

**МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ
И СОХРАНЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН**

ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Клинические рекомендации

(Протоколы)

Проект

Москва 2014

Руководителям органов государственной
власти субъектов Российской Федерации
в сфере охраны здоровья

Ректорам государственных бюджетных
образовательных учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протоколы лечения) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья при подготовке нормативно-правовых актов, руководителями амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи женщинам в пери- и постменопаузе, а также для использования в учебном процессе.

Приложение: 42 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева

СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации по
акушерству и гинекологии
академик РАН, профессор

_____ Л.В. Адамян

« ____ » _____ 2014 г.

УТВЕРЖДАЮ:

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов
академик РАН, профессор

_____ В.Н. Серов

« ____ » _____ 2014 г.

**МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ И СОХРАНЕНИЕ
ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ**

Клинические рекомендации

(Протоколы)

Москва 2014

Организации-разработчики:

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Российская ассоциация по менопаузе

Коллектив авторов:

Сметник В.П.	- президент Российской ассоциации по менопаузе, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор
Сухих Г.Т.	- директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН
Андреева Е.Н.	- руководитель отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, д.м.н., профессор
Балан В.Е.	- руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», д.м.н., профессор
Гависова А.А.	- старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.
Григорян О.Р.	- главный научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, д.м.н.
Ермакова Е.И.	- старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.
Ильина Л.М.	- секретарь Российской ассоциации по менопаузе, к.м.н.

Марченко Л.А.	- ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор
Роговская С.И.	- вице-президент Российской Ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии РАГИН, д.м.н., профессор
Сметник А.А.	- младший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
Чернуха Г.Е.	- заведующий отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор
Юренева С.В.	- ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Экспертный совет:

Аганезов С.С., Санкт-Петербург; Адамян Л.В., Москва; Андреева М.Д., Краснодар; Артымук Н.В., Кемерово; Базина М.И., Красноярск; Белокриницкая Т.Е., Челябинск; Брюхина Е.В., Челябинск; Буштырева И.О., Ростов-на-Дону; Вишнякова С.В., Новосибирск; Вознесенская Н.В., Ульяновск; Воронцова А.В., Екатеринбург; Гаспарян С.А., Ставрополь; Гафарова А.А., Казань; Голотина Л.Ю., Ростов-на-Дону; Гусева О.И., Нижний Новгород; Густоварова Т.А., Смоленск; Енькова Е.В., Воронеж; Зайдиева Я.З., Москва; Зражевская-Любич С.Г., Благовещенск; Иванова О.В., Челябинск; Калинин С.Ю., Москва; Карахалис Л.Ю., Краснодар; Касян В.Н., Москва; Каткова Н.Ю., Нижний Новгород; Кириченко А.А., Москва; Кузнецова Л.В., Санкт-Петербург; Лебеденко Е.Ю., Ростов-на-Дону; Мазитова М.И., Казань; Макаренко Т.А., Красноярск; Мингалева Н.В., Краснодар; Мишалина Е.В., Санкт-Петербург; Мухотина А.Г., Владивосток; Мычка В.Б., Москва; Нейфельд И.В., Саратов; Новикова В.А., Краснодар; Новикова О.В., Москва; Новикова Т.А., Владивосток; Обоскалова Т.А., Екатеринбург; Пасман Н.М., Новосибирск; Пестрикова Т.Ю., Хабаровск; Подзолкова Н.М., Москва; Поздняк А.О., Казань; Репина М.А., Санкт-Петербург; Рюаткина Л.А., Новосибирск; Сандакова Е.А., Пермь; Серебренникова К.Г., Москва; Серов В.Н., Москва; Соколова Т.М., Новосибирск; Сотникова Л.С., Томск; Спиридонова Н.В., Самара; Степанова Л.В., Екатеринбург; Сутурина Л.В., Иркутск; Тарасова М.А., Санкт-Петербург; Татарова Н.А., Санкт-Петербург; Ткаченко Л.В., Волгоград; Тумилович Л.Г., Москва; Усынин М.В., Архангельск; Хамошина М.Б., Москва; Шалина М.А., Санкт-Петербург; Шестакова И.Г., Москва; Ярмолинская М.И., Санкт-Петербург.

СОДЕРЖАНИЕ

Аннотация.....	9
Периоды климактерия.....	12
Симптомы в пери- и постменопаузе	13
Принципы назначения МГТ (показания, дозы, режимы)	16
Индивидуализация МГТ	25
Положительные эффекты МГТ	27
Контрацепция в перименопаузе	31
Эффективность длительной МГТ.....	33
Потенциальные неблагоприятные эффекты МГТ	40
Заключение об МГТ.....	44
Стиль жизни и альтернативная терапия.....	45
Новые методы лечения климактерических расстройств (перспектива).....	47
Список сокращений	48
Приложения.....	49
Использованная литература.....	55

**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
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 уточненные нарушения менопаузного и перименопаузного периода	N95.8
Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточненные	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
Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников	M80.1

Уровни доказательности представленных рекомендаций разделены на 3 класса¹:

Уровень А («базируются на надежных 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 тромбозов 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 ГТ.
- Терапия локальными эстрогенами рекомендуется при изолированных симптомах вагинальной атрофии.
- Единственным негормональным препаратом, одобренным для лечения вазомоторных симптомов, является пароксетин.

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

- Имеющиеся данные не поддерживают использование монотерапии прогестагенами, лечение тестостероном, составными биоидентичными гормонами, фитоэстрогенами, растительными лекарственными средствами или модификацию образа жизни.
- Общие принципы изменения образа жизни включают использование многоуровневой одежды, более низкой температуры в помещении и потребление охлажденных напитков.
- Неэстрогеновые, основанные на водной или силиконовой основе смазки или увлажнители могут облегчать диспареунию.

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

- Индивидуализация решения о продолжении ГТ.

¹Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. ObstetGynecol. 2014;123:202-216

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ И СОХРАНЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Термин «*менопаузальная гормонотерапия*» (МГТ) используется вместо «заместительной гормонотерапии» (ЗГТ), т.к. ЗГТ используется при гипофункции или «выключении» любой железы внутренней секреции.

Аннотация

Цель клинических рекомендаций – представить клинико-гормональное обоснование фаз климактерия, оценить пользу/риски различных режимов менопаузальной гормонотерапии (МГТ) у женщин в пери- и постменопаузе, применяемых как с целью лечения менопаузальных симптомов, так и профилактики ряда заболеваний, улучшения качества жизни и продления здорового долголетия; рассмотреть роль «временной концепции» и «окна благоприятного воздействия МГТ» и основные положения глобального консенсуса.

Актуальность

Возрастная группа женщин России в пери- и постменопаузе составляет более 21 млн. Менопауза – это биологическое событие, когда на фоне возрастных изменений доминируют инволютивные процессы в репродуктивной системе. Частота климактерических симптомов составляет 40-60%. Своевременно назначенная МГТ с учетом возраста женщины, продолжительности менопаузы, данных личного и семейного анамнеза позволяет снизить частоту менопаузальных симптомов, улучшить качество жизни. МГТ оказывает также профилактическое влияние на такие болезни пожилых людей, как остеопороз и переломы костей, сердечно-сосудистые заболевания, деменцию, диабет и другие метаболические состояния.

В течение длительного периода времени (с 1941 г.) отмечалось положительное влияние МГТ. Однако доминировали наблюдательные исследования.

Крупное рандомизированное плацебо-контролируемое американское исследование WHI(Women'sHealthInitiative) вызвало драматический период в судьбе МГТ, что способствовало резкому снижению приема МГТ в большинстве стран мира, появлению страхов и сомнений в отношении пользы / рисков МГТ (2002 г.).

В течение последующих 10-12 лет проводилась переоценка результатов WHI исследования с учетом возраста, исходного состояния здоровья включенных женщин, типа и доз препаратов.

Основные недочеты WHI: возраст женщин (от 50 до 79 лет), использованы конъюгированные эстрогены, в состав которых входит 10 метаболитов, высокая доза (0,625 мг), используемый гестаген – медроксипрогестерона ацетат (МПА) обладает слабым андрогенным и глюкокортикоидным эффектом и стимулирует пролиферацию эпителия молочных желез.

Опубликованы отдаленные результаты WHI (13 лет) в возрастной группе 50-59 лет. У получавших МГТ отмечен низкий риск ИБС (ОР 0,59, ДИ 0,38-0,90), инфаркта миокарда (ОР 0,54, ДИ 0,34-0,86) и тенденцию к снижению общей смертности (ОР 0,73, ДИ 0,53-1,00) по сравнению с группой плацебо.

Последние крупные исследования показали, что раннее начало МГТ (в пери- и ранней постменопаузе) не оказывает отрицательных побочных эффектов на здоровье женщин. Датское рандомизированное контролируемое исследование показало, что МГТ, начатая в пери- и в ранней постменопаузе, (n=1006) снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний почти на 50%. Рак молочной железы и других органов не увеличился. Это исследование продолжалось в течение 16 лет, из них 10 лет пациенты принимали МГТ и в последующие 6 лет продолжалось наблюдение без МГТ.

KEEPS (KnoresEarlyEstrogenPreventionStudy) – рандомизированное плацебо-контролируемое 4-летнее исследование по изучению влияния низкодозированного перорального и трансдермального режимов с микронизированным прогестероном. Включено 727 женщин в возрасте 42-58 лет. Результаты KEEPS показали, что на фоне обоих режимов МГТ снижались менопаузальные вегетативные симптомы. Пероральная МГТ способствовала снижению ЛПНП-ХС и повышению ЛПВП-ХС и ТГ. Трансдермальный эстрадиол (E₂) оказывал нейтральное влияние на липиды, улучшал инсулинрезистентность. Исследование продолжается.

ELITE (EarlyVersusLateInterventionTrialwithEstradiol), начавшееся в течение 6 лет постменопаузы, характеризовалось снижением субклинического атеросклероза коронарных артерий.

В России имеется практически весь арсенал современных гормональных высокоэффективных препаратов для МГТ, а также для альтернативной терапии. Однако частота назначения МГТ крайне низкая. Немаловажную роль в этом играет и необоснованный страх перед словом «гормон».

Предлагаемые клинические рекомендации изложены в соответствии с международными и российскими рекомендациями, посвященными постменопаузальному остеопорозу, сердечно-сосудистым заболеваниям, мочеполовым расстройствам, деменции и др.

Периоды климактерия

- период менопаузального перехода
- менопауза
- перименопауза
- постменопауза

Клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы представлена в результатах 10-летних крупных когортных исследований (STRAW+10 – Stages of Reproductive Aging Workshop) (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 могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов.

Менопауза – стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением и «выключением» гормональной и 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. Циркулирующие уровни ДНЕА, ДНЕА-С, андростендиона, общего и

свободного тестостерона (Т) снижаются, начиная с позднего репродуктивного периода. В естественной постменопаузе не отмечаются выраженные изменения уровней андрогенов; после овариэктомии наблюдается снижение тестостерона.

Симптомы в пери- и постменопаузе

В климактерии на фоне возрастной перестройки организма доминируют симптомы, указывающие на дефицит половых гормонов и снижающие качество жизни. Начало менопаузы – это специфический *вестник* необходимости коррекции симптомов и благоприятной возможности проведения профилактической стратегии для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни.

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

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

Перечень ранних симптомов, которые ослабляются или исчезают на фоне 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 на коже;
- урогенитальные и сексуальные – зуд, жжение, сухость, диспареуния, нарушение мочеиспускания (ургентное, частое).

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

метаболические

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

сердечно-сосудистые

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

скелетно-мышечные

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

урогенитальные симптомы

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

Оценка состояния здоровья женщин среднего возраста

Обследования – обязательные и условные

1. *Обязательные обследования:*

Уточнение личного и семейного анамнеза:

- гистер- или овариэктомия;
- раки репродуктивных органов;
- тромбозы (опросник – см. приложение);
- остеопороз / переломы;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- заболевания ЖКТ;
- диабет;
- деменция;
- заболевания щитовидной железы;
- курение / алкоголизм;
- питание;
- физические нагрузки

2. *Общее обследование*

- индекс массы тела;
- артериальное давление, анализ крови;
- гинекологическое исследование;
- онкоцитология (РАР_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 диагностическое выскабливание
- обследование молочных желез – пальпация, маммография (после 40 лет ежегодная);
- липидограмма (ОХС, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС);
- глюкоза и ТТГ в крови

Условные обследования (при соответствующих данных анамнеза):

- УЗИ печени и печеночные ферменты;
- кровь на тромбофилические мутации;
- денситометрия;

- колоноскопия;
- ФСГ, E₂, пролактин, АМГ, ингибин В (после гистерэктомии или для уточнения яичниковых резервов).

Принципы назначения МГТ

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

Цель МГТ – частично восполнить сниженную функцию яичников при дефиците половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые реально улучшили бы общее состояние больных, обеспечили бы профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождалась бы побочными эффектами.

Показания для назначения МГТ

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна
- симптомы уrogenитальной атрофии, сексуальная дисфункция
- профилактика и лечение остеопороза
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии и мышечные боли
- 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.

Планируется изложить основные положения глобального консенсуса о МГТ, а также влияниям МГТ на некоторые органы и 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 учетом данных личного и семейного анамнеза, мотивации женщин, результатов соответствующих исследований и здоровья женщины.

Дозы *эстрогенов* низкие и соответствуют уровню таковых в крови молодых женщин в ранней фазе пролиферации.

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 удаленной маткой. Используются препараты, содержащие эстрадиол 17β, эстрадиолавалерат, эстриол. Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный – гели/пластыри; вагинальный – таблетки/кремы/свечи/кольца; инъекционный); прерывистые курсы или непрерывный режим.

Монотерапия прогестагенами назначаются в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов. 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 – непрерывный циклический режим (эстрадиол/ дидрогестерон, 1/10, 2/10) либо прерывистый циклический режим (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).

I. *Пероральный путь введения эстрогенов:*

- прост и удобен в применении.
- положительное влияние на некоторые показатели липидного спектра крови: снижение общего холестерина и ЛПНП, повышение уровня ЛПВП, уменьшение степени окисления ЛПНП;
- положительное воздействие на обмен в эндотелии сосудов (повышение синтеза оксида азота, простациклина и др.), что способствует снижению резистентности сосудов;
- возможность неполного всасывания гормонов в желудочно-кишечном тракте, особенно при его заболеваниях;
- активный метаболизм при прохождении через печень; повышение концентрации эстрогенов в печени может стимулировать синтез биологически активных веществ, таких как факторы свертывания, 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 измененной чувствительностью к незначительным колебаниям уровня эстрадиола, с активным «связыванием» или с нарушением всасывания его в желудочно-кишечном тракте;
- предрасположение к образованию камней в желчном пузыре в связи с возможным снижением синтеза желчных кислот. Кроме того, повышение уровня эстрогена может способствовать повышению коэффициента насыщения желчи со снижением растворимости желчных кислот.

Преимущества и недостатки пероральной МГТ представлены в табл.1.

Таблица 1

Преимущества и недостатки пероральной гормонотерапии

Преимущества	Недостатки
Проста в употреблении	Требуется повышенная доза
Большой клинический опыт	Различная абсорбция

Дешевая	Слабая абсорбция при болезнях или операциях на ЖКТ
Широкий выбор	Изменяют синтез белков печенью
В одну таблетку могут быть добавлены пероральные гестагены	Все таблетки содержат лактозу
Повышает ЛПВП	Нейтральный эффект или повышение триглицеридов
Снижает ЛПНП, аполипопротеин (а)	Соотношение эстрадиола и эстрона в пользу эстрона

II. Парентеральный (чрескожный) 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;
- артериальная гипертензия;
- гиперинсулинемия;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигренозная головная боль;
- необходимость снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- повышение приемлемости МГТ.

Трансдермальное введение эстрогенов позволяет:

- избежать прохождения их через печень,
- поддерживать сравнительно стабильный уровень эстрадиола в крови без раннего пика, наблюдаемого при пероральном приеме,
- 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 недели с обязательным добавлением прогестагенов в течение последних 12—14 дней в циклическом режиме: дидрогестерона по 10 мг/сут. или микронизированного прогестерон - по 200 мг/сут. 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.

Преимущества и недостатки трансдермальной терапии сокращенно изложены в таблицах 2, 3.

Таблица 2

Трансдермальная эстроген-терапия (гель)

Преимущества	Недостатки
Низкая доза «чистого» эстрадиола	Ежедневное дозирование
Легкое применение	Дороже пероральных
Исключено первичное прохождение через печень	Колебания абсорбции
Физиологическое соотношение E2/E1	Прогестерон не может быть добавлен в гель
Снижает триглицериды	Менее эффективна, чем пероральные формы, для уровня ЛПВП
Редкие кожные проблемы	
Постоянная система дозирования	

Таблица 3

Трансдермальная эстроген-терапия (пластырь)

Преимущества	Недостатки
Низкая доза «чистого» эстрадиола	Дороже пероральных
Исключено первичное прохождение через печень	Колебания абсорбции
Снижает триглицериды	Сложно применять в жарком и влажном климате
Прогестерон может быть добавлен в циклическом или непрерывном режиме	Незначительное влияние на ЛПВП
Вариабельная система доз	Уровень эстрадиола в сыворотке снижается со временем

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

- мотивация пациентки;
- самопроизвольные выкидыши в анамнезе, преждевременные роды, отслойка плаценты;
- состояние желудочно-кишечного тракта (заболевания печени, поджелудочной железы, желудка и кишечника);
- артериальное давление выше 170/100 мм рт. ст.;
- наличие ожирения и андрогенный тип локализации жира;
- указания на тромбозы в анамнезе, тромбофилии;
- дислипотеинемия, особенно со значительным повышением триглицеридов;
- тяжелые мигрени;
- болезни кожи (дерматиты, аллергия);
- анкета с данными личного и семейного анамнеза (онкологические заболевания, семейные тромбофилии) (см. приложение).

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

Польза и риски МГТ, принимаемой в период пери- и ранней постменопаузы отличается 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 климактерические симптомы и сохранить плотность костной ткани; показана до возраста естественной менопаузы.

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

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

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

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

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

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

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

Заместительная терапия андрогенами может рассматриваться при наличии признаков андроген-дефицита, особенно при снижении сексуального желания и возбуждения после овариэктомии. Терапия андрогенами показана при гипофизарной и надпочечниковой недостаточности.

Противопоказания для МГТ

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы и эндометрия;
- острый гепатит;
- 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);
- тяжелая дисфункция печени;
- порфирия

- для гестагенов: менингиома

Относительные противопоказания для МГТ

- миома матки, эндометриоз;
- мигрень;
- венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе);
- семейная гипертрицеридемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;
- рак яичников (в анамнезе)

Индивидуализация МГТ

Индивидуализация МГТ – это дифференцированный подбор МГТ с учетом 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- / аменорея, аномальные маточные кровотечения; периоды

длительной аменореи) 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 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 отсчета начала своевременного старения яичников.

Важно выяснение у дочерей заболеваний, влияющих на снижение яичникового резерва: аутоиммунный тиреоидит (ОР 4,5), олигоменорея с менархе (ОР 3,6), перенесенные паротита и краснуха (ОР 2,88 и ОР 2,82 соответственно).

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

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 применен микронизированный прогестерон в дозе 400 мг в сутки по 14-дневной схеме, для непрерывного режима – ЛНГ-ВМС.

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 путем 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

Лечение вазомоторных симптомов

МГТ является эффективной терапией умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и обладает наибольшими эффектами у женщин моложе 60 лет в течение 10 лет постменопаузы (положение 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 гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы, гонадотропному гипофиза (МРТ).

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 тяжелой депрессией и не отвечающим на МГТ показано консультирование у психиатра.

Урогенитальный синдром в менопаузе

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

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

Системная МГТ эффективна лишь в трети случаев. Локальная (вагинальная) эстрогентерапия приводит к регрессу симптомов. Длительные наблюдения (6-24 мес.) показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется добавления прогестагенов.

В России имеется клинический опыт применения препаратов эстриола в различных дозах – от 0,5 мг до 0,03 мг как монотерапия, так и в сочетании с лактобактериями (см. приложение).

Вначале лечения препараты назначают ежедневно вагинально, по мере улучшения - 2 раза в неделю. Нет ограничения для перерывов и возобновления приема этих препаратов. В зависимости от тяжести, в последующем могут быть добавлены лубриканты. Кохрановский обзор (2006) не обнаружил повышенного риска венозной тромбоземболии.

Положительный частичный эффект локальной эстроген-терапии может наблюдаться также при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии, ургентном недержании мочи. Препараты эстрадиола для вагинального введения в России не зарегистрированы.

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

Согласно американским рекомендациям, I линия терапии включает лубриканты при легкой вульвовагинальной атрофии. Согласно европейским рекомендациям, эстрогентерапия – «золотой» стандарт лечения вульвовагинальной атрофии.

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

При гиперактивном мочевом пузыре показана коррекция образа жизни, применение антихолинэргических препаратов в комбинации с локальными эстрогенами.

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

Сексуальность и сексуальная дисфункция

Состояние здоровья является важной определяющей точкой качества жизни, особенно у пожилых людей, при этом сексуальность является важным фактором 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 партнеров, а также сами по себе взаимоотношения могут вносить значительный вклад в актуальность сексуальных симптомов у женщин в постменопаузе.

Женщины нередко стесняются начать разговор о сексуальности, но они, как правило, ценят вопросы врача об этом.

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 партнерами, тем самым вторично улучшая сексуальную функцию. Увлажняющий эффект на слизистую оболочку может быть усилен использованием лубрикантов. Тиболон обладает слабым андрогенным эффектом, оказывая положительный эффект на настроение и либидо.

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

В Европе импланты и пластыри тестостерона сняты с производства по коммерческим причинам. В США нет ни одного одобренного препарата тестостерона для применения женщинами. В Австралии доступен трансдермальный тестостерон в виде крема, однако, он не одобрен Австралийской администрацией терапевтических средств. В России андрогены не зарегистрированы для женщин.

Побочные эффекты применения тестостерона обратимы, наиболее часто встречающиеся – это возникновение акне, гирсутизма, огрубение голоса и алопеция. Следует отметить, что все имеющиеся на сегодняшний

день исследования по применению тестостерона у женщин характеризуются малой выборкой, коротким периодом наблюдения (до 24 мес). Эффективность применения тестостерона в эти исследованиях 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.

Обычно в течение 6-8 недель эффект терапии тестостероном не проявляется. В случае отсутствия эффекта в течение 6 месяцев лечение необходимо отменить.

Дегидроэпиандростерон (DHEA)

Этот гормон 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 DHEA для лечения эстрогендефицитных состояний в постменопаузе.

Установлено, что DHEA не эффективнее, чем плацебо для сексуального желания, сниженного самочувствия и когнитивной функции.

Недостаточно данных для поддержки рутинного назначения DHEA постменопаузальным женщинам с надпочечниковой недостаточностью. DHEA требует дальнейших исследований для подтверждения эффективности и безопасности.

Контрацепция в перименопаузе

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

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

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

С учетом особой возрастной группы, следует отдавать предпочтение новым контрацептивам с эстрадиолом (E_2) или с эстрадиолавалератом (E_2V).

Новый КОК, содержащий E_2V и диеногест (ДНГ), с динамическим режимом дозирования. Это первый представитель нового класса ОК, который обеспечивает организм натуральным эстрогеном.

Второй КОК содержит 17β -эстрадиол (1,5 мг), номегестрола ацетат 2,5 мг (NOMAC) – высокоселективный прогестаген – производное прогестерона, обладает длительным периодом выведения (46 часов), что обеспечивает высокую надежность. Режим приема равен 24/4.

Ценность вышеперечисленных новых КОК:

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

Преимущества использования КОК у женщин в переходном периоде

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

Как определить необходимость продолжения или отмены контрацепции:

1) в возрасте около 50 лет отменить контрацепцию на 1-2 месяца; если менструация отсутствует или уровень ФСГ ≥ 30 МЕ/л – менопауза наступила;

2) отменить контрацепцию на 2 недели, затем определить уровень ФСГ; двукратное повышение уровня ФСГ ≥ 30 МЕ/л указывает на менопаузу.

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

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

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

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

Эффективность длительной МГТ

Постменопаузальный остеопороз (ПМО)

Частота ПМО составляет 35-40%. «Золотым» стандартом диагностики является двухэнергетическая рентгеноабсорбциометрия (ДЭРА), выраженной 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
osteopenia	показатели Т-критерия от -1 до -2,5 стандартных отклонений

остеопороз	показатели Т-критерия -2,5 стандартных отклонений и ниже
тяжелый остеопороз	показатели Т-критерия -2,5 стандартных отклонений и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов

МГТ является терапией первой линии для профилактики остеопороза и переломов у женщин с повышенным риском переломов в постменопаузе в возрасте до 60 лет и/или 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 не рекомендуется.

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

Тиболонв 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 прием 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 мощным ингибитором 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 учетом противопоказаний. Бисфосфонаты могут предотвратить метастазирование в кости при раке молочной железы.

Пероральные бисфосфонаты можно назначать еженедельно или ежемесячно 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 путем стимуляции остеогенеза. ПТР показан для лечения тяжелых форм ПМО - ежедневные подкожные инъекции в течение не более 18 месяцев.

Стронция ранелат обладает двойным эффектом - стимуляция остеогенеза и торможение костной резорбции. Достоверно снижает частоту переломов.

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 слоев 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 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 / СЭРМ может эффективно предотвратить потерю костной ткани и хряща.

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

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

Многие факторы риска могут быть исключены посредством изменения стиля жизни и эффективным лечением гипертензии, диабета, метаболического синдрома и нормализации липидов.

Гипертензия к 60 годам у женщин составляет 80%. Важную роль играет исчезновение защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему в климактерии.

Эстрогены регулируют функцию эндотелия, кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов через эстрогеновые рецепторы. Эстрогены также тормозят развитие атеросклероза.

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

Исследованиями последних лет показано, что *тяжелые длительные вазомоторные симптомы могут являться предикторами сердечно-сосудистых и церебральных заболеваний*. Поэтому раннее назначение МГТ является и своеобразной профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний.

Реанализ WHI исследований через 13 лет показал, что в группе женщин 50-59 лет эстрогентерапия снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда и 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 приема МГТ и подобный эффект сохранялся в течение 6 лет после отмены МГТ. Это указывает на роль «окна терапевтических возможностей».

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 у этой популяции женщин, хотя и являются менее четкими, демонстрируют исходную тенденцию. МГТ не повышает риск коронарных событий у здоровых женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы (глобальный консенсус).

Диабет

Частота диабета в Европейском регионе составляет 7,8%, в России – 9%. Мета-анализ показал, что риск рака молочной железы при диабете увеличивается на 23%.

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

При диабете менопауза наступает на 2,5 года раньше.

WHI показало, что у принимавших комбинированную ЭГТ, достоверно ниже (21%) диабет 2 типа (ОР 0,79, ДИ 0,67-0,93), а прием монотерапии эстрогенами снижает диабет на 12% (ОР 0,88, ДИ 0,77-1,01).

На фоне ультранизких доз комбинированной терапии (E_2 0,5 мг + 5 мг дидрогестерона) улучшалась инсулин-чувствительность.

Недостаточно данных для рекомендации МГТ с целью профилактики диабета.

В настоящее время сахарный диабет 2 типа не является противопоказанием к назначению МГТ. Однако у женщин с сахарным диабетом повышен риск ИБС и он ассоциирован с дислипидемией, ожирением, артериальной гипертензией и увеличением воспалительной активности.

Следует отдавать предпочтение МГТ с нейтральным гестагеновым компонентом или парентеральный путь введения МГТ.

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 счет 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 начавших прием МГТ в ранней постменопаузе и возможно снижение риска деменции и болезни Альцгеймера.

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

Долгосрочные когортные исследования показали отсутствие повышения риска рака шейки матки при применении МГТ.

В рандомизированных контролируемых исследованиях WHI не было повышения риска рака шейки матки при применении МГТ.

Эстрогенотерапия 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. Нет данных о влиянии МГТ на рецидив.

Колоректальный рак

WHI исследование показало значительное снижение риска данного рака на фоне приема комбинированной МГТ (ОР 0,56, ДИ 0,38-0,81). Монотерапия эстрогенами не влияет на риск колоректального рака.

Снижение риска колоректального рака при применении МГТ представлено в трех мета-анализах. 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 - профилактики колоректального рака.

Рак желудка и пищевода

Когортное (случай-контроль) исследование показало снижение рака желудка при применении МГТ (ОР 0,48, ДИ 0,29-0,79) и отсутствие влияния на рак пищевода.

Потенциальные неблагоприятные эффекты МГТ

Исследования рисков МГТ сосредоточены на раке репродуктивных органов (эндометрий и молочные железы), венозной тромбоэмболии (эмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен), инсульте и инфаркте миокарда.

Рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) является довольно распространенным 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 остается сложным и противоречивым.

В WHI у принимавших монотерапию эстрогенами (КЭ 0,625 мг) в течение почти 7 лет (n=10739) отмечено снижение риска РМЖ на 23% (ОР 0,77, 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 приема комбинированной ГТ в WHI ОР составил 1,24 (ДИ 1,01-1,54). В абсолютных значениях это составило 8 дополнительных случаев на 10 000 женщин/лет и относится к категории «редкое событие». Это послужило основанием для прекращения МГТ, и многие не могут преодолеть эти страхи и сегодня. Почему-то не упоминается тот факт, что у не принимавших МГТ до включения в исследование риск рака не возрос.

Итак, возможное повышение риска РМЖ при применении комбинированной МГТ не велик и составляет менее 0,1% в год, а частота – менее 1 случая на 1000 женщин в течение года приема. Величина риска

сходна с такими факторами, как низкая физическая активность, ожирение, алкоголь и поздняя менопауза (старше 55 лет).

Большое проспективное когортное французское исследование (E3NCohortStudy, 2008, n=59216, наблюдение 8 лет) показало, что при использовании микронизированного прогестерона и дидрогестерона в составе комбинированной МГТ риск рака молочной железы не повышается. При использовании других прогестагенов отмечено повышение риска рака.

Датское рандомизированное контролируемое исследование показало, что при использовании комбинированной МГТ в течение 10 лет у женщин в пери- и в ранней постменопаузе не повышалось риск РМЖ. Это сохранялось в последующие 6 лет наблюдения. Смертность от данного рака (ОР 0,42, ДИ 0,18-0,97) ниже, чем в контрольной группе.

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

Большой мета-анализ 67 370 женщин в наблюдательном исследовании показал, что риск РМЖ не повышается при приеме МГТ менее 5 лет.

Полагают, что риск рака на фоне комбинированной МГТ может быть результатом стимулирования существующего рака малых размеров, не диагностируемого рентгенологически. РМЖ может расти в течение 10-15 и более лет. РКИ показало, что использование МГТ по поводу тяжелых менопаузальных симптомов у женщин после 2-летней выживаемости после лечения РМЖ может вызвать повышенный риск рецидива рака.

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

Непрерывная комбинированная МГТ достоверно снижает риск рака эндометрия по сравнению с нелеченой популяцией.

Внутриматочная система с левоноргестрелом и низкодозированная МГТ не оказывают стимулирующего влияния на эндометрий.

Рак яичников

Данные о роли МГТ и риска рака яичников противоречивые. Несколько случай-контролируемых исследований полагают 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.

Тромбоэмболия, цереброваскулярные нарушения

При приеме МГТ риск может повышаться в следующих случаях: возраст старше 60 лет, отягощенный личный и семейный анамнез, высокие дозы эстрогенов, ожирение, курение, оперативное вмешательство, длительная госпитализация.

Оральные комбинированные МГТ с норpregнан-дериватами и МПА повышают риск.

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

При подозрении на возможный риск 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 выяснения риска тромбозов).

Инсульт

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

В наблюдательном исследовании здоровья медсестер (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.

Гипертензия и ИМТ > 30 значительно повышают риск ишемического инсульта.

Низкодозированный трансдермальный E₂ (пластырь, < 50 мкгE₂) не увеличивает риск инсульта.

Терапия эстрогенами не должна назначаться с целью вторичной профилактики инсульта.

Заключение об МГТ

МГТ не является стандартным режимом терапии у любой женщины. Риски МГТ могут быть минимизированы, а преимущества – максимально увеличены путем выбора оптимального режима в оптимальный период времени.

Безопасность МГТ зависит главным образом от возраста.

Данные WHI и других исследований позволяют четко предположить, что с точки зрения любого увеличения риска рака молочной железы, более значим именно прогестагенный компонент МГТ, а не эстроген.

Парентеральное введение эстрогенов практически не повышает риск ВТЭ и их применение должно быть предпочтительными у женщин с факторами риска тромбоэмболических явлений при необходимости в применении МГТ.

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

С точки зрения длительной кардиопротекции и, возможно, длительной нейропротекции, существует «окно терапевтических возможностей» при назначении МГТ в среднем возрасте.

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

Стиль жизни и альтернативная терапия

Физические упражнения

Регулярные физические упражнения снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность.

У физически активных лиц наблюдаются лучший метаболический профиль, баланс, мышечная сила, когнитивные способности и качество жизни. Кардиологические заболевания, инсульт, переломы и рак молочной железы и толстой кишки встречаются гораздо реже.

Оптимальные физические нагрузки составляют как минимум 150 минут упражнений средней интенсивности в неделю. Однако, рекомендованная интенсивность аэробной активности должна учитывать физическое состояние пожилых людей.

Здоровый образ жизни

Снижение массы тела лишь на 5-10% достаточно для коррекции многих нарушений, ассоциированных с синдромом инсулинорезистентности.

Основные компоненты здорового питания: несколько порций в день фруктов и овощей, цельных злаков, рыба дважды в неделю, и низкое общее потребление жиров, рекомендуется отдавать предпочтение оливковому маслу. Потребление соли должно быть ограничено, а дневное количество алкоголя не должно превышать 20 г.

Необходимо рекомендовать отказ от курения.

Благоприятный эффект оказывают неформальное общение, физическая и интеллектуальная активность.

Необходим новый стиль взаимоотношений врач-пациент, при котором врач становится советчиком, а пациентка должна взять ответственность за свое собственное здоровье.

Медитация, релаксация и когнитивно-поведенческая терапия подают надежды с точки зрения ведения пациенток с приливами, но необходимы рандомизированные исследования.

Изменение диеты и физические упражнения могут облегчать приливы, улучшать настроение и качество жизни.

Регулярные физические упражнения, снижение массы тела и устранение триггеров приливов (например, кофеина или прямых источников тепла) могут минимизировать приливы и их влияние.

Альтернативные методы лечения

Растительные препараты

Соевые изофлавоны и цимицифуга (blackcohos) широко используются для лечения менопаузальных симптомов.

Мета-анализ 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 кохрейновского систематического обзора 16 исследований, включавших 2 027 женщин в пери- и постменопаузе, посвященного клинической эффективности и безопасности цимицифуги (*Cimicifugaracemosa* или *Actaearacemosa*) для лечения менопаузальных симптомов: «... в настоящий момент недостаточно доказательств для поддержки использования препаратов цимицифуги для лечения менопаузальных симптомов». Однако учитывая недостаточное качество большинства включенных в анализ исследований, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Данные российских плацебо-контролируемых РКИ показали, что вазомоторные симптомы легкой и средней тяжести снижаются до 50% на фоне приема 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, анксиолитикатофизепама—50 мг 3 раза /сут., витамина E – 300-500 мг/сут, магния + витамина B6.

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. Ospemifен, пероральный СЭРМ, одобрен FDA для лечения умеренной и тяжелой 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.

Клеточные технологии

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГТ	- гормонотерапия
ДЭРА	- двухэнергетическая рентгеноабсорбциометрия
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

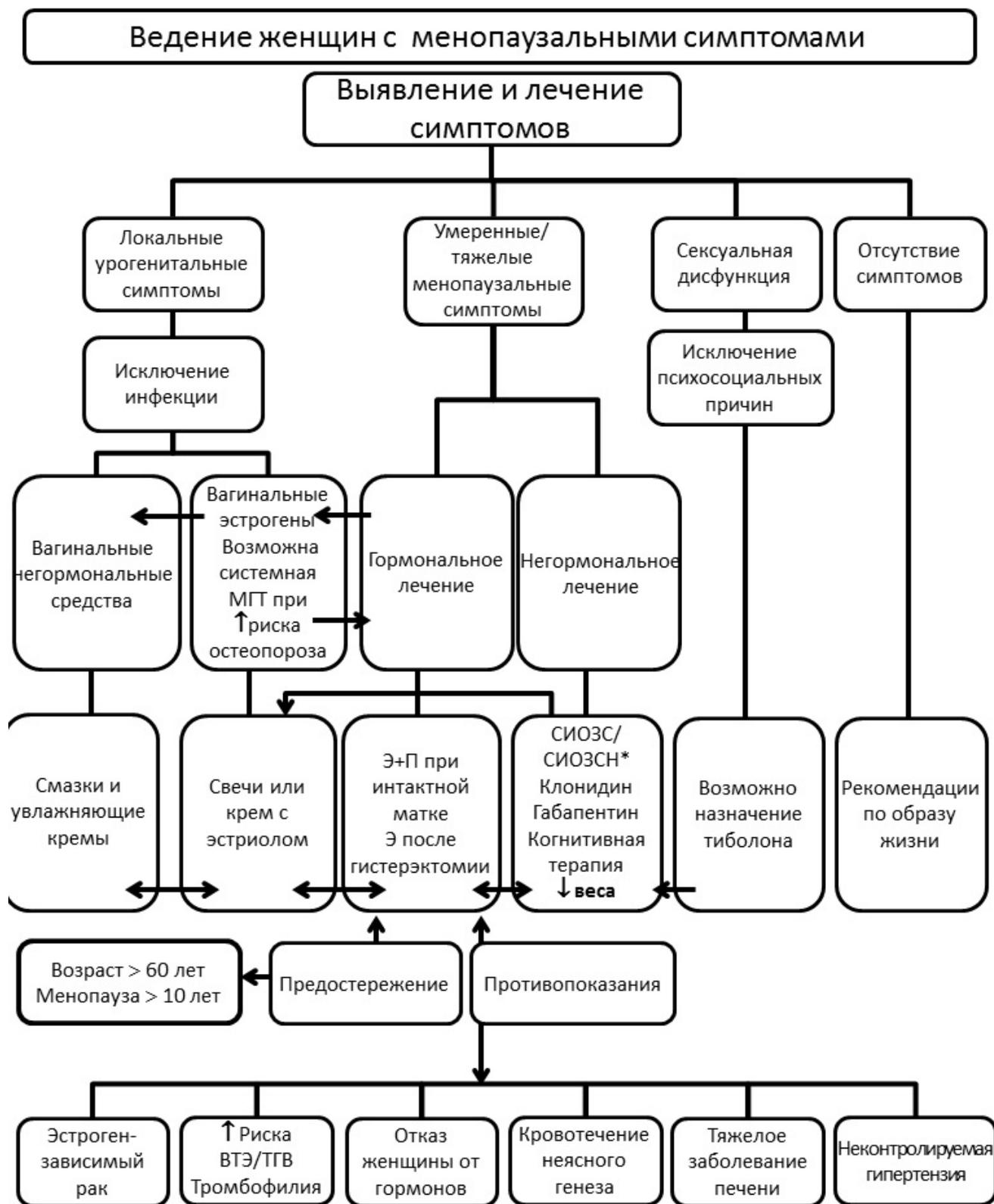
ПМ (0)

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 ФГС АМГ Ингибин В			Низкий Низкий	Различ* Низкий Низкий	↑Различ* Низкий Низкий	↑>25 МЕ/л** Низкий Низкий	Различный* Низкий Низкий		Стабильный* Очень низкий Очень низкий	
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое		Очень низкое	
Описательные характеристики										
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>весьма вероятно</i>		Симптомы атрофии мочевого тракта <i>усугубление</i>	

Рисунок 1. Этапы старения репродуктивной системы женщины согласно критериям STRAW+10



Рисунок 2. Контроль эндо- и миометрия перед назначением МГТ



*СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
 СИОЗСН - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Рисунок 3. Алгоритм ведения женщин с менопаузальными симптомами

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 легочной 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?

**ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ
КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ
В РОССИИ**

Состав	Перерыв в приеме	Кровотечение
<i>Прогестагены и эстрогены: комбинации для циклического приема</i>		
эстрадиолавалерат 2 мг (~ 1,53 мг эстрадиола), левоноргестрел 0,15 мг	7 дней	да
эстрадиол 17 β 2 мг или 1 мг, дидрогестерон 10 мг,	нет	да
эстрадиолавалерат 2 мг (~ 1,53 мг эстрадиола), медроксипрогестрон 10 мг,	7 дней	да
эстрадиолавалерат 2 мг, ципротерона ацетат 2 мг	7 дней	да
<i>Прогестагены и эстрогены: комбинации для непрерывного приема (монофазные препараты)</i>		
эстрадиол 17 β 1 мг, дроспиренон 2 мг,	нет	нет
эстрадиол 17 β 1 мг, дидрогестерон 5 мг	нет	нет
эстрадиолавалерат 1 мг, медроксипрогестрон 2,5 мг,	нет	нет
<i>Эстрогены</i>		
эстрадиол 17 β 50 мкг/сут. (7-дн. пластырь; 4шт. в упаковке)		У женщин с удаленной маткой – непрерывно или с 7-дневными перерывами; у женщин с интактной маткой – в комбинации с прогестагенами в циклическом или непрерывном режиме
эстрадиолавалерат 2 мг (~ 1,53 мг эстрадиола)		
эстрадиолагемигидрат - гель д/наруж. прим. 0,1% (0,5 мг/пак.): пак. 28 шт. - гель д/наруж. прим. 0,1% (1 мг/пак): пак. 28 шт.		
эстрадиол 2,5 мг водно-спиртового геля содержат эстрадиола 1,5 мг; в тубах по 80 г с мерным шпателем		
<i>Другие эстрогены</i>		
тиболон 2,5 мг	нет	нет
<i>Прогестагены</i>		
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	Д о з ы			
	Высокая	Стандарт- ная	Низкая	Ультра- низкая
Микронизированный 17 β -эстрадиол (мг)	4,0	2,0	1,0	0,5, 0,25
Эстрадиолавалерат (мг)	-	2,0	1,0	-
Трансдермальный 17 β -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</i> <i>rhamnosus Doderleini</i>	капсулы вагинальные
5	эстриол 0,03 мг, ацидофильные лактобактерии	таблетки вагинальные

КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

	Состав
1	эстрадиолавалерат, 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

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ 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; 95 (Suppl. 1): 1-66.

Sturdee D.W., Pines A., Archer D.F., Baber D.F. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // J. Climacteric 2011; 14: 302-320.

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

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

The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. Menopause 2012;19:257-271.

Cagnacci A., Cannoletta M., Palma F., et al. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause // J. Climacteric 2012; 15: 157-162.

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; 16: 316-337.

Position Statement Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society // J. Menopause 2013; 20 (9): 888-902.

Pickar J.H. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy // Maturitas 2013; 75: 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 19(2): 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 17 β -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric* 2013;16:490–498.

De Villiers TJ ,Gass ML , Haines CJ, et al . Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203 – 4.

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; 17: 191-196.

Archer DF, SchmelterTh, Schaefers M, et al. A randomized, double-blind, 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; 21(3): 227-235.

Practice Bulletin No.141: Management of Menopausal Symptoms. *ObstetGynecol.* 2014;123:202-216.