

Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте

[письмо Минздрава РФ от 2 октября 2015 г. № 15-4/10/2-5804]

Клинические рекомендации (протокол лечения) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте» (утв. президентом Российского общества акушеров-гинекологов)

ГАРАНТ:

О клинических рекомендациях (протоколах лечения) см. справку

Согласно Федеральному закону от 25 декабря 2018 г. №489-ФЗ, клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, утверждённые медицинскими профессиональными некоммерческими организациями до дня вступления в силу указанного Федерального закона, применяются до их пересмотра и утверждения в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в редакции Федерального закона от 25 декабря 2018 г. №489-ФЗ), но не позднее 31 декабря 2021 г.

Определение состояний в пери— и постменопаузе по МКБ-10

Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00–N99) Блок N80–N98 Невоспалительные болезни женских половых органов	
Железистая гиперплазия эндометрия	N85.0
Аденоматозная гиперплазия эндометрия	N85.1

Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00–N99) Блок N80–N98 Невоспалительные болезни женских половых органов	
Диспареуния	N94.1
Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде	N95
Постменопаузные кровотечения Исключены: связанные с искусственной менопаузой (N95.3)	N95.0
Менопауза и климактерическое состояние у женщины Связанные с менопаузой такие симптомы, как приливы, бессонница, головные боли, нарушение внимания Исключены: связанные с искусственной менопаузой (N95.3)	N95.1
Постменопаузный атрофический вагинит Старческий (атрофический) вагинит Исключен: связанный с искусственной менопаузой (N95.3)	N95.2
Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой Синдром после искусственной менопаузы	N95.3
Другие уточнённые нарушения менопаузного и перименопаузного периода	N95.8
Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточнённые	N95.9
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00- M99) Блок M80–M85 Нарушения плотности и структуры кости	
Остеопороз с патологическим переломом	M80
Постменопаузный остеопороз с патологическим переломом	M80.0

<p align="center">Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00–N99) Блок N80–N98 Невоспалительные болезни женских половых органов</p>	
<p>Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников</p>	<p align="center">M80.1</p>

Уровни доказательности представленных рекомендаций разделены на 3 класса:

Уровень А («базируются на надёжных или непротиворечивых научных доказательствах»):

- Системная МГТ в виде монотерапии эстрогенами или комбинации эстрогенов с прогестинами является наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов.
- Низкодозированные и ультранизкодозированные системные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов.
- Риски комбинированной системной ГТ включают риски тромбоза и рака молочной железы при неблагоприятном анамнезе и возрасте более 60 лет.
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, клонидин и габапентин снижают вазомоторные симптомы и являются альтернативой МГТ.
- Терапия локальными эстрогенами рекомендуется при изолированных симптомах вагинальной атрофии.
- Единственным негормональным препаратом, одобренным FDA для лечения вазомоторных симптомов, является пароксетин.

Уровень В («базируются на недостаточно надёжных или противоречивых научных доказательствах»):

- Имеющиеся данные не поддерживают использование монотерапии прогестагенами, лечение тестостероном, составными биоидентичными гормонами, фитоэстрогенами и растительными лекарственными средствами или модификацию образа жизни в коррекции климактерических расстройств.
- Неэстрогеновые, основанные на водной или силиконовой основе смазки или увлажнители могут облегчать проявления диспареунии.

Уровень С («базируются главным образом на консенсусе и экспертном мнении»):

- Индивидуализация решения о продолжении ГТ.

Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста

Термин «менопаузальная гормонотерапия» (МГТ) следует использовать вместо термина «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ), т.к. ЗГТ назначается при гипофункции или «выключении» любой железы внутренней секреции.

Периоды климактерия:

- период менопаузального перехода;
- менопауза;
- перименопауза;
- постменопауза.

В 2001 г. впервые была разработана клиничко-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW), пересмотренная в 2011 г. с учётом результатов крупных когортных исследований, проведённых в течение последующих 10 лет (STRAW+10) (см. приложение).

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40–45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы. Отмечаются различные уровни ФСГ, E₂ и снижение ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ). На фоне задержек менструаций могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов.

Менопауза — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата оценивается ретроспективно: спустя 12 месяцев отсутствия менструации. Выделяют преждевременную менопаузу (до 40 лет), раннюю (40–45 лет), своевременную (46–54 года) и позднюю (старше 55 лет).

Перименопауза включает период менопаузального перехода +12 месяцев после последней самостоятельной менструации.

Постменопауза — период после наступления менопаузы.

Различают фазы раннего постменопаузального периода: +1a, +1b, +1c. Характерно прогрессирующее повышение уровней ФСГ, снижение E₂, АМГ и ингибина В. Эта фаза продолжается 5–8 лет, чаще персистируют симптомы климактерического синдрома.

Поздняя постменопаузальная фаза (+2).

Вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать в 15% случаев длительное время. На первый план выходит соматическое старение.

Андрогены и менопауза

Андрогены синтезируются в коре надпочечников и в яичниках. Яичники в постменопаузе можно расценивать как андрогенсекретирующий орган, в котором продуцируется андрогенов меньше, чем в репродуктивном возрасте. Активными андрогенами считаются тестостерон и

дигидротестостерон. Остальные андрогены — дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) и андростендион являются прогормонами, т.к. их андрогенные свойства проявляются лишь при конверсии в тестостерон (Т).

Вышеперечисленные андрогены начинают снижаться в 20–30 лет и прогрессивно снижаются к 50 годам. Так, концентрация Т в плазме крови в 40 лет составляет около половины от таковой в 20 лет. В естественной постменопаузе не отмечаются выраженные изменения уровней андрогенов; после овариэктомии наблюдается снижение тестостерона, однако данные об этом противоречивые.

Симптомы в пери- и постменопаузе

В климактерии на фоне возрастной перестройки организма доминируют симптомы, указывающие на дефицит половых гормонов и снижающие качество жизни. Менопауза диктует необходимость коррекции вазомоторных и других симптомов эстрогенного дефицита и предоставляет благоприятную возможность для проведения профилактических мероприятий с целью улучшения качества и увеличения продолжительности жизни.

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

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

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

- вазомоторные — приливы, повышенная потливость;
- психологические — депрессивные симптомы, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, сниженная память и концентрация внимания;
- общие физические — астенизация, головные боли, мышечно-суставные боли, «ползание мурашек» по коже;
- урогенитальные и сексуальные — зуд, жжение, сухость, диспареуния, дизурия.

Поздние нарушения (возможно, частично также связаны с длительным дефицитом половых гормонов):

метаболические:

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

сердечно-сосудистые:

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

скелетно-мышечные:

- ускорение потери костной ткани (остеопения, остеопороз);
- повышение риска переломов;
- саркопения;

урогенитальные симптомы:

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

Оценка состояния здоровья женщин среднего возраста

Методы обследования (общие, обязательные и условные)

Обязательные обследования: Уточнение личного и семейного анамнеза: - гистер- или овариэктомия; - раки репродуктивных органов; - тромбозы (опросник — см. приложение); - порфирия; - остеопороз/переломы; - сердечно-сосудистые заболевания; - заболевания ЖКТ; - диабет; - деменция; - заболевания щитовидной железы; - курение/алкоголизм; - питание; - физические нагрузки.

Общее обследование: - индекс массы тела; - артериальное давление, клинический анализ крови; общий анализ мочи; - гинекологическое исследование; - онкоцитологическое исследование — PAP-тест; - УЗИ органов малого таза (при толщине эндометрия до 4 мм МГТ не противопоказана, до 7 мм — прогестагены 12–14 дней и контроль УЗИ на 5-й день «менструации»; >7 мм гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание [см. приложение]) - обследование молочных желёз: пальпация, маммография в 2 проекциях в 35–50 лет каждые 2 года, при неблагоприятном анамнезе и после 50 лет — ежегодно; - липидограмма (ОХС, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС); - глюкоза и ТТГ в крови.

Условные обследования (при соответствующих данных анамнеза): - УЗИ печени и печёночные ферменты; - денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра; - определение уровня витамина D; - колоноскопия; - гемостазиограмма + D-димер; - ФСГ, E₂, пролактин, АМГ (после гистерэктомии или для уточнения овариального резерва); - кровь на тромбофилические мутации.

Принципы назначения МГТ

Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни включает менопаузальную гормональную терапию.

Цель МГТ — частично восполнить дефицит половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние больных, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождаются побочными эффектами.

Показания для назначения МГТ

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти;
- преждевременная и ранняя менопауза;
- овариэктомия.

В настоящее время рекомендуется придерживаться так называемой «временной» гипотезы: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет, при длительности постменопаузы менее 10 лет.

В данном документе изложены основные положения Глобального консенсуса по использованию МГТ, а также влияниям МГТ на некоторые органы, системы и заболевания, так как в климактерии на фоне доминирующего снижения уровней половых гормонов могут обостряться хронические и проявляться скрытые заболевания.

МГТ включает большой спектр гормональных препаратов для перорального и парентерального введения в различных дозах с учётом данных личного и семейного анамнеза, мотивации женщин, результатов соответствующих исследований и здоровья женщины.

Дозы эстрогенов в препаратах для МГТ низкие и соответствуют уровню таковых в крови молодых женщин в ранней фазе пролиферации.

Универсальная рекомендация о необходимости использования самой низкой клинически эффективной дозы отражена во всех последних документах ведущих обществ по менопаузе, посвящённых МГТ. Для препаратов, содержащих 17β-эстрадиол или эстрадиола валерат, стандартной дозой является 2 мг/сут, низкой дозой — 1 мг/сут и ультранизкой дозой — 0,5 мг/сут. Для трансдермальных препаратов, например для накожного пластыря, ультранизкая доза составляет 14 мкг/сут. Исследования, проводившиеся с целью определения оптимальной дозы, показали, что пероральные препараты, включающие менее 0,5 мг эстрадиола, не купируют вазомоторные симптомы, поэтому именно 0,5 мг признаны минимальной эффективной.

Сочетание эстрогенов с прогестагенами позволяет защищать эндометрий от гиперпластических процессов при интактной матке.

Необходимо предоставлять женщинам соответствующую новую объективную информацию, которая позволяла бы им принимать информированное решение в пользу МГТ.

Режимы МГТ

I — монотерапия эстрогенами или прогестагенами;

II — при интактной матке комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме в фазе менопаузального перехода и в перименопаузе;

III — монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме в постменопаузе.

I. Монотерапия

Монотерапия эстрогенами назначается женщинам с удалённой маткой. Используются препараты, содержащие эстрадиол 17 β , эстрадиола валерат, эстриол. Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный — гели/пластыри; вагинальный — таблетки/кремы/свечи/кольца; инъекционный); прерывистые курсы или непрерывный режим.

Монотерапия прогестагенами назначается в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов эндометрия. Используется микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально. Возможно введение ВМС с левоноргестрелом с контрацептивной и лечебной целью.

II. Комбинированная терапия в циклическом режиме

Двухфазные препараты назначаются в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе — в прерывистом циклическом режиме (эстрадиола валерат/левоноргестрел — 2/0,15) или в непрерывном циклическом режиме (эстрадиол/дидрогестерон — 1/10, 2/10) и другие препараты (см. приложение). Следует информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом.

III. Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме

Назначается в постменопаузе. Эстрогены с прогестагенами, низкодозированные (эстрадиол/дидрогестерон — 1/5, эстрадиол/дроспиренон), а также тиболон, который в организме метаболизируется в эстроген, гестаген и андроген.

Препараты эстрогенов выпускаются в различных дозах. Эти дозы рекомендуются женщинам в пери- и постменопаузе. Молодым женщинам могут потребоваться более высокие дозы эстрогенов (см. приложение).

«Встроенная» МГТ: на фоне ВМС с левоноргестрелом, введённой с контрацептивной или лечебной целью, при наличии симптомов эстрогендефицита в перименопаузе возможно добавление эстрогенов перорально или трансдермально.

I. Пероральный путь введения эстрогенов:

- прост и удобен в применении;
- обладает положительным влиянием на некоторые показатели липидного спектра крови: снижение общего холестерина и ЛПНП, повышение уровня ЛПВП, уменьшение степени окисления ЛПНП;
- оказывает положительное воздействие на обмен в эндотелии сосудов (повышение синтеза оксида азота, простациклина и др.), что способствует снижению резистентности сосудов;

- однако возможно неполное всасывание гормонов в желудочно-кишечном тракте, особенно при его заболеваниях;
- характеризуется активным метаболизмом при прохождении через печень: повышение концентрации эстрогенов в печени может стимулировать синтез биологически активных веществ, таких как факторы свёртывания, ангиотензиноген, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), тироксинсвязывающий глобулин;
- для достижения терапевтического эффекта требуются большие дозы препаратов. Ежедневное принятие таблетки сопровождается пиками концентрации эстрадиола в крови;
- пациентки иногда могут не отвечать на пероральную МГТ, что может быть связано с изменённой чувствительностью к незначительным колебаниям уровня эстрадиола, с активным «связыванием» или с нарушением всасывания его в желудочно-кишечном тракте;
- имеет место предрасположенность к образованию камней в жёлчном пузыре в связи с возможным снижением синтеза жёлчных кислот. Кроме того, повышение уровня эстрогена может способствовать повышению коэффициента насыщения жёлчи со снижением растворимости жёлчных кислот.

II. Парентеральный (трансдермальный) путь введения

Быстрая и без потерь доставка лекарственных веществ во внутренние среды организма или непосредственно в патологический очаг.

Показания:

- нечувствительность к пероральной гормонотерапии;
- болезни печени, поджелудочной железы, нарушенная всасываемость в желудочно-кишечном тракте;
- расстройства коагуляции, высокий риск развития венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия до и на фоне пероральных препаратов;
- артериальная гипертензия (>170/100 мм рт. ст.), гиперинсулинемия;
- повышенный риск образования камней в жёлчных путях;
- мигренозная головная боль;
- необходимость снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- повышение приемлемости МГТ.

Трансдермальное введение эстрогенов позволяет:

- избежать первичного метаболизма в печени,
- поддерживать сравнительно стабильный уровень эстрадиола в крови без раннего пика, наблюдаемого при пероральном приёме;
- сохранить физиологическое соотношение эстрадиол/эстрон (более единицы);
- достичь терапевтического эффекта при использовании низких доз эстрадиола;

- снизить возможность взаимодействия с другими препаратами;
- уменьшить колебания содержания эстрадиола в крови в течение суток при использовании пластыря;
- применить эстрогены у женщин с болезнями печени и желудочно-кишечного тракта, а также с риском тромбозов;
- быстро прекратить лечение при необходимости;
- повысить приемлемость и продолжительность применения МГТ.

Женщинам в перименопаузе с интактной маткой пластырь или гели с эстрогенами назначают в течение 4 недель с обязательным добавлением прогестагенов в течение последних 12–14 дней в циклическом режиме: дидрогестерона по 10 мг/сут или микронизированного прогестерона по 200 мг/сут. Затем следует перерыв 5–7 дней для менструальноподобной реакции.

Женщинам в постменопаузе с интактной маткой к пластырю или гелю с эстрогеном также добавляют прогестагены, но в непрерывном режиме и сниженной дозе: дидрогестерон по 5 мг/сут, микронизированный прогестерон по 100 мг/сут. Это позволяет избежать менструальноподобной реакции.

Выбор перорального или парентерального пути введения гормонов зависит от нескольких факторов:

- мотивации пациентки;
- самопроизвольных выкидышей в анамнезе, преждевременных родов, отслойки плаценты;
- состояния желудочно-кишечного тракта (заболевания печени, поджелудочной железы, желудка и кишечника);
- артериального давления выше 170/100 мм рт. ст.;
- наличия ожирения и андрогенного типа локализации жира;
- указаний на тромбозы в анамнезе, тромбофилии;
- дислиппротеинемии, особенно со значительным повышением уровня триглицеридов;
- тяжёлых мигреней, особенно с аурой;
- болезней кожи (дерматиты, аллергия);
- результатов анкетирования с данными личного и семейного анамнеза (онкологические заболевания, семейные тромбофилии) (см. приложение).

Таким образом, в каждом режиме терапии эстрогенами есть свои плюсы и минусы, и решение принимает женщина после предоставленной врачом информации.

Польза и риски МГТ, принимаемой в период пери- и ранней постменопаузы, отличаются от таковых у женщин старше 60 лет и/или с продолжительностью постменопаузы более 10 лет. Поэтому МГТ назначается женщинам моложе 60 лет и с продолжительностью постменопаузы менее 10 лет.

Преждевременная и ранняя менопауза представляет собой высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и деменции. МГТ позволяет уменьшить менопаузальные симптомы и сохранить минеральную плотность костной ткани; показана до возраста естественной менопаузы.

Решение о проведении МГТ принимается индивидуально с учётом жалоб, симптомов эстрогенного дефицита, качества жизни и общих показателей здоровья, а также учитывая индивидуальные факторы риска, такие как возраст, длительность постменопаузы и риск венозной тромбоэмболии, инсульта, ИБС и рака молочной железы (положение Глобального консенсуса).

Средняя продолжительность приёма комбинированной гормонотерапии составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами — 7 лет.

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

Решение о продолжении МГТ или об отказе от её применения должно быть отдано на усмотрение хорошо информированной пациентки и врача с учётом объективной оценки индивидуального баланса пользы и риска.

Женщинам после гистерэктомии показана системная монотерапия эстрогенами, но при наличии матки для защиты эндометрия требуется добавление микронизированного прогестерона, дидрогестерона и других прогестагенов (положение Глобального консенсуса).

Крайне важно учитывать показания к гистерэктомии и объём операции (тотальная или субтотальная). Если показанием к гистерэктомии являлся аденомиоз/эндометриоз, то обязательно применяется комбинированная терапия (!), при миоме матки — лишь монотерапия эстрогенами. При субтотальной гистерэктомии и отсутствии «менструаций» возможно применение монотерапии эстрогенами. При «высокой» надвлагалищной ампутации — комбинированная ГТ.

Микронизированный прогестерон, дидрогестерон и ряд других прогестагенов, кроме защитного влияния на эндометрий, могут обладать и другими эффектами. Например, дроспиренон характеризуется подтверждённой способностью снижать уровень АД.

Нет никаких доказательств в поддержку использования тестостерона или ДГЭА женщинам с низким уровнем андрогенов.

Тестостерон не рекомендуется для лечения женщин с когнитивными, сердечно-сосудистыми, метаболическими нарушениями и сексуальной дисфункцией, кроме HSDD.

Сложности лабораторной диагностики уровней андрогенов у женщин: несовершенство тест-систем для определения тестостерона у женщин; суточные и зависимые от фазы менструального цикла колебания уровней тестостерона и андростендиона; влияние ГСПС на уровень биологически активного тестостерона.

Наиболее совершенными методами определения уровня андрогенов в крови в настоящее время являются: тандемная масс-спектрометрия и метод определения свободного

тестостерона в слюне с использованием высокоразрешающей технологии люминесцентного иммуноанализа.

Противопоказания для МГТ:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы и эндометрия;
- острый гепатит, опухоли печени;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острая тромбоэмболия;
- аллергия к ингредиентам МГТ;
- кожная порфирия.

Следует отдельно выделить противопоказания к некоторым половым гормонам:

для эстрогенов: - рак молочной железы ЭР+, рак эндометрия (в анамнезе); - тяжёлая дисфункция печени; - порфирия;

для гестагенов: - менингиома.

Относительные противопоказания для МГТ: - миома матки, эндометриоз; - мигрень; - венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе); - семейная гипертрицидемия; - жёлчнокаменная болезнь; - эпилепсия; - рак яичников (в анамнезе).

Индивидуализация МГТ

Индивидуализация МГТ — это дифференцированный подбор МГТ с учётом состояния здоровья женщины и сопутствующих заболеваний, а также режима МГТ (типа, дозы, пути введения и побочных эффектов).

Индивидуализация МГТ включает следующие основные факторы: - возраст женщины и продолжительность постменопаузы: после 60-летнего возраста либо после 9–10 лет постменопаузы начинать МГТ нецелесообразно; - особенности менструального цикла в репродуктивном периоде (олиго- и аменорея, аномальные маточные кровотечения) могут способствовать остеопении и изменению липидного спектра крови; - при преждевременной менопаузе (до 40 лет) можно обсудить вопрос о целесообразности применения КОК.

Женщинам с преждевременной недостаточностью яичников рекомендуется МГТ до среднего возраста наступления естественной менопаузы (положение Глобального консенсуса).

При преждевременной недостаточности яичников или преждевременной менопаузе возможность наследования дочерью данного состояния равна 25–30%. Необходимо рекомендовать дочерям реализацию генеративной функции в раннем репродуктивном периоде, так как возраст 27 лет рассматривается как критическая точка отсчёта начала своевременного старения яичников. Важно выяснение у дочерей заболеваний, влияющих на

снижение яичникового резерва: аутоиммунного тиреоидита (ОР 4,5), олигоменореи с менархе (ОР 3,6), перенесённых паротита и краснухи (ОР 2,88 и 2,82 соответственно).

При гиперандрогении следует отдавать предпочтение препаратам с антиандрогенным эффектом (эстрадиола валерат + ципротерона ацетат; эстрадиол + дроспиренон).

Тактика ведения пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ) в периоде менопаузального перехода зависит от результатов гистологического заключения. При выявлении атипической ГЭ показано оперативное лечение.

При простой и комплексной ГЭ возможно проведение медикаментозной терапии в циклическом или непрерывном режиме. Для циклического режима может быть применён микронизированный прогестерон в дозе 400 мг в сутки по 14-дневной схеме или дидрогестерон 30 мг в сутки, для непрерывного режима — ЛНГ-ВМС (см. приложение).

Непрерывный режим терапии целесообразно использовать при комплексной ГЭ, рецидивирующей ГЭ или при сочетании ГЭ с аденомиозом и/или миомой матки, а также при необходимости проведения МГТ.

Во всех случаях необходим УЗ-мониторинг состояния эндометрия с периодичностью 1 раз в 3 месяца. Через полгода от начала лечения контроль морфологического состояния эндометрия путём пайпель-биопсии или гистероскопии с кюретажем (см. приложение).

При достижении полного морфологического эффекта с целью профилактики рецидива целесообразно продолжение курса комбинированной гормонотерапии.

Положительные эффекты МГТ

Вазомоторные симптомы

МГТ является эффективной терапией умеренных и тяжёлых менопаузальных симптомов и обладает наибольшими эффектами у женщин моложе 60 лет в течение 10 лет постменопаузы (положение Глобального консенсуса).

Частота вазомоторных симптомов колеблется от 60 до 80%. У 10–15% женщин вазомоторные симптомы могут персистировать до 60–70 лет. В подобных случаях следует исключить гиперпролактинемию, заболевания щитовидной железы, гонадотропному гипофиза (МРТ) и онкологические заболевания (например, рак поджелудочной железы или желудка).

Настроение, депрессия

Наблюдательные исследования показывают, что кратковременное применение МГТ может улучшить настроение и симптомы депрессии, особенно в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы.

Пациенткам с тяжёлой депрессией и не отвечающим на МГТ показано консультирование у психиатра.

Урогенитальный синдром в менопаузе

Частота составляет от 13% в перименопаузе до 60% в постменопаузе.

В настоящее время обсуждается новая терминология «генитоуринарный менопаузальный синдром — ГУМС», предложенная несколькими ассоциациями.

Крайне важно на приёме спрашивать о наличии симптомов, так как нередко пациентки стесняются говорить о них или считают это возрастной нормой. Лишь 5–7% женщин отметили, что подобные вопросы были заданы врачом.

Системная МГТ эффективна при ГУМС в среднем у 75% женщин. В начале лечения целесообразна комбинация системной и локальной гормонотерапии.

Локальная (вагинальная) эстрогенная терапия приводит к регрессу симптомов. Длительные наблюдения (6–24 мес) показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется добавления прогестагенов.

Препараты эстрадиола для вагинального введения в России не зарегистрированы, однако имеется клинический опыт применения препаратов эстриола в различных дозах — от 1,0 до 0,03 мг как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями (см. приложение). Препараты эстриола можно назначать и в возрасте старше 60 лет.

В начале лечения препараты назначают ежедневно вагинально, по мере улучшения — 2 раза в неделю. Нет ограничения для перерывов и возобновления приёма этих препаратов. В зависимости от тяжести в последующем могут быть добавлены润滑анты. Кохрановский обзор (2006) не обнаружил повышенного риска венозной тромбоэмболии.

Положительный частичный эффект локальной эстрогенной терапии может наблюдаться также при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии, urgentном недержании мочи.

При раке эндометрия или молочной железы в анамнезе назначение низкодозированных локальных эстрогенов зависит от желания женщины, её информированности о потенциальных рисках и консультации с врачом-онкологом.

Локальные препараты эстрогенов не назначаются при приёме ингибиторов ароматазы.

Локальная терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна для женщин с жалобами на сухость влагалища или дискомфортом при половой жизни, связанным с этим состоянием (положение Глобального консенсуса).

При гиперактивном мочевом пузыре показана коррекция образа жизни, применение антихолинергических препаратов в комбинации с локальными эстрогенами. В последнее время предложен альтернативный комбинированный препарат, содержащий пол суточной дозы М-холинолитика + β -3 агониста.

Не доказана роль системной МГТ у женщин со стрессовым недержанием мочи.

Сексуальность и сексуальная дисфункция

Состояние здоровья является важным фактором качества жизни, особенно у пожилых людей, при этом сексуальность является важной его составляющей во все возрастные периоды.

Сексуальное здоровье женщин определяет сложное взаимодействие биологических, психологических и социальных факторов.

Возраст и сниженные уровни половых гормонов могут оказывать негативное влияние на сексуальную функцию.

Общее и сексуальное здоровье партнёров, а также сами по себе партнёрские взаимоотношения могут вносить значительный вклад в актуальность сексуальных симптомов у женщин в постменопаузе.

Женщины нередко стесняются начать разговор о сексуальных нарушениях, но они, как правило, ценят вопросы врача об этой стороне их жизни.

Гормональные и негормональные методы лечения должны быть индивидуализированы и подобраны в зависимости от анамнеза женщины и текущих потребностей.

МГТ (системная и локальная) может улучшить сексуальную функцию при вульвагинальной атрофии. Также купирование вегетативных жалоб, нормализация сна и настроения способствуют налаживанию отношений между сексуальными партнёрами, тем самым косвенно улучшая сексуальную функцию. Увлажняющий эффект эстрогенов на слизистую оболочку влагалища может быть усилен использованием увлажнителей. Тиболон обладает слабым андрогенным эффектом, оказывая положительный эффект на настроение и либидо.

Тестостерон (гель и имплантаты) лицензирован для мужчин. Тестостерон положительно влияет на желание и возбуждение.

В Европе имплантаты и пластыри тестостерона сняты с производства по коммерческим причинам. В США нет ни одного одобренного препарата тестостерона для применения у женщин.

Андрогены (трансдермальные) показаны женщинам в постменопаузе или после овариэктомии с доказанным снижением полового влечения (hypoactive sexual desire disorder — HSDD), которое проявляется отсутствием интереса к сексу и вызывает дистресс.

Поскольку нередко возникают дискуссии о целесообразности использования андрогентерапии у женщин и данные литературы довольно противоречивы, мы сочли необходимым представить заключение по клиническим рекомендациям Международного общества эндокринологов «Андрогентерапия у женщин» (2014).

Эти рекомендации одобрены пятью медицинскими обществами (Эндокринологическое общество, Американская коллегия акушеров-гинекологов, Американское общество по репродукции, Европейское общество эндокринологов, Международное общество по менопаузе).

«...Мы не рекомендуем ставить клинический диагноз “синдром дефицита андрогенов” у здоровых женщин, потому что отсутствует чёткое определение этого синдрома и нет данных, доказывающих наличие корреляции между уровнями андрогенов и специфическими признаками или симптомами.

Мы не рекомендуем широкое использование тестостерона (Т) по следующим показаниям: бесплодие, сексуальная дисфункция (кроме гипоактивного расстройства сексуального желания (hypoactive sexual desire disorder — HSDD), снижение познавательной функции, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические расстройства, а также улучшение здоровья костной ткани или общего состояния здоровья.

Мы не рекомендуем рутинное использование дегидроэпиандростерона (ДГЭА) вследствие ограниченности данных относительно его эффективности и безопасности у здоровых женщин или у женщин с недостаточностью коры надпочечников.

Мы не рекомендуем рутинное использование Т или ДГЭА для лечения женщин с низкими уровнями андрогенов вследствие гипопитуитаризма, недостаточности коры надпочечников, хирургической менопаузы, медикаментозной терапии глюкокортикоидами или других состояний, сопровождающихся низкими уровнями андрогенов, поскольку недостаточно данных в поддержку улучшения признаков и симптомов на фоне такой терапии и отсутствуют данные о долгосрочных рисках.

Получены доказательства в поддержку эффективности и безопасности высоких, но в рамках физиологических значений доз Т при краткосрочном лечении женщин в постменопаузе с сексуальной дисфункцией вследствие HSDD. Важно помнить, что уровни эндогенного Т не позволяют предугадать ответную реакцию на терапию. В настоящее время препараты Т с физиологическими для использования у женщин дозами недоступны во многих странах, включая США, и недостаточно данных о безопасности длительной терапии препаратами Т. Мы рекомендуем, чтобы каждая женщина, получающая лечение Т, находилась под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков и симптомов гиперандрогении».

Частые побочные эффекты применения тестостерона: акне, гирсутизм, огрубение голоса и алопеция. Имеющиеся на сегодняшний день исследования по применению тестостерона у женщин характеризуются малой выборкой, коротким периодом наблюдения (до 24 мес). Эффективность применения тестостерона в эти исследования отмечалась при достижении супрафизиологических доз. Вопросы долговременной безопасности, в том числе риска рака молочной железы и эндометрия, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических эффектов и др. не изучены.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)

Этот прогормон был популяризован в 1990-е годы как средство для улучшения самочувствия, сексуальной функции и, возможно, для уменьшения менопаузальных симптомов.

Последующие рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования не показали эффективность ДГЭА для лечения эстрогендефицитных состояний в постменопаузе.

Установлено, что ДГЭА не эффективнее, чем плацебо, для повышения сексуального желания, улучшения общего самочувствия и когнитивной функции.

Локальное применение ДГЭА при вагинальной атрофии оказывает положительный эффект.

Недостаточно данных для поддержки рутинного назначения ДГЭА постменопаузальным женщинам с надпочечниковой недостаточностью. Требуется проведение дальнейших исследований для подтверждения эффективности и безопасности ДГЭА.

Контрацепция в перименопаузе

С возрастом снижается фертильность, частота половых контактов, качество и количество ооцитов. Повышается частота хромосомных аномалий, спонтанных аборт, материнская заболеваемость и смертность. Необходимость в контрацепции может повышаться при появлении у женщин новых, молодых партнёров.

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

Эстрогенсодержащие контрацептивы показаны некурящим женщинам без сердечно-сосудистых и тромботических факторов риска. До появления контрацептивов с эстрадиолом рекомендовались микронизированные КОК с этинилэстрадиолом и прогестагенами. С учётом особой возрастной группы, следует отдавать предпочтение новым контрацептивам с эстрадиолом (E_2) или с эстрадиола валератом (E_2V).

Препарат диеногест + эстрадиола валерат обладает антиандрогенным эффектом. Динамический режим дозирования E_2V и диеногеста ассоциируется с относительно стабильными уровнями эстрогенов на всём протяжении цикла, что позволяет положительно влиять на вазомоторные симптомы, лабильность настроения и другие симптомы. Установлена эффективность диеногеста + эстрадиола валерата при обильных маточных кровотечениях без органических изменений. Приём $E_2V/ДНГ$ уже в течение трёх месяцев приводил к нормализации углеводного обмена по данным перорального глюкозотолерантного теста.

Второй КОК номегэстрол + эстрадиол содержит 17β -эстрадиол (1,5 мг), номегэстрола ацетат в дозе 2,5 мг — высокоселективный прогестаген, производное прогестерона, обладает длительным периодом выведения (46 часов), что обеспечивает высокую контрацептивную надежность. Режим приёма — 24/4.

Ценность вышеперечисленных новых КОК: - в их составе аналог натурального эстрогена; - влияние на метаболические и гемостатические профили значительно благоприятнее, чем у КОК с этинилэстрадиолом; - кроме контрацептивного влияния, КОК могут купировать в перименопаузе вазомоторные симптомы.

Преимущества использования КОК у женщин в переходном периоде: - высокая контрацептивная эффективность/защита от нежелательной беременности; - регуляция менструального цикла; - сохранение МПК/снижение риска переломов в последующем; - лечение аномальных кровотечений и/или дисменореи; - профилактика гиперплазии эндометрия; - купирование вазомоторных симптомов; - лечение тяжёлой формы предменструального синдрома; - профилактика рака эндометрия и рака яичников; - профилактика колоректального рака; - лечение акне.

Помимо высокой контрацептивной надёжности внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) также показана при аномальных маточных кровотечениях, гиперпластических

процессах в эндометрии и аденомиозе. Эта система может быть в последующем использована в перименопаузе для защиты эндометрия при добавлении эстрогенов для лечения вегетососудистых симптомов — «контрацепция, встроенная в МГТ».

Как определить необходимость продолжения или отмены контрацепции:

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

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

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

Полную потерю фертильности у женщин нельзя надёжно констатировать до возраста 59 лет, так как, хотя и крайне редко, может наступить спонтанная беременность (ВОЗ).

Эффективность длительной МГТ

Постменопаузальный остеопороз (ПМО)

Частота ПМО составляет 35–40%. «Золотым» стандартом диагностики является двухэнергетическая рентгеноабсорбциометрия (ДЭРА), выраженная в виде Т-критерия и/или наличия остеопоротических переломов.

Критерии ВОЗ по интерпретации результатов ДЭРА у женщин:

Норма	Показатели Т-критерия от +2,5 до –1 стандартных отклонений от пиковой костной массы
Остеопения	Показатели Т-критерия от –1 до –2,5 стандартных отклонений
Остеопороз	Показатели Т-критерия –2,5 стандартных отклонений и ниже
Тяжелый	Показатели Т-критерия –2,5 стандартных отклонений и ниже с

Норма	Показатели Т-критерия от +2,5 до –1 стандартных отклонений от пиковой костной массы
остеопороз	наличием в анамнезе одного и более переломов

МГТ является первой линией профилактики остеопороза и переломов у женщин с повышенным риском переломов в постменопаузе в возрасте до 60 лет и/или с длительностью менопаузы до 10 лет.

МГТ является эффективным методом предотвращения потери костной массы, которая наиболее выражена в первые 3–5 лет постменопаузы.

МГТ способствует сохранению качества кости и межпозвонковых дисков у женщин в постменопаузе.

WHI показали снижение риска общих переломов на фоне МГТ на 23%, а переломов позвонков и шейки бедра на 34%. После отмены МГТ в течение 2–4 лет состояние костной ткани возвращается к исходному.

МГТ обеспечивает эффективную профилактику переломов, связанных с остеопорозом, у женщин с повышенным риском до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы (положение консенсуса).

Мониторинг эффективности терапии проводится с помощью ДЭРА.

Мониторинг с помощью определения биохимических маркеров костного ремоделирования в повседневной практике нецелесообразен.

Начало МГТ в возрасте старше 60 лет с единственной целью — профилактика остеопороза — не рекомендуется.

Получены данные о защитном влиянии низких доз МГТ на кости.

Другие препараты для лечения постменопаузального остеопороза

- Тиболон в дозах 2,5 мг/сут и 1,25 мг/сут эффективен в снижении частоты переломов позвонков и других локализаций.

Для женщин в постменопаузе рекомендуемое потребление с пищей элементарного кальция составляет 1000–1500 мг.

Избыточный приём препаратов кальция в дополнение к высокому потреблению кальция с пищей может способствовать повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Применение препаратов витамина D показало свою эффективность в снижении риска переломов и падений у пожилых пациентов. Доза витамина D варьирует от 800 до 2000 МЕ/сут в зависимости от уровня его в крови.

- Бисфосфонаты являются мощными ингибиторами резорбции кости и снижают скорость потери костной массы. Доказана их эффективность в профилактике переломов позвонков и бедра.

Лечение проводится в течение 3–5 лет. Однако женщины с высоким риском переломов позвонков могут продолжить лечение свыше 5 лет с учётом противопоказаний. Бисфосфонаты могут предотвратить метастазирование в кости при раке молочной железы.

Существуют пероральные формы бисфосфонатов для однократного еженедельного (50 мг) или ежемесячного (150 мг) приёма при отсутствии противопоказаний со стороны пищевода и желудка. Возможно внутривенное введение (5 мг в капельнице) 1 раз в год.

- СЭРМ — селективные модуляторы рецепторов эстрогена (ралоксифен и базедоксифен) — снижают частоту переломов позвонков у женщин в постменопаузе как с имевшимися в анамнезе переломами позвонков, так и без них. Они показаны при высоком риске гиперпластических процессов в МЖ и эндометрии.
- Терипаратид (ПТГ) — аналог паратиреоидного гормона — увеличивает МПК путём стимуляции остеогенеза. ПТР показан для лечения тяжёлых форм ПМО — ежедневные подкожные инъекции в течение не более 18 месяцев.

Препараты кальцитонина применяются в виде назального спрея или подкожных инъекций прерывистыми курсами.

- Деносумаб — человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) при подкожном применении в течение 6 месяцев в дозе 60 мг значительно снижает риск переломов костей различной локализации.

Деносумаб обладает быстрым и обратимым антирезорбтивным эффектом. Он снижает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоёв кости.

Кожа, хрящи и другие соединительнотканые структуры

- Кожа, сонная артерия и межпозвоночные диски

Эстрогены оказывают защитное влияние на метаболизм соединительной ткани всего тела.

После наступления менопаузы происходит потеря соединительной ткани в дерме кожи, которая в некоторых случаях является обратимой под действием терапии эстрогенами.

Схожие изменения соединительной ткани наблюдаются в средней оболочке стенки артерий.

После наступления менопаузы межпозвоночные диски становятся тоньше, но этот процесс можно предотвратить терапией эстрогенами.

- Суставы

Женские половые гормоны важны для гомеостаза хрящевой ткани, поэтому при их дефиците в постменопаузе может повышаться частота остеоартритов.

Своевременное начало терапии эстрогенами или селективными эстроген-рецепторными модуляторами (СЭРМ) может эффективно тормозить потерю костной ткани и хряща.

Сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смерти и составляет около 30% в структуре её причин.

Существуют гендерные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гестационный диабет, преэклампсия, невынашивание беременности, синдром поликистозных яичников в анамнезе, диабет 2-го типа, курение, повышение уровня триглицеридов.

Многие факторы риска могут быть исключены или минимизированы посредством изменения стиля жизни и эффективного лечения артериальной гипертензии, диабета, метаболического синдрома и нормализации уровня липидов.

Частота артериальной гипертензии к 60 годам у женщин составляет 80%. Важную роль играет исчезновение защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему в постменопаузе.

Эстрогены регулируют функцию эндотелия, кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов через эстрогеновые рецепторы и обеспечивают профилактику развития атеросклероза.

Раннее назначение МГТ в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы для лечения тяжёлых вазомоторных симптомов одновременно оказывает и множественный благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему, тормозит развитие атеросклероза и утолщение *intima media*.

Исследованиями последних лет показано, что тяжёлые длительные вазомоторные симптомы могут являться предикторами сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому раннее назначение МГТ является и своеобразной профилактикой этих расстройств, особенно ишемической болезни сердца.

Реанализ WHI-исследования показал, что через 13 лет в группе женщин 50–59 лет эстрогентерапия снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда) и общую смертность. В WHI-исследовании спустя 7 лет лечения эстрогенами в возрасте 50–59 лет отмечено снижение кальцификации коронарных артерий, чего не отмечено у женщин старшей возрастной группы.

Рандомизированное контролируемое датское исследование в течение 10 лет (МГТ + 6 лет без МГТ) показало снижение смертности и случаев госпитализации по поводу инфаркта миокарда и сердечной недостаточности около 50% при раннем начале приёма МГТ, и подобный эффект сохранялся в течение 6 лет после отмены МГТ. Это указывает на роль «окна терапевтических возможностей».

Результаты DOPS наряду с вышеприведёнными данными KEEPS и ELTTE подтверждают важную роль «окна терапевтических возможностей» МГТ.

Установлена частота острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта по сравнению с другими препаратами. Женщинам с предгипертензией/гипертензией реже требовалась антигипертензивная терапия.

Данные РКИ и наблюдательных исследований представляют убедительные доказательства, что терапия эстрогенами в стандартной дозе снижает риск ишемической болезни сердца и общей смертности у женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы. Данные в отношении эстроген-прогестагенной терапии в этой популяции женщин, хотя и являются менее чёткими, демонстрируют сходную тенденцию. МГТ не повышает риск коронарных событий у здоровых женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы (Глобальный консенсус).

Сахарный диабет

Частота сахарного диабета в Европейском регионе составляет 7,8%, в России — 9%. Метаанализ показал, что риск рака молочной железы при сахарном диабете увеличивается на 23%.

Полагают, что более выраженным фактором риска диабета 2-го типа является не менопауза, а возраст женщины.

При диабете менопауза наступает на 2,5 года раньше.

Исследование WHT показало, что у принимавших комбинированную МГТ женщин достоверно ниже (на 21%) частота сахарного диабета 2-го типа (ОР=0,79; 95% ДИ 0,67-0,93), а приём монотерапии эстрогенами снижает частоту этого нарушения на 12% (ОР=0,88; 95% ДИ 0,77-1,01).

На фоне ультранизких доз комбинированной терапии (Е2 0,5 мг + 5 мг дидрогестерона) улучшалась инсулин-чувствительность.

Недостаточно данных для рекомендации назначения МГТ с целью профилактики сахарного диабета 2-го типа.

В настоящее время сахарный диабет 2-го типа не является противопоказанием к назначению МГТ, однако у таких женщин повышен риск ИБС, связанный с дислипидемией, ожирением, артериальной гипертензией и увеличением воспалительной активности.

Следует отдавать предпочтение МГТ с метаболически нейтральным гестагенным компонентом или парентеральному пути введения гормонов.

В настоящее время доказана неправомерность термина «эффект класса гормона», поэтому правильный выбор прогестагена в составе МГТ имеет ключевое значение. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон характеризуются специфическими благоприятными эффектами. Доказанным гипотензивным эффектом обладает дроспиренон благодаря сильному антиминералокортикоидному влиянию.

Прогестагены с остаточными андрогенными эффектами противодействуют повышению ЛПВП-ХС, могут нарушать толерантность к глюкозе вплоть до развития инсулинорезистентности за счёт уменьшения числа инсулиновых рецепторов в жировой и мышечной ткани, повышения уровня свободных жирных кислот, а также могут способствовать формированию абдоминального типа ожирения.

Когнитивные способности

Наблюдательные исследования показали улучшение когнитивной функции у женщин, начавших приём МГТ в ранней постменопаузе, и возможно снижение риска деменции и болезни Альцгеймера.

Результаты исследования WHI не установили улучшения памяти или когнитивной функции на фоне МГТ в поздней постменопаузе, в возрасте 65–79 лет отмечено даже повышение риска деменции.

Рак шейки матки

Факторы риска развития РШМ (ВПЧ-инфицирование, а также курение, ИППП и др.) у женщин в постменопаузе такие же, как в другие периоды жизни.

Когда РШМ выявляется на ранних стадиях, пятилетняя выживаемость составляет 92%. По зарубежным данным, 42% женщин старше 65 лет, у которых диагностирован РШМ, никогда не подвергались скринингу.

Женщинам от 30 до 65 лет рекомендуется комбинированный скрининг PAP-тест плюс ВПЧ-ВП-тест с интервалом 5 лет, если не выявлен ВПЧ (Уровень 1).

Женщинам после гистерэктомии с удалённой шейкой матки дальнейший скрининг не рекомендуется, за исключением случаев наличия в анамнезе CIN 2 и выше (Уровень 1).

Женщинам с факторами риска (РШМ в анамнезе, ВИЧ-инфекция и др.) рекомендован более активный скрининг (Уровень 1).

Скрининг можно прекратить в возрасте 65 лет при условии адекватной истории скрининга (Уровень 1).

Маточные кровотечения или визуальная патология шейки матки могут быть симптомами РШМ и должны быть адекватно оценены (Уровень 1).

Долгосрочные когортные исследования, в т.ч. проведённые WHI, показали отсутствие повышения риска рака шейки матки при применении МГТ. Эстрогентерапия не увеличивает риск развития рака шейки матки и даже может снижать его. Защитное действие эстрогенов выражено максимально в возрасте до 60 лет.

Наличие ВПЧ не является противопоказанием для МГТ.

Цитологический контроль на фоне МГТ проводится рутинно.

Вульва

Системные и местные эстрогены могут быть использованы после лечения рака вульвы. Нет данных о влиянии МГТ на рецидив этого заболевания.

Колоректальный рак

WHI-исследование показало значительное снижение риска данного рака на фоне приёма комбинированной МГТ (OR=0,56; 95% ДИ 0,38–0,81). Монотерапия эстрогенами не влияет на риск колоректального рака.

Снижение риска колоректального рака при применении МГТ представлено в трёх метаанализах. Позитивный эффект сохранялся в течение 4 лет после прекращения терапии.

Неизвестна продолжительность защитного влияния и влияние на смертность от колоректального рака.

МГТ не следует применять с единственной целью — для профилактики колоректального рака.

Рак желудка и пищевода

Когортное («случай–контроль») исследование показало снижение рака желудка при применении МГТ (OR=0,48; 95% ДИ 0,29–0,79) и отсутствие влияния на рак пищевода.

Потенциальные неблагоприятные эффекты МГТ

Исследования рисков МГТ сосредоточены на изучении возможного повышения риска рака репродуктивных органов (эндометрий и молочные железы), венозной тромбоэмболии (эмболия лёгочной артерии или тромбоз глубоких вен), инсульта и инфаркта миокарда.

Рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) является довольно распространённым заболеванием в Европе и Северной Америке. В России отмечена тенденция к росту: РМЖ в 2012 г. впервые диагностирован у 59 000 женщин (в 2000 г. — у 44 800 женщин).

Вопрос о влиянии экзогенных половых гормонов на риск РМЖ остаётся сложным и противоречивым.

В WHI у принимавших монотерапию эстрогенами (КЭЭ в дозе 0,625 мг) в течение почти 7 лет (n=10 739) отмечено снижение риска РМЖ на 23% (OR=0,77; 95% ДИ 0,59–1,01).

Смертность от РМЖ оказалась ниже у женщин, получавших монотерапию КЭЭ (6 смертей — 0,009% в год), по сравнению с контрольной группой (16 смертей — 0,024% в год).

Однако после 5-летнего приёма комбинированной МГТ в WHI ОР составил 1,24 (95% ДИ 1,01–1,54). В абсолютных значениях это составило 8 дополнительных случаев на 10 000 женщино-лет и относится к категории «редкое событие». Однако это послужило основанием для прекращения МГТ, и многие женщины и врачи не могут преодолеть эти страхи и сегодня.

Редко упоминается тот факт, что у не принимавших комбинированную МГТ до включения в исследование WHI риск РМЖ не возрос, что ещё раз подчёркивает важность продолжительности терапии.

Итак, возможное повышение риска РМЖ при применении комбинированной МГТ невелико и составляет менее 0,1% в год, а частота — менее 1 случая на 1000 женщин в течение года приёма. Величина риска сходна с воздействием таких факторов, как низкая физическая активность, ожирение, алкоголь и поздняя менопауза (старше 55 лет).

Крупное проспективное когортное французское исследование (E3N Cohort Study, 2008, n=80 377, наблюдение 8 лет) показало, что при использовании микронизированного прогестерона и дидрогестерона в составе комбинированной МГТ риск РМЖ не повышается. При использовании других прогестагенов в этом исследовании отмечено некоторое повышение риска РМЖ.

Результаты DOPS показали, что при использовании комбинированной МГТ (эстрадиол + норэтистерона ацетат) в течение 10 лет у женщин в пери- и в ранней постменопаузе не повышался риск РМЖ. Этот эффект сохранялся в последующие 6 лет наблюдения. Смертность от данной формы рака (ОР=0,42; 95% ДИ 0,18–0,97) оказалась ниже, чем в контрольной группе.

В EURAS-HRT на фоне комбинации эстрадиол + дроспиренон также выявлена отчётливая тенденция к снижению частоты РМЖ (скорректированный ОР=0,7; 95% ДИ 0,5–1,2) по сравнению с другими комбинированными режимами МГТ.

Существует гипотеза, объясняющая снижение частоты РМЖ при использовании монотерапии эстрогенами: «апоптотический эффект эстрогенов на раковые клетки в низкой эстрогеновой среде».

Большой метаанализ 67 370 женщин в наблюдательном исследовании показал, что риск РМЖ не повышается при приёме МГТ менее 5 лет.

Полагают, что риск рака на фоне комбинированной МГТ может быть результатом стимулирования уже существующего рака малых размеров, не диагностируемого рентгенологически. РМЖ может расти в течение 10–15 и более лет. В одном РКИ было показано, что использование МГТ по поводу тяжёлых менопаузальных симптомов у женщин в течение 2-летнего периода выживания после лечения РМЖ может вызвать повышение риска рецидива заболевания.

Рак эндометрия

Монотерапия эстрогенами (без гестагенов) у женщин с интактной маткой повышает в 3–5 раз риск рака эндометрия.

Комбинированная МГТ не повышает риск рака эндометрия (WHI).

Длительное применение в постменопаузе комбинированной терапии в циклическом режиме (более 5 лет) может незначительно повысить риск.

Непрерывная комбинированная МГТ достоверно снижает риск рака эндометрия по сравнению с популяцией женщин, не получавших этой терапии.

Ультранизкодозированная МГТ не оказывает стимулирующего влияния на эндометрий. Было показано, что ультранизкая доза эстрогена требует и соответствующей более низкой дозы прогестагена, при этом обеспечивается хороший профиль безопасности в отношении эндометрия, наблюдаются более высокие уровни аменореи и снижение риска кровотечений по сравнению со стандартными дозами, особенно в первых циклах терапии.

Рак яичников

Данные о возможном влиянии МГТ на риск рака яичников противоречивы. Несколько исследований «случай–контроль» свидетельствуют об увеличении риска при использовании эстрогенов, а также об отсутствии риска или незначительном повышении при использовании комбинированной терапии.

WHI — это единственное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, которое позволило заключить, что риск рака не повышался на фоне МГТ.

Тромбоземболия, цереброваскулярные нарушения

При приёме МГТ риск может повышаться в следующих случаях: возраст старше 60 лет, отягощённый личный и семейный анамнез, высокие дозы эстрогенов, ожирение, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, курение, оперативное вмешательство, длительная иммобилизация.

Пероральные комбинированные препараты для МГТ, включающие в качестве прогестагенов норpregнан-дериваты или МПА, повышают риск.

Популяционный скрининг на тромбофилию перед применением МГТ не рекомендуется, но показан при подозрении на генетические тромбофилии.

При подозрении на возможный риск тромбоземболии необходимо применение парентеральных эстрогенов в сочетании с микронизированным прогестероном или дидрогестероном.

При планируемой операции на 2–3 недели следует отменить МГТ (см. приложение: опросник для выявления риска тромбозов).

Инсульт

WHI показало, что в возрастной группе женщин 50–59 лет не установлено достоверное повышение риска. Дополнительный риск инсульта составил 1–2 случая на 10 000 женщино-лет.

В наблюдательном исследовании здоровья медсестёр (NHS) не показано увеличение риска в группе 50–59 лет, и особенно при применении низких доз эстрогенов (0,3 мг КЭЭ).

Низкие и ультранизкие дозы гормонов не повышают риск инсульта.

Данные о влиянии прогестагенов по сравнению с монотерапией эстрогенами противоречивы.

Артериальная гипертензия и ИМТ >30 значимо повышают риск ишемического инсульта.

Низкодозированный трансдермальный E₂ (пластырь, <50 мкг E₂) не увеличивает риск инсульта.

Терапия эстрогенами не должна назначаться с целью вторичной профилактики инсульта.

Заключение об использовании МГТ

МГТ является самой эффективной терапией умеренных и тяжёлых менопаузальных симптомов и обладает наибольшими преимуществами у женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы. Таким образом, безопасность МГТ зависит главным образом от возраста женщины и продолжительности постменопаузы.

МГТ не является стандартным режимом терапии для любой женщины. Риски МГТ могут быть минимизированы, а преимущества — максимально повышены путём выбора оптимального режима терапии. Низкодозированные и ультранизкодозированные пероральные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов.

Риск рака молочной железы, связанный с МГТ, является сложным вопросом. В первую очередь повышение риска связано с добавлением прогестагена к эстрогенной терапии и с длительностью приёма. Однако риск рака молочной железы, обусловленный МГТ, невелик и исчезает после прекращения терапии.

Отдельные прогестагены неодинаковы в отношении потенциальных неблагоприятных метаболических эффектов, влияния на когнитивную функцию или связанного с приёмом МГТ риска рака молочной железы в комбинации с системной терапией эстрогенами.

Парентеральное введение эстрогенов практически не повышает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), поэтому должно быть предпочтительным у женщин с факторами риска тромбоэмболических осложнений при наличии показаний для применения МГТ.

Применение трансдермальной формы 17β-эстрадиола предпочтительно у женщин с гипертриглицеридемией, заболеваниями печени поджелудочной железы, тяжёлыми мигренями и уровнем САД >170 мм рт.ст.

С точки зрения долговременного кардиопротективного и, возможно, нейропротективного эффектов, существует «окно терапевтических возможностей» при назначении МГТ более молодым женщинам в сроки, близкие к менопаузе.

Женщины могут использовать МГТ при наличии положительного эффекта. Нет никаких причин для произвольного ограничения продолжительности МГТ. Если после отмены МГТ возобновляются менопаузальные симптомы, возможно продолжение терапии в минимальных эффективных дозах с учётом индивидуального профиля пользы/риска терапии у конкретной женщины.

Альтернативные методы лечения

Растительные препараты

Соевые изофлавоны и препараты цимицифуги и красного клевера широко используются для лечения менопаузальных симптомов.

Метаанализ показал, что применение соевых изофлавонов снижает тяжесть приливов на 26,2%. Однако в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не было выявлено значимого влияния на вазомоторные симптомы и качество жизни женщин в постменопаузе в течение 24 месяцев лечения.

Недостаточно доказательств в поддержку преимуществ фитоэстрогенов и фитогормонов при ведении женщин с вазомоторными симптомами.

Заключение кокрейновского систематического обзора 16 исследований, включавших 2027 женщин в пери- и постменопаузе, посвящённого клинической эффективности и безопасности цимицифуги (*Cimicifuga racemosa* или *Actaea racemosa*) для лечения менопаузальных симптомов: «...в настоящий момент недостаточно доказательств для поддержки использования препаратов цимицифуги для лечения менопаузальных симптомов». Однако, учитывая недостаточное качество большинства включённых в анализ исследований, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Данные российских плацебо-контролируемых РКИ показали, что вазомоторные симптомы лёгкой и средней тяжести снижаются до 50% на фоне приёма препаратов цимицифуги и красного клевера.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, клонидин и габапентин снижают вазомоторные симптомы и являются альтернативой МГТ.

Эти препараты показали свою эффективность в отношении вазомоторных симптомов в краткосрочных исследованиях, однако их долгосрочная безопасность требует дальнейшего изучения.

Единственным негормональным препаратом, одобренным FDA для лечения вазомоторных симптомов, является пароксетин.

Существуют данные наблюдательных исследований о лечении вазомоторных симптомов следующими средствами: препараты β-аланина 400 мг/сут, анксиолитика тофизепама— 50 мг 3 раза /сут, витамина Е — 300–500 мг/сут, магния + витамина В6.

Динамическое наблюдение за женщинами, принимающими МГТ

- Перед назначением МГТ необходимо изучение личного, семейного анамнеза и комплексное обследование (см. раздел «Обследование»).

- Обязательный учёт фазы климактерия — менопаузальный переход или постменопауза.
- Учитывать наличие или отсутствие матки, яичников. При отсутствии матки оценивать объём оперативного вмешательства: тотальная/субтотальная гистерэктомия, тотальная/субтотальная овариэктомия; показания к операции.
- При отсутствии противопоказаний назначается дифференцированная МГТ — пероральная или парентеральная с учётом показаний или противопоказаний к данным режимам.
- Через 3 месяца назначается первый контроль переносимости, эффективности и побочных реакций. В последующем контроль 2 раза в год, затем ежегодно.
- Показана ежегодная маммография, УЗИ органов малого таза, PAP-тест, липидограмма, и другие исследования с учётом сопутствующих заболеваний. При остеопении/остеопорозе показана денситометрия для оценки эффективности антирезорбтивной терапии.
- При преобладании симптомов со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем показано консультирование соответствующими специалистами.
- Оптимальный срок назначения комбинированной МГТ 5 лет, монотерапии эстрогенами
- 7 и более лет с учётом мотивации, состояния здоровья женщины и оценки пользы/риска МГТ.

Новые методы лечения климактерических расстройств (перспектива)

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

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

Тканеспецифический эстрогеновый комплекс, представляющий комбинацию КЭЭ в дозе 0,45 мг + СЭРМ базедоксифен в дозе 20 мг, для снижения возможных побочных эффектов МГТ. Базедоксифен защищает эндометрий от гиперплазии, которая может развиваться на фоне применения КЭЭ.

Препарат ДГЭА для лечения вагинальной атрофии.

Клеточные технологии

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

Президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН В.Н. Серов

Согласовано

Главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, академик РАН Л.В. Адамян

* Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms // Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 123. — P. 202–216.

Список сокращений

ГТ	— гормональная терапия
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДЭРА	— двухэнергетическая рентгенабсорбциометрия
E ₂	— эстрадиол
E ₂ V	— эстрадиола валерат
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМТ	— индекс массы тела
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
КЭЭ	— конъюгированные эквинные эстрогены
ЛНГ-ВМС	— внутриматочная система с левоноргестелом
МГТ	— менопаузальная гормонотерапия

МПА	— медроксипрогестерона ацетат
МПК	— минеральная плотность кости
ПМО	— постменопаузальный остеопороз
РМЖ	— рак молочной железы
САД	— систолическое артериальное давление
СЭРМ	— селективный эстроген-рецепторный модулятор
Т	— тестостерон
ЭГТ	— эстроген-гестагенная терапия
ЭТ	— эстроген-терапия

Менархе						ПМ (0)				
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	Репродуктивный период				Менопаузальный переход		Постменопауза			
Фазы	Ранняя	Расцвет	Поздняя		Ранняя	Поздняя	Ранняя			Поздняя
<i>Перименопауза</i>										
Продолжительность	Различная			Различная	1-3 года	2 года (1 + 1)		3-6 лет		Остальной период жизни
Основные критерии										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности / продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
Подтверждающие критерии										
Эндокринные ФГ			Низкий	Различ* Низкий	↑Различ* Низкий	↑>25 МЕ/л** Низкий	Различный* Низкий	Стабильный* Очень низкий		
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Ингибин В			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
Число антральных фолликулов										
Описательные характеристики										
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>весьма вероятно</i>			Симптомы атрофии мочеполового тракта <i>усугубление</i>

Рисунок 1. Этапы старения репродуктивной системы женщины согласно критериям STRAW+10 (S.D. Harlow et al., 2012)

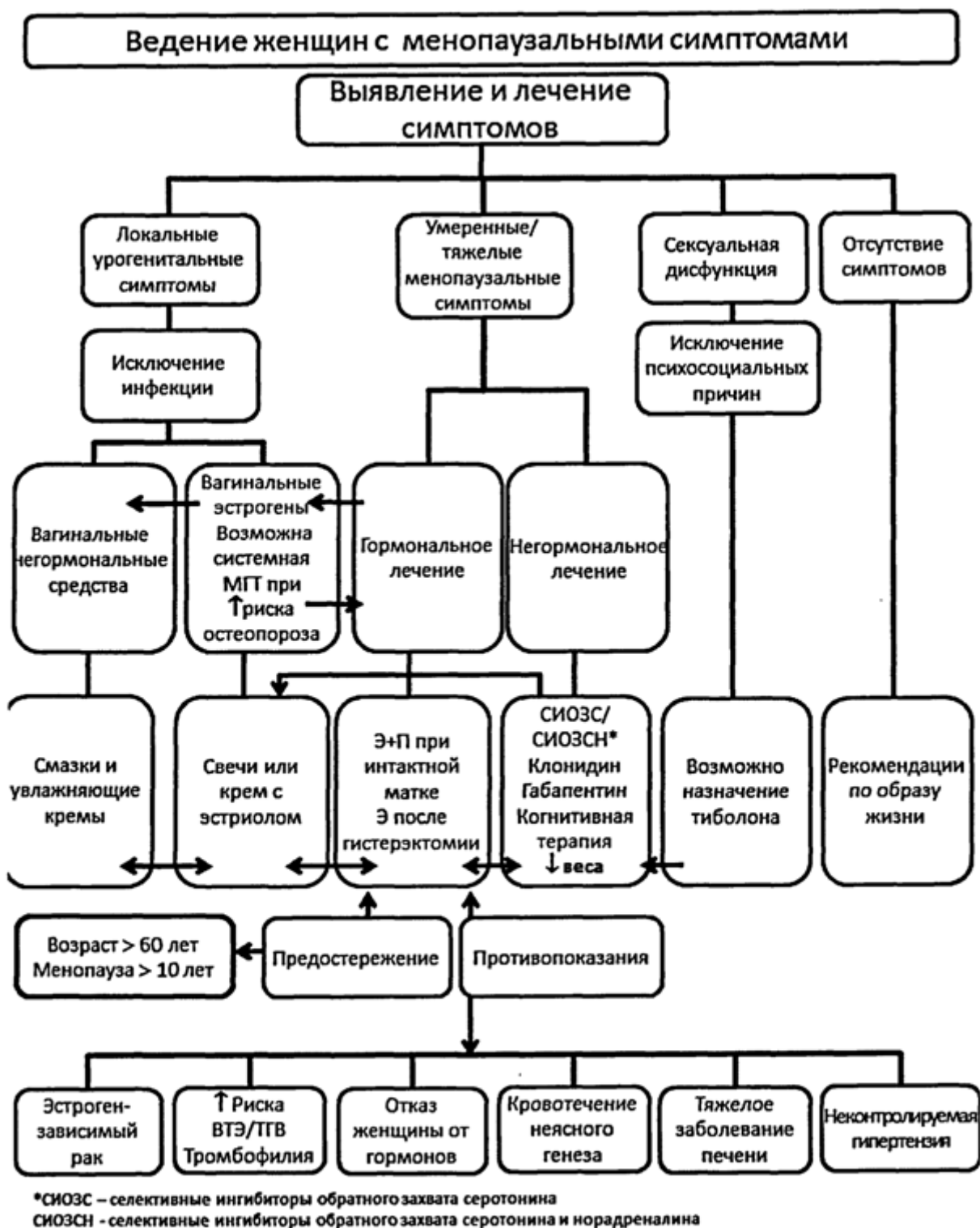


Рисунок 2. Алгоритм ведения женщин с менопаузальными симптомами (F.M. Jane, S.R. Davis, 2014)



Рисунок 3. Контроль эндо- и миометрия перед назначением МГТ

Гормональные препараты для МГТ, зарегистрированные в России

Состав	Перерыв в приёме	Кровотечение
Прогестагены и эстрогены: комбинации для циклического приёма		
Эстрадиола валерат 2 мг (~1,53 мг эстрадиола), левоноргестрел 0,15 мг	7 дней	Да
Эстрадиол 2 мг или 1 мг, дидрогестерон 10 мг	Нет	Да
Эстрадиола валерат 2 мг (~1,53 мг эстрадиола),	7 дней	Да

Состав	Перерыв в приёме	Кровотечение
медроксипрогестрон 10 мг		
Эстрадиола валерат 2 мг, ципротерона ацетат 2 мг	7 дней	Да
Прогестагены и эстрогены: комбинации для непрерывного приёма (монофазные препараты)		
эстрадиол 17 β 1 мг, дроспиренон 2 мг	Нет	Нет
эстрадиол 17 β 1 мг, дидрогестерон 5 мг	Нет	Нет
Эстрадиола валерат 1 мг, медроксипрогестрон 2,5 мг	Нет	Нет
Эстрогены		
эстрадиол 17 β 50 мкг/сут. (7-дн. пластырь; 4 шт. в упаковке)	Женщинам с удалённой маткой — непрерывно или с 7-дневными перерывами; у женщин с интактной маткой — в комбинации с прогестагенами в циклическом или непрерывном режиме	
эстрадиола валерат 2 мг (~1,53 мг эстрадиола)		
Эстрадиола гемигидрат — гель		

Состав	Перерыв в приёме	Кровотечение
д/наруж. прим. 0,1% (0,5 мг/пак.): пак. 28 шт. — гель д/наруж. прим. 0,1% (1 мг/пак): пак. 28 шт.		
Эстрадиол 2,5 мг водно-спиртового геля содержат эстрадиола 1,5 мг; в тубах по 80 г с мерным шпателем		
Другие эстрогены		
Тиболон 2,5 мг	Нет	Нет
Прогестагены		
10 мг дидрогестерона (20 табл. в упаковке)	Монотерапия либо в комбинации с эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме	
100 мг микронизированного прогестерона (30 капсул в упаковке)		

Типы и дозы различных эстрогенов в составе препаратов для МГТ

Тип эстрогена	Дозы			
	Высокая	Стандартная	Низкая	Ультранизкая

Тип эстрогена	Дозы			
Микронизированный 17β-эстрадиол (мг)	4,0	2,0	1,0	0,5; 0,25
Эстрадиола валерат (мг)	—	2,0	1,0	—
Трансдермальный 17β-эстрадиол (мкг)	100	50	25	14*

Препараты — производные эстриола

	Состав	Форма выпуска
1	Эстриол 1 мг/г	крем вагинальный
2	Эстриол 0,5 мг	свечи
3	Эстриол 2 мг	таблетки
4	Эстриол 0,2 мг, прогестерон 2,0 мг, культура лактобактерий <i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini</i>	капсулы вагинальные
5	Эстриол 0,03 мг, ацидофильные лактобактерии	таблетки вагинальные

Контрацептивные препараты для женщин в перименопаузе

	Состав
--	--------

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

Опросник для выявления риска тромбозов

1. Были ли у Вас или ближайших родственников инсульты/инфаркты миокарда в молодом возрасте?
2. Проходили ли Вы или кто-нибудь из ближайших родственников тестирование на наследственную (генетическую) предрасположенность к тромбообразованию?
3. Было ли у Вас в анамнезе привычное невынашивание беременности и/или преждевременные роды, мертворождения?
4. Страдаете ли Вы варикозным расширением вен?
5. Были ли у Вас тромбозы/тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен голени, тромбоэмболия лёгочной артерии) ранее?
6. Повышалось ли у Вас АД во время беременности?
7. Отмечались ли периоды неподвижности (болезнь, травма) более суток в последние 2 недели?
8. Предстоит ли Вам в ближайшее время плановая хирургическая операция?
9. Больны ли Вы раком или страдали раком ранее?

Литература

Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / Под ред. В.П. Сметник, Л.М. Ильиной. — М.: Ярославль: ООО «ИПК «Литера», 2010. — 221 с.

Santen P.J., Allred D.C., Androin S.P. et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95. — Suppl. 1. — P. 1–66.

Sturdee D.W., Panay N. (Writing Group). Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy // *J. Climacteric*. — 2010. — Vol. 13. — P. 509–522.

Sturdee D.W., Pines A., Archer D.F., Baber D.F. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *J. Climacteric*. — 2011. — Vol. 14. — P. 302–320.

Liao S., Li J., Wei W. et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2011. — Vol. 12. — P. 1061–1065.

Rees M., Peres-Lopez F.R., Ceasu I. et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogen for postmenopausal vaginal atrophy // *Maturitas*. — 2012. — Vol. 73. — P. 171–174.

The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society // *Menopause*. — 2012. — Vol. 19. — P. 257–271.

Cagnacci A., Cannoletta M., Palma F. et al. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause // *J. Climacteric*. — 2012. — Vol. 15. — P. 157–162.

Harlow S.D., Gass M., Hall J.H. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *J. Climacteric*. — 2012. — Vol. 15. — P. 105–114.

De Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *J. Climacteric*. — 2013. — Vol. 16. — P. 316–337.

Position Statement Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society // *J. Menopause*. — 2013. — Vol. 20. — №9. — P. 888–902.

Pickar J.H. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy // *Maturitas*. — 2013. — Vol. 75. — P. 3–6.

Panay N., Hamoda H., Arya R. et al. The 2013 British Menopause Society, Women Health Concern recommendation on hormone replacement therapy // *Menopause Int.* — 2013. — Vol. 19. — №2. — P. 59–68.

Genazzani A.R., Schmelter T., Schaefers M. et al. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17P-estradiol in postmenopausal women // *Climacteric*. — 2013. — Vol. 16. — P. 490–498.

De Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J. et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // *Climacteric*. — 2013. — Vol. 16. — P. 203–204.

Matsui S., Yasui T., Tani A. et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women // *J. Climacteric*. — 2014. — Vol. 17. — P. 191–196.

Archer D.F., Schmelter Th., Schaefers M. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women // *Menopause*. — 2014. — Vol. 21. — №3. — P. 227–235.

Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms // *Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol. 123. — P. 202–216.

Wierman M.E., Arit W., Basson R. et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 95. — P. 3489–3510.

Shifren J.L., Gass M.L.S. (Working Group). Recommendations for clinical care of midlife women (The North American Menopause Society) // *J. Menopause*. — 2014. — Vol. 21. — №10). — P. 1038–1062.

Portman D.J., Gass M.L.S. 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 // *J. Menopause*. — 2014. — Vol. 21. — №10. — P. 1063–1068.