭА-С), достигают пика на третьем и четвертом десятилетиях жизни и затем снижаются с возрастом, при этом наиболее выраженное снижение отмечается в годы приближающейся менопаузы<sup>1,2</sup>. <2++> К патологическим причинам низкого уровня тестостерона у женщин относятся первичная яичниковая недостаточность, двусторонняя овариэктомия в любом возрасте, гипопитуитаризм, надпочечниковая недостаточность и ятрогенное подавление функции яичников.

Исследование роли тестостерона у женщин было затруднено неточностью измерения тестостерона при низких физиологических уровнях, обнаруженных у женщин. Использование жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии позволило измерять тестостерон при низких его уровнях, но проблема вариабельности результатов разных анализов сохраняется даже при использовании этой методики<sup>3</sup>. К другим факторам, ограничивающим интерпретацию уровней тестостерона у женщин, относятся синтез тестостерона в периферических тканях-мишенях, в результате чего уровни в сыворотке крови не могут точно отражать воздействие андрогенов на ткани, а также то, что индивидуальные различия в чувствительности рецепторов андрогенов будут менять эффекты воздействия тестостерона

### **Тестостерон и сексуальная функция у женщин**

В двух недавних крупных независимых исследованиях показана сильная взаимосвязь между уровнями общего и свободного тестостерона, андростендиона и ДГЭА и сексуального желания у женщин в возрасте 19-65 лет<sup>4</sup>, а также между тестостероном и частотой мастурбации, сексуальным желанием и возбуждением у женщин в возрасте 42-52 лет при включении в 10-летнее исследование последующего наблюдения<sup>5</sup>. Эти исследования дают наиболее надежные данные относительно взаимосвязи между андрогенами и женской сексуальной функцией. <2+>

### **Терапия тестостероном в лечении сексуальной дисфункции у женщин**

Основное показание для применения тестостерона - лечение уменьшенного сексуального влечения, которое заставляет данную женщину испытывать значительные страдания (ранее определялось как расстройство со сниженным сексуальным желанием, или HSDD<sup>6</sup>). До рассмотрения вопроса о проведении терапии тестостероном необходимо решить вопросы, связанные с другими причинами нарушенного сексуального желания и/или возбуждения. К ним относятся диспареуния, депрессия, побочные эффекты лекарственных препаратов, проблемы взаимоотношений и другие проблемы со здоровьем, влияющие на женщину или ее партнера.

Крупные плацебо-контролируемые РКИ неизменно показывают преимущества непрерывной терапии тестостероном у женщин с диагнозом HSDD, со статистически значимым улучшением сексуального удовлетворения, желания, возбуждения, удовольствия и оргазма. <1++> Эти эффекты были отмечены у

женщин с естественной и хирургической менопаузой, с одновременным применением МНТ и без такового и у женщин в пременопаузе в позднем репродуктивном возрасте<sup>7-9</sup>. Тестостерон также эффективен в ведении пациенток с нарушениями желаяния и возбуждения, связанными с приемом антидепрессантов<sup>10</sup>. Совсем недавно HSDD и нарушение полового возбуждения были повторно классифицированы как единое целое: расстройство полового влечения и возбуждения<sup>11</sup>. Поскольку возбуждение и желание неразрывно связаны между собой, а терапия тестостероном улучшает как желание, так и возбуждение, женщины, отнесенные к этой категории, должны вестись как женщины, у которых ранее был диагностирован HSDD.

Андрогенные побочные эффекты терапии тестостероном зависят от дозы и могут быть предотвратимы путем применения подходящих для женщин форм выпуска и доз. В настоящее время отсутствуют данные крупных плацебо-контролируемых РКИ о том, что трансдермальное применение тестостерона в надлежащих дозах приводит к нежелательным сердечно-сосудистым или метаболическим эффектам или влияет на эндометрий<sup>12,13</sup>. Доступные данные не указывают на повышение риска рака молочной железы при применении трансдермального тестостерона; до сих пор не опубликовано результатов ни одного крупного исследования с данной конечной точкой<sup>7,12</sup>.

### ***Интравагинальный тестостерон в лечении вульвовагинальной атрофии***

Предварительные исследования показывают, что интравагинальное применение тестостерона может стать альтернативой для лечения ВВА. <1--> Рецепторы андрогенов, ароматаза (которая превращает тестостерон в эстрадиол) и 5 $\alpha$ -редуктаза 1 и 2 типа (преобразуют тестостерон в дигидротестостерон, ДГТ) присутствуют на протяжении всего уrogenитального тракта<sup>14</sup>. Было показано, что интравагинальное применение тестостерона в виде монотерапии или совместно с вагинальным эстрогеном уменьшает диспареунию, улучшает сексуальное желание, увлажнение половых путей и удовлетворение по сравнению с плацебо<sup>15,16</sup>. Положительное влияние отмечено при применении три раза в неделю<sup>16</sup>. Результаты этих исследований обнадеживают, но требуются более крупные исследования, прежде чем применение интравагинального тестостерона можно будет рекомендовать в клинической практике.

### ***Тестостерон в лечении других аспектов женского здоровья***

Было показано, что терапия тестостероном оказывает положительное влияние на состояние костей, при этом в наблюдательных исследованиях было высказано предположение, что более высокие уровни тестостерона связаны со сниженным риском переломов. Данные РКИ относительно переломов отсутствуют. Тестостерон не показан для профилактики или лечения остеопороза <2++>

В большинстве наблюдательных исследований показано, что низкие уровни в крови общего, свободного и биодоступного тестостерона (свободного и связанного с альбумином тестостерона) и низкие уровни глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), связаны с большей вероятностью атеросклеротического поражения сонных артерий, сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности<sup>17-19</sup>. Было показано, что тестостерон является вазодилататором у женщин в постменопаузе<sup>20,21</sup>, а в одном небольшом РКИ по терапии тестостероном у женщин с застойной сердечной недостаточностью продемонстрированы благоприятные сердечно-сосудистые эффекты<sup>22</sup>. Терапия тестостероном не должна применяться для профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. <2+>

РКИ указывают на благоприятное, но небольшое влияние трансдермального тестостерона на когнитивные функции у женщин в постменопаузе<sup>7,23,24</sup>. Хотя эти данные обосновывают дальнейшие исследования в этой области, они не поддерживают применение тестостерона для профилактики когнитивных нарушений. <1->

### ***Системное применение терапии ДГЭА у женщин***

РКИ не показали преимуществ системной терапии ДГЭА перед плацебо с точки зрения улучшения сексуальной функции, благополучия и метаболического здоровья у женщин в постменопаузе<sup>12,25</sup>. Было показано, что пероральное применение ДГЭА оказывает незначительное позитивное влияние на связанное со здоровьем качество жизни и депрессию у женщин с надпочечниковой недостаточностью, но не на половую функцию<sup>26</sup>. <1+>

### ***Интравагинальный ДГЭА в лечении вульвовагинальной атрофии***

Ежедневное интравагинальное применение ДГЭА показало благоприятное влияние на диспареунию и симптоматическую ВВА<sup>27</sup>, но эти эффекты не сохраняются, когда ДГЭА вводят два раза в неделю<sup>28</sup>. <1–>

### **Ключевые положения**

- Уровни андрогенов у женщин снижаются с возрастом, при этом нет значительного изменения, связанного с естественной менопаузой. [A]
- Существует убедительные доказательства того, что андрогены влияют на сексуальную функцию женщины, и что терапия тестостероном может быть полезной для женщин, которые ощутили утрату сексуального желания и/или возбуждения. [A]
- До рассмотрения вопроса о терапии тестостероном женщины должны быть в полной мере обследованы для выявления других поддающихся лечению причин сексуальной дисфункции, которые должны быть решены. [A]
- Терапию тестостероном следует рассматривать как клиническое исследование, которое не следует продолжать, если женщина не ощутила значительного улучшения через 6 месяцев. [A]

### **Альтернативные методы лечения, нефармакологическое воздействие и изменение образа жизни**

Имеется ограниченное количество данных высокого качества относительно влияния нефармакологических методов воздействия и изменения образа жизни на вазомоторные симптомы.

Роль альтернативных методов терапии в ведении пациенток в менопаузальном периоде, как с целью облегчения симптоматики, так и для профилактики отдаленных осложнений, остается противоречивой. Исследования и мета-анализы не показали закономерной эффективности альтернативных методов лечения или безрецептурных препаратов в уменьшении тяжести или частоты приливов или ночной потливости<sup>1</sup>. <1+>В небольших рандомизированных исследованиях и небольших мета-анализах препараты изофлавоноидов, полученных из сои и красного клевера, а также средства традиционной китайской медицины показали переменную эффективность в сравнении с плацебо<sup>1-3</sup>. <1–> Терапия препаратами цимицифуги и зверобоя продырявленного была связана с развитием побочных эффектов и взаимодействий с лекарственными препаратами, поэтому должна применяться с осторожностью и с соответствующими медицинскими рекомендациями<sup>4,5</sup>. <1+> Требуются дополнительные данные более крупных рандомизированных исследований для подтверждения эффективности и безопасности альтернативных методов лечения.

Медитация, релаксация, управляемое дыхание, когнитивно-поведенческая терапия и тренировка осознанности подают надежды с точки зрения ведения пациенток с приливами, но до сих пор имеется необходимость в проведении рандомизированных исследований адекватной мощности<sup>6,7</sup>. <1+> Рандомизированные исследования по акупунктуре не показали четкого положительного влияния на вазомоторные симптомы, хотя в недавнем мета-анализе показана небольшая польза<sup>8-10</sup>. <1--> Было показано, что гипноз уменьшает частоту возникновения вазомоторных симптомов и улучшает качество сна<sup>11</sup>. <1–> Хотя физические упражнения оказывают положительное влияние на настроение, здоровье сердечно-сосудистой системы и костей, фактические данные свидетельствуют о том, что они играют небольшую роль в ведении пациенток с вазомоторной нестабильностью<sup>12</sup>. В действительности у некоторых женщин это может усугубить тяжесть симптомов. <1 + > Было показано, что блокада звездчатого ганглия уменьшает вазомоторные симптомы на 50% в течение нескольких месяцев. По-видимому, она является безопасной и хорошо переносимой техникой<sup>13</sup>. <1+>

### **Ключевые положения**

- Необходимо объяснять женщинам, что альтернативные методы лечения имеют ограниченные доказательства эффективности и безопасности и не контролируются регуляторными органами. [B]
- Управляемое дыхание, когнитивно-поведенческая терапия, тренировка осознанности, акупунктура, гипноз и блокада звездчатого ганглия могут быть полезными методиками при рассмотрении вопроса лечения вазомоторных симптомов. [A]

### **Биоидентичная гормональная терапия**

Термин «биоидентичная» означает наличие той же самой молекулярной структуры, которую имеет субстанция, образующаяся в организме<sup>1</sup>. Поэтому эстрадиол и прогестерон, используемые в препаратах, производимых фармацевтическими компаниями и тщательно контролируемые со стороны регулирующих органов, являются биоидентичными формами МГТ.

Биоидентичная гормональная терапия (БГТ) - неадекватно определяемый термин, часто используемый как инструмент маркетинга для описания экстемпоральных гормональных препаратов, содержащих смеси различных гормонов, в том числе эстрадиол, эстрон, эстриол, прогестерон, тестостерон и ДГЭА, обычно приготовленных в аптеках, имеющих производственный отдел, но которые не подвергаются тем же самым строгим стандартам производства, контроля качества и нормативного контроля, как зарегистрированные препараты фармацевтической категории<sup>1,2</sup>. <2+> Биоидентичные гормоны не являются «натуральными». Они синтезируются в лабораториях из растительного сырья таким же способом, который используется при производстве регулируемых гормональных препаратов. <2+> Реклама и рекламные утверждения, направленные на безопасность и эффективность экстемпоральной БГТ, не подтверждены медицинскими доказательствами. <2+>

Сторонники БГТ часто утверждают, ошибочно, что их препараты производятся для удовлетворения индивидуальных потребностей женщин, на основании уровней гормонов в крови или слюне. Данная концепция ошибочна с научной точки зрения, так как соотношения эстрогена и эстриола к исходному эстрадиолу в организме остаются относительно постоянными, в зависимости от активности фермента в клетках, и врачам бесполезно выписывать рецепты на все три гормона в попытке сделать то, что тело делает естественным образом<sup>1</sup>.

Имеются данные о связи рака эндометрия с эстроген-содержащей БГТ. Прогестерона, используемого в этих препаратах, может быть недостаточно для ингибирования индуцированной эстрогенами стимуляции эндометрия. <3>

Порой утверждается, что анализы слюны на гормоны являются средством оценки потребности в гормонах и определения индивидуальных доз. Данные, достоверно подтверждающие эти заявления, отсутствуют. <2+>

Биоидентичная экстемпоральная гормональная терапия не дает никаких доказанных преимуществ перед аналогичными контролируруемыми препаратами и не дает достаточной защиты для пациентки, предлагаемой строгим регулированием и надзором. Все гормоны, содержащиеся в этих препаратах, доступны в виде безопасных регулируемых препаратов. Все основные научные, клинические и регулирующие органы в области женского здоровья выступают против использования этих препаратов<sup>3-7</sup>. Назначающий эти препараты подвергается риску судебных медицинских разбирательств в будущем.

### **Ключевые положения**

- Назначение экстемпоральной БГТ не рекомендуется по причине отсутствия контроля качества и регуляторного надзора этих препаратов, наряду с отсутствием доказательств ее безопасности и эффективности. [B]
- Использование уровней гормонов в сыворотке или слюне для оптимизации применяемой МГТ не рекомендуется, поскольку эти уровни имеют небольшую ценность при выборе начальных доз лекарств или в мониторинге эффективности. [B]
- Женщинам, обращающимся с просьбой о назначении им экстемпоральной БГТ, следует рекомендовать рассмотреть регулируемые препараты, содержащие гормоны, структурно идентичные тем, которые образуются в организме. Последние доступны в широком диапазоне доз и способов применения. [B]

### **Вазомоторные симптомы: лекарственная терапия**

Механизмы, лежащие в основе вазомоторных симптомов (ВМС), до сих пор до конца не поняты. Лечение ВМС без гормонов возможно и может быть единственным вариантом при наличии у женщин противопоказаний к терапии эстрогенами или прогестероном. Многие фармакологические средства уменьшают частоту и интенсивность приливов; однако результаты прямых сравнений с гормональной терапией или между негормональными средствами ограничены. Каждый фармакологический метод имеет свои специфические побочные эффекты.

К препаратам, которые доказано облегчают ВМС, относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН), некоторые противоэпилептические препараты и другие препараты центрального действия. Хотя каждая

из перечисленных категорий препаратов показала свою эффективность в клинических исследованиях, существует очень мало исследований с прямым сравнением применения негормональных средств в лечении приливов<sup>1-4</sup>. <1++>

Эффективность ряда СИОЗС, СИОЗСН и габапентина была показана в плацебо-контролируемых исследованиях<sup>5-14</sup>. <1++> Все клинические исследования по средствам, ориентированным на ВМС, характеризуются соответствующим эффектом плацебо, который может сам по себе уменьшать приливы до 50%<sup>15</sup>. <1++>

Информация о влиянии негормональных препаратов по сравнению с терапией эстрогенами ограничена данными по габапентину и венлафаксину. Было показано, что высокие дозы габапентина (300 мг три раза в сутки) снижают приливы аналогично применению 0,625 мг эстрогена<sup>16</sup>. Однако применение габапентина в этой дозе сопровождается значительными побочными эффектами. Также в рандомизированном исследовании было показано, что венлафаксин (75 мг/сут) уменьшает приливы подобно низким дозам перорального эстрадиола (0,5 мг)<sup>17</sup>. Прямое сравнительное исследование показало, что венлафаксин (37,5 мг в сутки, с увеличением дозы до 75 мг, капсулы с контролируемым высвобождением) имеет схожую с габапентином (300 мг один раз в сутки, с увеличением дозы до 300 мг три раза в сутки) эффективность, но переносился лучше при применении у пациенток с раком молочной железы. Оба препарата снижали частоту и тяжесть приливов (на 66%), но побочное действие было более выраженным на фоне габапентина<sup>18</sup>. <1++>

Габапентин, благодаря его седативному действию, может быть особенно полезен пациенткам с приливами в ночное время, с ночной потливостью и неоднократными пробуждениями. Для таких пациенток был предложен прием одной дозы габапентина перед сном, и такая схема лечения может помочь уменьшить побочные эффекты. <4>

Сравнения исследований по венлафаксину, десвенлафаксину, пароксетину, циталопраму и эсциталопраму позволяют предположить, что эти молекулы обладают сходной эффективностью в отношении приливов<sup>10</sup>. <1++>

Сертралин и флуоксетин не были связаны со значительным уменьшением приливов в плацебо-контролируемых исследованиях, поэтому они не рекомендуются для лечения ВМС<sup>7,19-21</sup>. <1++>

По данным мета-анализа десяти исследований, клонидин, агонист  $\alpha$ -2 адренергических рецепторов, немного более эффективен, чем плацебо, в уменьшении приливов<sup>2</sup>. <1++> Применение клонидина связано со значительными побочными эффектами (сухость во рту, головокружение, запор, гипотензия и седативное действие), что ограничивает его клиническое применение. Трансдермальные препараты могут превосходить пероральные за счет более стабильных уровней в крови и могут способствовать повышению приверженности терапии. <4>

Женщины с раком молочной железы в анамнезе представляют собой важную категорию больных, у которых негормональные методы лечения являются полезными для лечения ВМС. СИОЗС/СИОЗСН уменьшают приливы до 50% у таких пациенток, и это во многих случаях является приемлемым уровнем. Аналогичная эффективность отмечается у женщин, принимающих тамоксифен<sup>22</sup>. <1+>

СИОЗС ингибируют активность CYP2D6, фермента, преобразующего тамоксифен в его активный метаболит, эндоксифен. Пароксетин и флуоксетин являются самыми сильными ингибиторами CYP2D6, в то время как венлафаксин, десвенлафаксин, циталопрам и эсциталопрам оказывают меньшее воздействие<sup>23-26</sup>. Влияет ли каким либо образом взаимодействие СИОЗС или СИОЗСН с CYP2D6 на рецидивы или выживаемость при раке молочной железы, является спорным вопросом, но это следует учитывать при выборе терапии для лечения приливов у таких пациенток. Если есть необходимость в применении СИОЗС/СИОЗСН, следует отдавать предпочтение средствам, которые меньше влияют на метаболизм тамоксифена, например, венлафаксину и циталопраму. СИОЗС не влияют на действие ингибиторов ароматазы и могут безопасно использоваться у женщин, получающих данные препараты. <4>

Продолжительность лечение ВМС негормональными средствами следует периодически пересматривать, как и при применении гормональной терапии. В начале лечения обычно требуется постепенно увеличивать дозу препарата с целью минимизации побочных эффектов. Аналогичным образом, отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение не менее чем 2 недель во избежание появления симптомов отмены. <4>

### **Ключевые положения**

- Венлафаксин, десвенлафаксин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам эффективно уменьшают приливы у женщин в постменопаузе. [A]
- Следует избегать применения пароксетина у женщин, получающих тамоксифен. [A]

- Габапентин эффективен, но обладает большим количеством побочных эффектов, чем СИОЗС/СИОЗСН. [B]

## Постменопаузальная вульвовагинальная атрофия

После менопаузы появляются гистологические и функциональные изменения в эпителии влагалища и уrogenитального тракта, которые обусловлены снижением уровней эстрогенов, при этом более половины всех женщин в постменопаузе столкнутся с симптомами, связанными с атрофией тканей.

NAMS/ISSWSH предложили новое определение для вульвовагинальной атрофии (ВВА). Она была названа уrogenитальным синдромом менопаузы (УСМ) для того, чтобы более точно описать комплекс уrogenитальных симптомов и признаков, связанных с менопаузой, и устранить отрицательное влияние термина атрофия<sup>1</sup>.

Женщины плохо осведомлены о том, что ВВА является хроническим состоянием, значительно воздействующим на сексуальное здоровье и качество жизни, и что существует эффективное и безопасное лечение<sup>2,3</sup>.

Все топические препараты эстрогенов (кремы, pessaries, таблетки, вагинальное кольцо) эффективно уменьшают признаки и симптомы атрофии влагалища, но они немного отличаются в своем профиле побочного действия<sup>5-8</sup>. <1++> Также было показано, что оспемифен, СМЭР, полученный из торемифена, эффективен в лечении атрофии вульвы и влагалища<sup>9-13</sup>. <1++> Средства для увлажнения влагалища и лубриканты, а также регулярная половая жизнь, могут быть полезными для таких женщин. Средства для увлажнения влагалища могут быть также эффективны, как и топические препараты эстрогенов, и должны предлагаться женщинам, желающим избежать применения гормональной терапии<sup>14</sup>. <1+>

### Ключевые положения

- Медицинские работники должны проявлять инициативу, чтобы помочь своим пациенткам сообщить о симптомах, связанных с ВВА, и подобрать адекватное лечение в тех случаях, когда вагинальный дискомфорт является клинически значимым. [B]
- Лечение следует начинать рано, прежде чем произошли необратимые атрофические изменения, его необходимо продолжать для сохранения полученных преимуществ. [B]
- Принципы лечения у женщин с установленным диагнозом ВВА включают восстановление физиологии уrogenитального тракта и облегчение симптомов; если ВВА является единственным симптомом, следует отдавать предпочтение местному применению эстрогенов. [B]
- При выборе метода топического применения эстрогенов следует руководствоваться предпочтениями пациентки. [D]
- Местная терапия эстрогенами минимизирует степень системной абсорбции и, хотя вагинальное введение при длительном применении может повышать уровни эстрогенов в плазме крови, наблюдаемые уровни не выше нормального диапазона ( $\leq 20$  пг/мл) для женщин в постменопаузе. [B]
- В случае локального применения соответствующей низкой дозы эстрогенов дополнительное использование прогестагена не требуется, хотя данных длительного применения (более 1 года) не достаточно. [B]
- Если эстрогены не эффективны или их применение нежелательно, симптомы сухости во влагалище можно облегчить путем использования вагинальных лубрикантов и увлажняющих средств, следует рекомендовать половую жизнь на регулярной основе. [C]
- Существует мало данных об использовании вагинальных эстрогенов у женщин с гинекологическими гормонально-зависимыми формами рака, поэтому их следует использовать с осторожностью. [D]
- Применение локальных эстрогенов у женщин, получающих тамоксифен или ингибиторы ароматазы, требует тщательного консультирования и обсуждения с пациенткой и онкологами. [D]
- Препараты эстриола или тестостерона могут быть приемлемым вариантом для таких пациенток, но необходимы дополнительные исследования. [C]

## Новые методы лечения менопаузальных расстройств

### Уrogenитальные методы

Ежедневное топическое применение ДГЭА является перспективным методом лечения ВВА и сопутствующих сексуальных симптомов, благодаря его благоприятному профилю безопасности у женщин с противопоказаниями к МГТ<sup>1</sup>. Эффективность, по-видимому, теряется при применении поддерживающей терапии два раза в неделю<sup>2</sup>. <1++>

Оспемифен, СМЭР, недавно одобренный для перорального применения в дозе 60 мг, показан для системного лечения умеренной и тяжелой диспареунии, связанной с ВВА, у женщин, которые плохо переносят или не желают применять местные или системные препараты эстрогенов<sup>3</sup>. <1++> Положительный каскадный эффект в отношении других показателей половой функции был документально подтвержден. Другой СМЭР, лазофоксифен, находится на стадии изучения.

**Таблица 4.** Классификация частоты лекарственных реакций Совета международных научно-медицинских организаций (CIOMS) Всемирной организации здравоохранения.

Очень частые	>1/10 (>10%)
Типичные (частые)	>1/100 и <1/10 (>1% и <10%)
Нечастые	>1/1000 и <1/100 (>0,1% и <1%)
Редкие	>1/10 000 и <1/1000 (>0,01% и <0,1%)
Очень редкие	< 1/10 000 (< 0,01%)

### *Системная терапия*

Комбинированный препарат ККЭ 0,45/базедоксифен 20 мг (тканеспецифический эстрогеновый комплекс) недавно был одобрен для контроля ВМС<sup>4</sup>. <1++> Он является потенциально полезным средством для женщин, которые плохо переносят влияние прогестагенов. Данная комбинация способствовала уменьшению плотности молочных желез, но требуются дополнительные данные для подтверждения ее влияния на заболеваемость раком молочной железы<sup>5</sup>.

### **Влияние методологии и эпидемиологии на восприятие МГТ**

Существует иерархия научных данных, которая должна быть принята во внимание при формулировке выводов из любого научного исследования. В целом (от самого высокого стандарта или уровня доказательности до самого низкого), стандарты доказательности складываются из данных высококачественных РКИ, РКИ более низкого качества, когортных исследований, других наблюдательных исследований, таких как повторяемые структурные выборки, исследования случай-контроль, серии случаев и отчеты о случаях, а также, в последнюю очередь, мнений экспертов. Тем не менее, даже данные РКИ и когортных исследований необходимо интерпретировать с осторожностью, особенно в отношении МГТ (см. Таблицу 1).

Наблюдательные исследования (напр., Nurses' Health Study) в основном используются для формирования гипотезы и не могут продемонстрировать причинно-следственную связь. Во многих наблюдательных исследованиях по МГТ обычно присутствуют следующие систематические ошибки: систематическая ошибка отбора – МГТ назначается более здоровым женщинам; систематическая ошибка, связанная с неточным воспоминанием – на воспоминание о предшествующей гормональной терапии могут оказать влияние последующие исходы; систематическая ошибка профилактики – более интенсивное наблюдение и лечение женщин, которым назначена МГТ; систематическая ошибка приверженности терапии – пациенты с большей приверженностью (даже по отношению к плацебо) имеют лучшие исходы; систематическая ошибка, связанная с выживанием – МГТ может быть прекращена по причине заболевания; систематическая ошибка распространенности-заболеваемости – ранние нежелательные эффекты МГТ могут быть не обнаружены, если пациентка умерла до того, как вошла в когорту.

РКИ (напр., WHI) используются главным образом для проверки гипотез, для доказательства или опровержения причины и следствия. Их уровень доказательности может быть снижен по причине таких факторов, как плохая приверженность терапии, превышение показателя выбывания, предусмотренного дизайном исследования, утрата заслепления, отклонение от протокола, неприемлемое обобщение данных по конкретному препарату на весь класс препаратов и некорректное обобщение результатов на группы пациентов, в отношении которых данное исследование имело недостаточную мощность. Исследование WHI было разработано для оценки исходов, связанных с применением МГТ у женщин, у которых после менопаузы прошло более десяти лет. Его результаты были обобщены на женщин в

возрасте, близком к менопаузе, которые не были в нем должным образом представлены, и в отношении которых некоторые данные WHI свидетельствуют о существенных различиях в пользу в более молодом возрасте. Кроме того, в исследовании WHI изучалась только одна форма перорального эстрогена и одна форма перорального прогестерона. Обобщение этих результатов на другие дозы, другие соединения и другие пути введения выходит за пределы надлежащей методологии, тем более, что данные, полученные в исследованиях другого дизайна, от оценки гистологии, метаболизма, до когортного исследования, предполагают значимые различия в дозах, соединениях и способах введения.

Совет международных научно-медицинских организаций (CIOMS) Всемирной организации здравоохранения классифицировал частоту лекарственных реакций, которые могут быть связаны с влиянием МГТ или терапии эстрогенами (см. Таблицу 4). Однако, эти показатели частоты не обязательно соответствуют статистической значимости. Редкие находки в крупных РКИ и наблюдательных исследованиях могут быть статистически значимыми по причине большого размера выборки, но могут иметь небольшую клиническую значимость в применении к конкретному пациенту в клинических условиях. Невозможность предоставить клинический контекст часто является проблемой в понимании и интерпретации результатов исследования.

### **Выводы и необходимые действия**

Данные рекомендации IMS, основанные на фактических данных, предназначены для стимулирования оптимальной помощи всем женщинам в среднем и более старшем возрасте. Учитывая быстрый рост количества женщин в среднем и зрелом возрасте, крайне важно дальнейшее продолжение исследований, касающихся женщин среднего возраста с целью оптимизации качества жизни и долгосрочного благополучия.

Основные принципы достижения этой цели заключаются в следующем:

- Преимущества и риски МГТ в значительной мере зависят от индивидуальных обстоятельств.
- Проведенные в течение последнего десятилетия исследования показали, что риски могут быть минимизированы, а преимущества – максимально увеличены путем выбора оптимального режима в оптимальный период времени.
- Безопасность МГТ зависит главным образом от возраста и времени, прошедшего после менопаузы.
- Здоровые женщины в возрасте до 60 лет не должны быть чрезмерно обеспокоены профилем безопасности МГТ.
- Новые данные и повторные анализы более старых исследований относительно возраста женщины показывают, что для большинства женщин имеется множество потенциальных преимуществ МГТ, если она применяется по четким показаниям, а риски немногочисленны, если терапия начинается в течение нескольких лет после наступления менопаузы.
- Данные исследований позволяют четко предположить, что с точки зрения любого увеличения риска рака молочной железы более значим именно прогестагенный компонент МГТ, а не эстроген.
- Современные прогестагены, натуральный прогестерон и СМЭР оптимизируют влияние на метаболизм и молочные железы.
- Недавние рандомизированные исследования, например, Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) и исследования, в которых используются суррогатные конечные точки для отдаленных осложнений, например, Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) и Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE), подтверждают теорию «окна терапевтических возможностей» в раннем менопаузальном периоде, когда можно избежать вреда и достичь пользы.
- Растет количество данных, свидетельствующих о преимуществах первичной профилактики остеопоротических переломов и ишемической болезни сердца, а также о снижении общей смертности среди женщин, у которых МГТ была начата в период, близкий к менопаузе.

### **Ключевые мероприятия**

- Управления здравоохранения/ Регуляторные органы: Поощрение изменения политики в отношении менопаузы и МГТ.
- Врачи, назначающие терапию: Расширение образования и профессиональной подготовки специалистов в области здравоохранения с целью оптимизации ведения пациенток в менопаузальном периоде.

- Средства массовой информации: Позитивное отражение данных с акцентом на преимуществах и меньшее внимание рискам.
- Фармацевтическая промышленность: Отказ от негативных коммерческих и исследовательских решений и поощрение исследования и разработки новых схем.
- Женщины в менопаузальном периоде: Улучшение доступа к информации, позволяющей сделать осознанный выбор и повышение проактивной уверенности в поддержании здоровья в менопаузальном периоде.
- МГТ: Уточнение различий в действии и профилях риска с целью максимизировать преимущества и минимизировать побочные эффекты.

### **Рабочая группа, подготовившая Рекомендации**

Ниже представлено резюме по декларациям о конфликте интересов за последние 2 года. Более подробный список доступен на сайте IMS.

#### ***R. J. Baber***

Obstetrics and Gynaecology, Sydney Medical School North, The University of Sydney, Сидней, Австралия  
 Консультативный совет и/или консультант: *Pfizer*  
 Бюро докладчиков: *Abbott*

#### ***N. Panay***

Imperial College London, Великобритания, главный соредатор журнала *Climacteric*  
 Консультативный совет и/или консультант: *Abbott, Bayer, Besins, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi*  
 Бюро докладчиков: *Abbott, Bayer, Besins, Novo Nordisk*

#### ***A. Fenton***

Christchurch Women's Hospital, Крайстчерч, Новая Зеландия, главный соредатор журнала *Climacteric*  
 Консультативный совет и/или консультант: *Pfizer*  
 Бюро докладчиков: *Besins, Mylan*

#### ***L. Cardozo***

Professor of Urogynaecology, King's College Hospital, Лондон, Великобритания  
 Консультативный совет и/или консультант: *Astellas, BMR, Golin Health*  
 Бюро докладчиков: *Allergan, Astellas*  
 Грант/поддержка исследований: *Pfizer*

#### ***C. Castelo-Branco***

Clinic Institute of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Барселона, Испания  
 Консультативный совет и/или консультант: *Pierre Fabre, Shionogi*  
 Бюро докладчиков: *Amgen, Isdin, Pfizer, Pierre Fabre, Shionogi*

#### ***S. R. Davis***

Women's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Мельбурн, штат Виктория, Австралия  
 Консультативный совет и/или консультант: *Abbott International, Pfizer, Acerus Pharmaceuticals*  
 Грант/поддержка исследований: *Lawley Pharmaceuticals*

#### ***T. J. de Villiers***

MediClinic Panorama and Department of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Кейптаун, ЮАР  
 Консультативный совет и/или консультант: *Adcock Ingram Ltd, Merck, Pfizer*  
 Бюро докладчиков: *Adcock Ingram Ltd, Pfizer*

#### ***S. R. Goldstein***

Department of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Консультативный совет и/или консультант: *AbbVie, Amgen, Cook ObGyn, JDS Therapeutics, Pfizer, Radius Health Inc, Sermonix Pharmaceuticals, Shionogi Ltd*

Бюро докладчиков: *JDS Therapeutics, Pfizer и Shionogi*

Кредит на приобретение оборудования (как для консультанта): *Philips Ultrasound*

#### **A. Gompel**

UF de Gynécologie, Université Paris Descartes, AP-HP, Hôpitaux Paris Centre, Port Royal Cochin, INSERM U1007, Париж, Франция

*Соответствующих финансовых отношений нет*

#### **V. W. Henderson**

Departments of Health Research & Policy (Epidemiology) and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University, Стэнфорд, штат Калифорния, США

Грант/поддержка исследований: *NIH*

Возмещение расходов на поездки: *Американская академия неврологии, Международное общество по менопаузе - для участия в совещаниях комитетов обществ*

#### **H. N. Hodis**

Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, США

Грант/поддержка исследований: *NIH - в качестве главного исследователя*

#### **R. D. Langer**

Associate Dean for Clinical and Translational Research and Professor of Family Medicine-Las Vegas, University of Nevada School of Medicine, Лас-Вегас, штат Невада, США

Консультант по судебным разбирательствам: *Roche Pharmaceuticals*

#### **R. A. Lobo**

Кафедра акушерства и гинекологии, Колумбийский университет, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Бюро докладчиков: *Pfizer*

Грант/поддержка исследований: *Therapeutics MD*

#### **P. M. Maki**

Departments of Psychiatry and Psychology, University of Illinois at Чикаго, США

Бюро докладчиков: *Abbott, Noven*

#### **A. O. Mueck**

Department of Women's Health, Germany and Capital Medical University, Beijing OB/GYN Hospital, WHO Centre, Китай

*Соответствующих финансовых отношений нет*

#### **R. E. Nappi**

Research Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, IRCCS S. Matteo Foundation, University of Pavia, Павия, Италия

Консультативный совет и/или консультант: *Bayer HealthCare, Gedeon Richter, Merck Sharpe & Dohme, Shionogi Ltd* Speaker's Bureau: *Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi Ltd, TEVA Women's Health Inc*

Грант/поддержка исследований: *Bayer HealthCare*

#### **A. Pines**

Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Тель-Авив, Израиль

*Соответствующих финансовых отношений нет*

#### **G. Plu-Bureau**

Department of Gynecology, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Paris Descartes University, Париж, Франция

*Соответствующих финансовых отношений нет*

#### **D. Robinson**

Department of Urogynaecology, King's College Hospital, Лондон, Великобритания

Консультативный совет и/или консультант: *Astellas, Pfizer, Allergan, Ferring*

Бюро докладчиков: *Astellas, Pfizer, Allergan* Грант/поддержка исследований: *Astellas, Pfizer, Allergan*

***T. Simoncini***

Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Риза, Италия

Консультативный совет и/или консультант: *Abbott, Actavis* Бюро докладчиков: *Abbott, Actavis*

***S. Z. Vujovic***

Medical Faculty, University of Belgrade and Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Center of Serbia, Белград, Сербия

*Соответствующих финансовых отношений нет*

***Источник финансирования*** Расходы на написание данного документа были покрыты целиком за счет средств Международного общества по менопаузе.

## Список литературы

### Методология

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Development of RCOG Green-top Guidelines (Clinical Governance Advice No. 1). <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>

### Изменения тела в зрелом возрасте

1. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912–22
2. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2:205–11
3. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991;151:97–102
4. Jacoby E, Goldstein J, Lopez A, Nunez E, Lopez T. Social class, family, and life-style factors associated with overweight and obesity among adults in Peruvian cities. *Prevent Med* 2003;37:396–405
5. Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach. *Obes Rev* 2007;8:3–10
6. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18664–9
7. Pan A, Lucas M, Sun Q, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010;170:1884–91
8. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568–75
9. Ho SC, Wu S, Chan SG, Sham A. Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1265–74
10. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardio-metabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760–7
11. Poehlman E, Toth MJ, Gardner A. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673–8
12. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226–31
13. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann NY Acad Sci* 2000;904:502–6
14. Wietlisbach V, Marques-Vidal P, Kuulasmaa K, Karvanen J, Paccaud F. The relation of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:432–42
15. Rogers NH, Perfield JW 2nd, Strissel KJ, Obin MS, Greenberg AS. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology* 2009;150:2161–8
16. Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Nunez NP. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:58–66
17. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–29
18. Raeder MB, Ferno J, Vik-Mo AO, Steen VM. SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side-effects? *Mol Cell Biochem* 2006;289:167–73
19. Yuksel H, Odabasi AR, Demircan S, et al. Effects of oral continuous 17beta-estradiol plus norethisterone acetate replacement therapy on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels and body composition. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:381–7
20. Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ. Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in post-menopausal women. *Menopause* 2000;7:395–401
21. Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005;82:651–6
22. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Hojgaard L, Ottesen B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res* 2001;9:622–6
23. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in post-menopausal women. *J Clin Invest* 1998;102:1035–40
24. dos Reis CM, de Melo NR, Meirelles ES, Vezozzo DP, Halpern A. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas* 2003;46:59–68

### Диагностика менопаузы

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105–14
2. Gelbaya TA, Nardo LG, Fitzgerald CT, Horne G, Brison DR, Lieberman BA. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges. *Fertil Steril* 2006;85:1464–8
3. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Pub Health* 2006;96:1226–35
4. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531–9
5. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267–72

6. Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, Burger HG, Mitchell ES, Sowers MF. Recommendations from a multi-study evaluation of proposed criteria for staging reproductive aging. *Climacteric* 2007;10:112–19
7. Harlow SD, Cain K, Crawford S, et al. Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3432–8
8. Harlow SD, Mitchell ES, Crawford S, et al. The ReSTAGE Collaboration: defining optimal bleeding criteria for onset of early menopausal transition. *Fertil Steril* 2008;89:129–40
9. Randolph JF, Jr, Zheng H, Sowers MR, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:746–54
10. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF, 3rd. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007;87:101–6
11. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. The relationship between obesity and race on inhibin B during the menopause transition. *Menopause* 2005;12:559–66
12. Huddleston HG, Cedars MI, Sohn SH, Giudice LC, Fujimoto VY. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:413–19
13. Randolph JF, Jr, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1555–61
14. Randolph JF, Jr, Sowers M, Gold EB, et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1516–22
9. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update* 2015;21:787–808
10. Pu D, Xing Y, Gao Y, Gu L, Wu J. Gene variation and premature ovarian failure: a meta analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;182:226–37
11. Li J, Vujovic S, Dalglish R, et al. Lack of associations between ESR1 gene polymorphism and premature ovarian failure in Serbian women. *Climacteric* 2014;17:247–51
12. Qin Y, Vujovic S, Li G, et al. Ethnic specificity of variants on the ESR1, HK3, BRSK1 genes and the 8q22.3 locus: no association with premature ovarian failure (POF) in Serbian women. *Maturitas* 2014;77:64–7
13. La Barbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988;16:115–22
14. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14
15. Mishell DR Jr, Nakamura RM, Crosignani PG, et al. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:60–5
16. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2010;94:1769–74
17. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–61
18. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917–31
19. Gubbala K, Laios A, Gallos I, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014;7:69

### Преждевременная недостаточность яичников

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6
2. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, et al. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol* 2007;66:557–64
3. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002;155:339–45
4. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, et al. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7
5. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–71
6. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women with underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
7. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6
8. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3

### Образ жизни, диета и физические упражнения

1. Grindler NM, Santoro NF. Menopause and exercise. *Menopause* 2015 Sep 21. Epub ahead of print
2. Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):38–41

### Урогинекология

1. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013;19:155–62
2. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Synder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116–20
3. Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;103:254–60
4. Hendrix SL, Cochrane BR, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935–48
5. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-

- menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. Art. No: CD001405
- Moore K, Dumoulin C, Bradley C, et al. Adult conservative management. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. Paris: Health Publications Ltd, 2013:1101–228
  - Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of oestrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2004;83:892–7
  - Robinson D, Cardozo L, Milsom I, et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014;33:1086–91
  - Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. Paris: Health Publications Ltd, 2013:623–728
  - Dmochowski R, Athanasiou S, Reid F, et al. Surgery for urinary incontinence in women. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. Paris: Health Publications Ltd, 2013:1307–76
  - Sultana CJ, Walters MD. Oestrogen and urinary incontinence in women. *Maturitas* 1995;20:129–38
  - Brandberg A, Mellstrom D, Samsioe G. Low dose oral oestrial treatment in elderly women with urogenital infections. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1987;140:33–8
  - Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: Third report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:15–20
  - Rees M, Pérez-López FR, Ceasu I, et al. EMAS. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012;73:171–4
  - Perrota C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Nq CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):CD005131
  - Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J* 2015;26:3–13
  - Cardozo LD, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722–7
  - Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001500
  - postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX model. *J Bone Min Res* 2010;25:1002–9
  - Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
  - Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
  - de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4
  - de Villiers TJ, Stevenson JC. The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012;15:263–6
  - Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–31
  - Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443–51
  - Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. for the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708
  - Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045–52
  - Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds.; Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*. Washington, DC: National Academies Press (US), 2011
  - Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691
  - Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151–4
  - Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009;339:b3692
  - Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22
  - Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–41
  - Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1–23

### Постменопаузальный остеопороз

- de Villiers TJ. Bone health and osteoporosis in postmenopausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:73–85
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878–82
- ISCD Combined Official Position. 2013. www.ISCD.org
- Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early

20. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479–91
21. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637–45
22. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 3-year randomized, placebo- and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;12:1923–34
23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41
24. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68
25. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). European Medicines Agency. EMA/258269/2013
26. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65
2. Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17:540–56
3. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012;15:217–28
4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13
5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
6. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6
7. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger women. *Ann Intern Med* 2009;122:1016–22
8. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77
9. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804
10. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, et al. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:42–52
11. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229
12. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015;22:976–83
13. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012;345:e6409
14. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–60
15. Hodis HN. ELITE – Does the trial outcome confirm or refute the timing hypothesis of hormone therapy? Presented at the 14th World Congress on Menopause, May 1–4, 2014, Cancun, Mexico
16. Berlink IA, Andersen M, Citarella A, et al. Hormone therapy and risk of cardiovascular outcomes and mortality in women treated with statins. *Menopause* 2015;22:369–76

### Кожа, хрящи, соединительные ткани

1. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:550–3
2. Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C. The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: may estrogen be a magic bullet? *Menopause Int* 2012;18:139–46
3. Christgau S, Tanko LB, Cloos PA, et al. Suppression of elevated cartilage turnover in postmenopausal women and in ovariectomized rats by estrogen and a selective estrogen-receptor modulator (SERM). *Menopause* 2004;11:508–18
4. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006;54:3194–204
5. Masuda Y, Hirao T, Mizunuma H. Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. *J Dermatol Treat* 2013;24:312–17
6. Verdier-Sévrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric* 2007;10:289–97
7. Surazynski A, Jarzabek K, Haczynski J, Laudanski P, Palka J, Wolczynski S. Differential effects of estradiol and raloxifene on collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Int J Mol Med* 2003;12:803–9

### Сердечно-сосудистые заболевания

1. Maruthur NM, Wang N-Y, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary artery disease risk. Results from the PREMIER trial. *Circulation* 2009;119:2026–31

### Инсульт

1. Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric* 2012;15:229–34
2. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the

- Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
3. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, *et al.* Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229
  4. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, *et al.* Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519
  5. Lobo RA, Clarkson TB. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation. *Menopause* 2011;18:237–40

### **Коагуляция, венозная тромбоэмболическая болезнь и МГТ**

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I4–8
2. Archer DF, Oger E. Estrogen and progestogen effect on venous thromboembolism in menopausal women. *Climacteric* 2012;15:235–40
3. Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res* 2014;43:21–32
4. Roach RE, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, *et al.* The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood* 2013;122:4264–9
5. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, *et al.* Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–80
6. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, *et al.* Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772–80
7. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
8. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, *et al.* Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014;174:25–31
9. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–31
10. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; ESTrogen and THromboEmbolic Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428–32
11. 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;115:840–5
12. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340–5
13. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, *et al.* Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495–500
14. Canonico M, Oger E, Conard J, *et al.* ESTrogen and THromboEmbolic Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1259–65
15. Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, *et al.* Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:488–93
16. Blondon M, Van Hylckama Vlieg A, Wiggins KL, *et al.* Differential associations of oral estradiol and conjugated equine estrogen with hemostatic biomarkers. *J Thromb Haemost* 2014;12:879–86
17. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, *et al.* Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071–8
18. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, *et al.* Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001;85:619–25
19. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, *et al.* Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1671–6
20. Post MS, Christella M, Thomassen LG, *et al.* Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1116–21

### **Центральная нервная система**

1. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:90–8
2. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health* 2011;7:81–93
3. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, *et al.* Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833
4. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, *et al.* Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 2013;173:1429–36
5. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;14:572–9
6. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on

- cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802–10
7. Resnick SM, Espeland MA, An Y, *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152–61
  8. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, *et al.* Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006;63:945–50
  9. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005;118:1232–9
  10. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, *et al.* Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1007–15
  11. Henderson VW. Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:99–106
  12. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101:485–512
  13. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489–99
  14. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58
  15. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138:1031–9
  16. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103–5
  17. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163–9
  18. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, *et al.* Hormone therapy and AD dementia: new findings from the Cache County study. *Neurology* 2012;79:1846–52
  19. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, *et al.* Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344:1207–13
  20. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, *et al.* Effect of raloxifene on the prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:683–90
  21. Henderson VW, Ala T, Sainani KL, *et al.* Raloxifene for women with Alzheimer disease: A randomized controlled pilot trial. *Neurology* 2015;85:1937–44
  22. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, *et al.* Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65–74
  23. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, *et al.* Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;78:1841–8
  24. Büchtemann D, Luppa M, Bramesfeld A, Riedel-Heller S. Incidence of late-life depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;142:172–9
  25. Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322–30
  26. Schmidt PJ, Nieman L, Danace au MA, *et al.* Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414–20
  27. Soares CD, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529–34
  28. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1824–30
  29. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 2003;43:470–8
  30. Christianson MS, Mensah VA, Shen W. Multiple sclerosis at menopause: Potential neuroprotective effects of estrogen. *Maturitas* 2015;80:133–9
  31. Wang P, Li J, Qiu S, Wen H, Du J. Hormone replacement therapy and Parkinson's disease risk in women: a meta-analysis of 14 observational studies. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2015;11:59–66
  32. Parkinson Study Group POETRY Investigators. A randomized pilot trial of estrogen replacement therapy in postmenopausal women with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:757–60
  33. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, *et al.* Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:1447–51

### **Рак молочной железы**

1. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al.* WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243–53
2. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–15
3. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, *et al.* The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589–93
4. Bakken K, Fournier A, Lund E, *et al.* Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:144–56
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27

6. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684–92
8. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–86
9. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027–32
10. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:717–22
11. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135–46
12. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013;8:e78016
13. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65–73
14. postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370–5
8. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739–48
9. Allen N, Tsilidis K, Key T, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394–403
10. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011;18:1060–6
11. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018–24
12. Stovall DW, Utian WH, Gass ML, et al. The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause* 2007;14:510–17
13. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. Scandinavian Long Cycle Study Group. *Maturitas* 1999;32:161–70
14. Erkkola R, Kumento U, Lehmuskoski S, Mattila L, Mustonen M. No increased risk of endometrial hyperplasia with fixed long-cycle estrogen-progestogen therapy after five years. *J Br Menopause Soc* 2004;10:9–13
15. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394–403
16. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911–18
17. Clarke MJ. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000486
18. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000;95:95–103
19. Ronkin S, Northington R, Barakat E, et al. Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;105:1397–404
20. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015;22:36–43
21. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O; Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014;17:173–82
22. Goldstein SR, Neven P, Cummings S, et al. Postmenopausal evaluation and risk reduction with lasofoxifene (PEARL) trial: 5-year gynecologic outcomes. *Menopause* 2011;18:17–22

### **Безопасность в отношении эндометрия и кровотечения**

1. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799–816
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Practice Bulletin no. 128. *Obstet Gynecol* 2012;120:197–206
3. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553–5
4. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1213–23
5. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131–7
6. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000402
7. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in

**Рак яичников**

1. de Villiers TJ, 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;16:316–72
2. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835–42
3. Gompel A, Burger H. A Commentary on a recent update of the ovarian cancer risk attributable to menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2015;18:376–8

**Рак легких**

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108
2. Weir HK, Thompson TD, Soman A, Møller B, Leadbetter S. The past, present, and future of cancer incidence in the United States: 1975 through 2020. *Cancer* 2015;121:1827–37
3. Gallagher LG, Rosenblatt KA, Ray RM, *et al.* Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 2013;24:1305–14
4. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, *et al.* Reproductive and hormonal factors and the risk of lung cancer: the EAGLE study. *Int J Cancer* 2013;132:2630–9
5. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer – systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:198–204
6. Clague J, Reynolds P, Sullivan-Halley J, *et al.* Menopausal hormone therapy does not influence lung cancer risk: results from the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:560–4
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, *et al.* Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women’s Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413–21
8. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, *et al.* Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women’s Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243–51
9. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
10. Schwartz AG, Ray RM, Cote ML, *et al.* Hormone use, reproductive history and risk of lung cancer: the Women’s Health Initiative studies. *J Thorac Oncol* 2015;10:1004–13

**Колоректальный рак**

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383:1490–502
2. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, *et al.* Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128:705–12
3. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of

colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574–82

4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12
6. Prentice RL, Pettinger M, Beresford SA. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women’s Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1531–7
7. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
8. Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, *et al.* Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias? *Eur J Epidemiol* 2012;27:439–52
9. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, *et al.* The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708

**Рак шейки матки**

1. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/incidence/uk-cervical-cancer-incidence-statistics> (section reviewed 11/06/2014)
2. Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:87–107
3. Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, *et al.* Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women’s Health Initiative: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:410–19
4. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, *et al.* The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000;133:942–50
5. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen HK, Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol–progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;131:E537–43

**Рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта**

1. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003;105:408–12
2. McGlynn KA, Sahasrabudhe VV, Campbell PT, *et al.* Reproductive factors, exogenous hormone use and risk of hepatocellular carcinoma among US women: results from the Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl):1266–72

3. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, *et al.* Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007;56:1671–7
4. Lindblad M, García Rodríguez LA, Chandanos E, Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2006;94:136–41
5. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:20–38
6. Wang BJ, Zhang B, Yan SS, *et al.* Hormonal and reproductive factors and risk of esophageal cancer in women: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2015 Mar 23. Epub ahead of print
7. Gallus S, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C. Post-menopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. *Int J Cancer* 2002;99:762–3

### **Общее и сексуальное качество жизни в менопаузальном периоде**

1. Lindau ST, Gavrilova N. Sex, health, and years of sexually active life gained due to good health: Evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. *BMJ* 2010;340:c810
2. Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. *Climacteric* 2013;16:235–9
3. Appa AA, Creasman J, Brown JS, *et al.* The impact of multimorbidity on sexual function in middle-aged and older women: beyond the single disease perspective. *J Sex Med* 2014;11:2744–55
4. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, *et al.* Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:442–52
5. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001;76:456–60
6. Lonnèe-Hoffmann RA, Dennerstein L, Lehert P, Szoeko C. Sexual function in the late postmenopause: a decade of follow-up in a population-based cohort of Australian women. *J Sex Med* 2014;11:2029–38
7. Erkkonen EA, Martin DK, Ratner ES. Oophorectomy: the debate between ovarian conservation and elective oophorectomy. *Menopause* 2013;20:110–14
8. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481–9
9. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. *J Sex Med* 2011;8:294–302
10. Bitzer J, Giraldi A, Pfaus J. A standardized diagnostic interview for hypoactive sexual desire disorder in women: standard operating procedure (SOP Part 2). *J Sex Med* 2013;10:50–7
11. Wierman ME, Arlt W, Basson R, *et al.* Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489–510
12. Levine K, Williams R, Harmann K. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:661–6
13. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014;17:3–9
14. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557–63
15. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012;15:267–74
16. Nappi RE, Domoney C. Pharmacogenomics and sexuality: a vision. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):25–30
17. Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:875–87
18. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2012;15:213–16
19. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, *et al.* Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. Art. No.: CD009672
20. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:804–14

### **Терапия андрогенами у женщин в перименопаузе и постменопаузе**

1. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53
2. Haring R, Hannemann A, John U, *et al.* Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408–15
3. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, *et al.* Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5305–13
4. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, *et al.* Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015;12:358–73
5. Randolph JF, Jr, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:258–66
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994
7. Wierman ME, Arlt W, Basson R, *et al.* Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489–510
8. Davis SR, Papalia MA, Norman RJ, *et al.* Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for

- treatment of decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a placebo-controlled randomized, dose-ranging study. *Ann Intern Med* 2008;148:569–77
9. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis S. Transdermal testosterone improves mood, well being and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003;10:390–8
  10. Fooladi E, Bell RJ, Jane F, Robinson PJ, Kulkarni J, Davis SR. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:831–9
  11. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing, 2013
  12. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536–42
  13. Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008;359:2005–17
  14. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, et al. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril* 2003;79:925–31
  15. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284–90
  16. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:1262–70
  17. Sievers C, Klotsche J, Pieper L, et al. Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163:699–708
  18. Laughlin GA, Goodell V, Barrett-Connor E. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:740–7
  19. Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, et al. Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;204:255–61
  20. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath BP, Davis SR. Parental testosterone improves endothelium-dependent and independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:158–61
  21. Davison S, Thippawong J, Blanchard J, et al. Pharmacokinetics and acute safety of inhaled testosterone in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2005;45:177–84
  22. Lellamo F, Volterrani M, Caminiti G, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1310–16
  23. Davis SR, Davison SL, Gavrilescu M, et al. Effects of testosterone on visuospatial function and verbal fluency in postmenopausal women: results from a functional magnetic resonance imaging pilot study. *Menopause* 2014;21:410–14
  24. Davison SL, Bell RJ, Gavrilescu M, et al. Testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women: Results from a pilot study. *Maturitas* 2011;70:307–11
  25. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1642–53
  26. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3676–81
  27. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923–31
  28. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, et al. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:590–607

### Альтернативные методы лечения

1. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001395
2. Shakeri F, Taavoni S, Goushegir A, Haghani H. Effectiveness of red clover in alleviating menopausal symptoms: a 12-week randomized, controlled trial. *Climacteric* 2015;18:568–73
3. Taylor-Swanson L, Thomas A, Ismail R, et al. Effects of traditional Chinese medicine on symptom clusters during the menopausal transition. *Climacteric* 2015;18:142–56
4. Lim TY, Considine A, Quaglia A, Shawcross DL. Subacute liver failure secondary to black cohosh leading to liver transplantation. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2013009325
5. Liu Y-R, Jiang Y-L, Huang R-Q, Yang J-Y, Xiao B-K, Dong J-X. *Hypericum perforatum* L. preparations for menopause: a meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric* 2014;17:325–35
6. Carpenter JS, Burns DS, Wu J, et al. Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med* 2013;28:193–200
7. Norton S, Chilcot J, Hunter MS. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. *Menopause* 2014;21:574–8
8. Castelo Branco de Luca A, Maggio da Fonseca A, Carvalho Lopes CM, Bagnoli VR, Soares Jr JM, Baracat EC. Acupuncture-ameliorated menopausal symptoms: single-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Climacteric* 2011;14:140–5
9. Chiu HY, Shyu YK, Chang PC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms in breast cancer survivors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Nurs* 2015 Jun 3. Epub ahead of print
10. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis

- of randomized controlled trials. *Menopause* 2015;22:234–44
11. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:291–8
  12. Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, et al. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG* 2015;122:565–75
  13. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause* 2014;21:807–14
  8. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:161–6
  9. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23:6919–30
  10. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 2008;15:655–60
  11. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010;28:3278–83
  12. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:267–74
  13. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337–45
  14. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:818–24
  15. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001;19:4280–90
  16. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41–8
  17. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1058–66
  18. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28:5147–52
  19. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18–26
  20. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause* 2007;14:841–5
  21. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109:823–30
  22. Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C. Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis. *Menopause* 2009;16:477–83
  23. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30–9
  24. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women

### Биоидентичная гормональная терапия

1. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11:356–67
2. MacLennan AH, Sturdee DW. The 'bioidentical/bioequivalent' hormone scam. *Climacteric* 2006;9:1–3
3. The Endocrine Society: Position Statement: Bioidentical Hormones, October 2006: <http://www.endosociety.org>
4. Huntley AL. Compounded or confused? Bioidentical hormones and menopausal health. *Menopause Int* 2011;17:16–18
5. Schmidt P. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257–71
6. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. Committee Opinion No. 532. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120:411–15
7. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4

### Вазомоторные симптомы: МГТ и лекарственная терапия

1. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831–7
2. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–71
3. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD004923
4. Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1171–9
5. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059–63
6. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827–34
7. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578–83

receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693

25. Noehr-Jensen L, Zwisler ST, Larsen F, Sindrup SH, Damkier P, Broesen K. Escitalopram is a weak inhibitor of the CYP2D6-catalyzed O-demethylation of (+)-tramadol but does not reduce the hypoalgesic effect in experimental pain. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:626–33
26. Lash TL, Pedersen L, Cronin-Fenton D, et al. Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram. *J Cancer* 2008;99:616–21

### **Постменопаузальная вульвовагинальная атрофия**

1. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557–63
2. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36–44
3. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) Survey: Implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013;10:2232–41
4. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194–203
5. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric* 2015;18:121–34
6. Simon JA, Maamari RV. Ultra-low-dose vaginal estrogen tablets for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):37–43
7. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local estrogen therapy for vaginal atrophy in post menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD 001500
8. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the IMS Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22

9. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015;18:226–32
10. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning. *J Sex Med* 2009;6:603–16
11. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:233–40
12. Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:142–54
13. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014;78:91–8
14. Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2013;16:305–12

### **Новые методы лечения менопаузальных расстройств**

1. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, et al. other participating members of the VVA Prasterone Group. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015;22:950–63
2. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, et al. VVA Prasterone Group. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:590–607
3. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:233–40
4. Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric* 2013;16:618–28
5. Smith CL, Santen RJ, Komm B, Mirkin S. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Res* 2014;16:212