



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

02 ОКТ 2015

№ 15-4/10/2-5804

На № _____ от _____

Руководителям исполнительных
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 (протокол 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 управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, главными врачами перинатальных центров и родильных домов (отделений), при организации акушерско-гинекологической помощи, а также для использования в учебном процессе.

Приложение: 49 л. в 1 экз.

Н.А. Хорова

Терехова Ю.Е.. 627-24-00*1544

Минздрав России



2005804

02.10.15

СОГЛАСОВАНО

Главный **внештатный**
специалист Минздрава России
по акушерству и гинекологии
академик РАН



УТВЕРЖДАЮ

Президент **Российского**
общества **акушеров-**
гинекологов
академик РАН



В.Н. Серов
2015 г.

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ И СОХРАНЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

**Клинические рекомендации
(Протокол лечения)**

Москва 2015

Коллектив авторов:

- Суких Г.Т. - директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН
- 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
- 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.
- Зайдиева Я.З. - руководитель отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», д.м.н., профессор

- Ильина Л.М. - секретарь Российской ассоциации по менопаузе, к.м.н.
- Касян В.Н. - заведующая отделением гинекологии НЧУЗ «Научный клинический Центр ОАО РЖД», 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
- Подзолкова Н.М. - заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» 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; Зазерская И.Е., Санкт-Петербург; Зражевская-Любич С.Г., Благовещенск;

Иванова О.В., Челябинск; Калинин С.Ю., Москва; Карахалис Л.Ю., Краснодар; Каткова Н.Ю., Нижний Новгород; Кириченко А.А., Москва; Кузнецова Л.В., Санкт-Петербург; Лебеденко Е.Ю., Ростов-на-Дону; Мазитова М.И., Казань; Майчук Е.Ю., Москва; 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; Поздняк А.О., Казань; Репина М.А., Санкт-Петербург; Руюткина 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.

**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 класса ¹:

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 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 надежных 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.

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

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 клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW), пересмотренная в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10-ти 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, E_2 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 E_2 , 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, менорагия, 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;
- 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)
- 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.

Общее обследование:

- индекс массы тела;
- артериальное давление, клинический анализ крови; общий анализ мочи;
- гинекологическое исследование;

приложение);

- порфирия;
- остеопороз / переломы;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- заболевания ЖКТ;
- диабет;
- деменция;
- заболевания щитовидной железы;
- курение / алкоголизм;
- питание;
- физические нагрузки

- онкоцитологическое исследование - PАП-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 отдельное диагностическое выскабливание (см. приложение)
- обследование молочных желез: пальпация, маммография в 2-х 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 печеночные 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 влияния 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 учетом 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, посвященных МГТ. Для препаратов, содержащих 17 β -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 удаленной 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 назначаются 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, введенной 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, простаглицлина 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 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;

- имеет место предрасположенность к образованию камней в желчном пузыре в связи с возможным снижением синтеза желчных кислот. Кроме того, повышение уровня эстронов может способствовать повышению коэффициента насыщения желчи со снижением растворимости желчных 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 желчных 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 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 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:

- 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 уровня триглицеридов;
- тяжелые мигрени, особенно, с аурой;
- болезни 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 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 менопаузальные симптомы и сохранить минеральную плотность костной ткани; показана до возраста естественной менопаузы.

Решение о проведении МГТ принимается индивидуально с учетом 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 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 Глобального консенсуса).

Решение о продолжении МГТ или об отказе от ее применения должно быть 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, дидрогестерона и других прогестагенов (положение Глобального консенсуса).

Крайне важно учитывать показания к гистерэктомии и объем 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 подтвержденной 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 зависящие 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: tandemная 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);
- 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) 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 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 паротит и краснуха (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 применен 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 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

Вазомоторные симптомы

МГТ является эффективной терапией умеренных и тяжелых 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, гонадотропиному 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 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.

В настоящее время обсуждается новая терминология «*генито-уринарный менопаузальный синдром - ГУМС*», предложенная несколькими ассоциациями.

Крайне важно на приеме 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 мг 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 приема этих препаратов. В зависимости от тяжести, в последующем могут быть добавлены lubricants. Кохрановский обзор (2006 г.) не обнаружил повышенного риска венозной тромбоэмболии.

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

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

Локальные препараты эстрогенов не назначаются при приеме ингибиторов ароматазы.

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

При *гиперактивном* мочевом пузыре показана коррекция образа жизни, применение антихолинэргических препаратов в комбинации с локальными эстрогенами. В последнее время предложен альтернативный комбинированный препарат, содержащий полусуточной дозы М-холинолитика + β -Загониста.

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 партнеров, а также сами по себе партнерские 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 партнерами, тем самым косвенно улучшая сексуальную функцию. Увлажняющий эффект эстрогенов на слизистую оболочку влагалища может быть усилен использованием лубрикантов. 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 г.). 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 четкое 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 улучшения 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 не доступны 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 эстроген-дефицитных 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 абортов, материнская заболеваемость и смертность. Необходимость в контрацепции может повышаться при появлении у женщин 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 некурящим женщинам без сердечно-сосудистых и тромботических факторов риска. До появления

контрацептивов с эстрадиолом рекомендовались микронизированные КОК с этинилэстрадиолом и прогестагенами. С учетом особой возрастной группы, следует отдавать предпочтение новым контрацептивам с эстрадиолом (E_2) или с эстрадиола валератом (E_2V).

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

Второй КОК Номегэстрол+Эстрадиол содержит 17β -эстрадиол (1,5 мг), номегестрола ацетат в дозе 2,5 мг– высокоселективный прогестаген – производное прогестерона, обладает длительным периодом выведения (46 часов), что обеспечивает высокую контрацептивную надежность. Режим приема – 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 тяжелой формы предменструального синдрома;
- профилактика рака эндометрия и рака яичников;
- профилактика колоректального рака;
- лечение акне.

Помимо высокой контрацептивной надежности 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.

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.

Полную потерю фертильности у женщин нельзя надежно 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), 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
остеопения	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 первой линией 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 целесообразен.

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 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 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 учетом противопоказаний. Бисфосфонаты могут предотвратить метастазирование в кости при раке молочной железы.

Существуют пероральные формы бисфосфонатов для однократного еженедельного (50 мг) или ежемесячного (150 мг) приема 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.

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 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 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 ее причин.

Существуют гендерные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гестационный диабет, преэклампсия, невынашивание беременности, синдром поликистозных яичников в анамнезе, диабет 2 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 *тяжелых вазомоторных симптомов*, *одновременно оказывает и множественный 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 заболеваний*, поэтому раннее назначение МГТ является и своеобразной профилактикой этих расстройств, особенно, ишемической болезни сердца.

Ре-анализ 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 приема МГТ и подобный эффект сохранялся в течение 6 лет после отмены МГТ. Это указывает на роль «окна терапевтических возможностей».

Результаты DOPS наряду с вышеприведенными данными KEEPS и ELITE 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 четкими, 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%. Мета-анализ показал, что риск рака молочной железы при сахарном диабете увеличивается на 23%.

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

При диабете менопауза наступает на 2,5 года раньше.

Исследование WHI показало, что у принимавших комбинированную МГТ женщин, достоверно ниже (на 21%) частота сахарного диабета 2 типа (ОР 0,79, 95% ДИ 0,67-0,93), а прием монотерапии эстрогенами снижает частоту этого нарушения на 12% (ОР 0,88, 95% 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 назначения МГТ с целью профилактики сахарного диабета 2 типа.

В настоящее время сахарный диабет 2 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 парентеральный путь 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 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 женщин, начавших прием 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-ВР-тест с интервалом 5 лет, если не выявлен ВПЧ (Уровень 1).

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

Женщины 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. проведенные WHI, показали отсутствие 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 вульвы. Нет данных о влиянии МГТ на рецидив этого заболевания.

Колоректальный рак

WHI исследование показало значительное снижение риска данного рака на фоне приема комбинированной МГТ (ОР 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 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, 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 легочной артерии или тромбоз глубоких вен), инсульта и инфаркта 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 (КЭЭ в дозе 0,625 мг) в течение почти 7 лет (n=10739) отмечено снижение риска РМЖ на 23% (ОР 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 приема 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 женщин/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 еще раз подчеркивает важность продолжительности терапии.

Итак, возможное повышение риска РМЖ при применении комбинированной МГТ не велико и составляет менее 0,1% в год, а частота – менее 1 случая на 1000 женщин в течение года приема. 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=80377, 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 отчетливая 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 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 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 тяжелых 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.

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, 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 тромбоэмболии 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 женщин 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.

Артериальная гипертензия и ИМТ > 30 значительно 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 тяжелых 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 путем 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 приема. Однако риск рака молочной железы, обусловленный МГТ, невелик и исчезает после прекращения терапии.

Отдельные прогестагены не одинаковы в отношении потенциальных неблагоприятных метаболических эффектов, влияния на когнитивную функцию или связанного с приемом 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, тяжелыми мигренями и уровнем САД > 170 мм рт.ст.

С точки зрения длительного 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 учетом 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.

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 кокрейновского систематического обзора 16 исследований, включавших 2027 женщин в пери- и постменопаузе, посвященного 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 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, 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 учет фазы климактерия – менопаузальный переход или постменопауза.
- Учитывать наличие или отсутствие матки, яичников. При отсутствии матки оценивать объем оперативного вмешательства: тотальная / субтотальная гистерэктомия, тотальная / субтотальная овариэктомия; показания к операции.
- При отсутствии противопоказаний назначается дифференцированная МГТ – пероральная или парентеральная с учетом 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, РАР-тест, липидограмма, и другие исследования с учетом 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 учетом 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. Ospemifene, 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.

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 слоев кожи.

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	- медроксипрогестрона 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

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., Panay N. (Writing Group) Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy // J. Climacteric 2010; 13: 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; 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.

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; 15: 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; 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., Schaefer 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: 490–8.

De Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J. 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: 191-6.

Archer D.F., Schmelter Th., Schaefer 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 // *Obstet. Gynecol.* 2014; 123: 202-216.

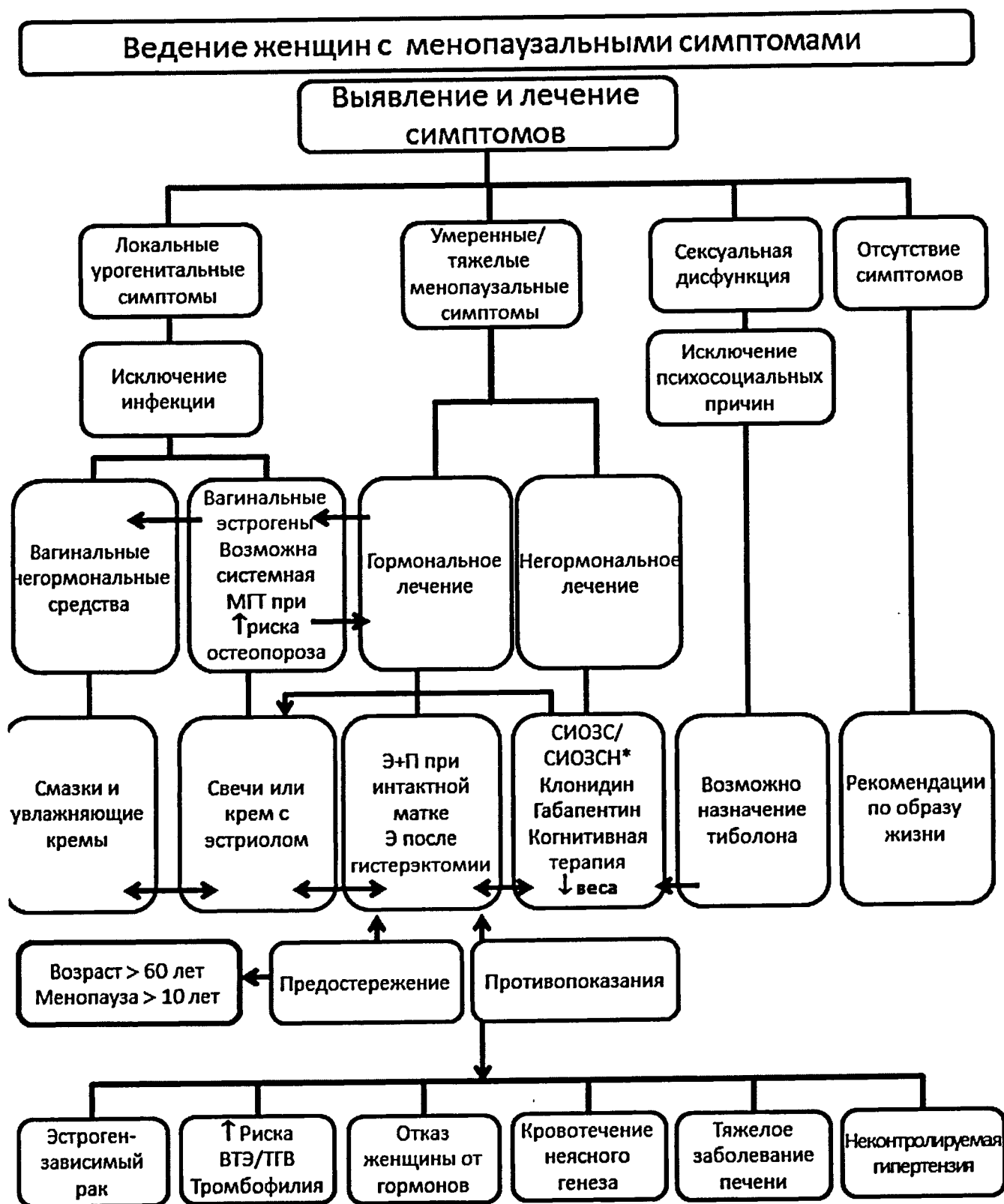
Wierman M.E., Arit W., Basson R. et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 95: 3489-3510.

Shifren J.L., Gass M.L.S. and Working Group. Recommendations for clinical care of midlife women (The North American Menopause Society) // *J. Menopause.* 2014; 21 (10): 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; 21 (10): 1063-1068.

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	
					Перименопауза					
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 ФСГ 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 вероятно	Вазомоторные симптомы весьма вероятно		Симптомы атрофии мочевого тракта усугубление	

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



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

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

ТИПЫ И ДОЗЫ РАЗЛИЧНЫХ ЭСТРОГЕНОВ В СОСТАВЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МГТ

Тип эстрогена	Д о з ы			
	Высокая	Стандартная	Низкая	Ультра- низкая
Микронизированный 17 β -эстрадиол (мг)	4,0	2,0	1,0	0,5, 0,25
Эстрадиола валерат (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 Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini	капсулы вагинальные
5	эстриол 0,03 мг, ацидофильные лактобактерии	таблетки вагинальные

КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

	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 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?

СОДЕРЖАНИЕ

Периоды климактерия	7
Симптомы в пери- и постменопаузе	8
Оценка состояния здоровья женщин среднего возраста	9
Принципы назначения МГТ	11
Индивидуализация МГТ	20
Положительные эффекты МГТ	24
Контрацепция в перименопаузе	27
Эффективность длительной МГТ	33
Потенциальные неблагоприятные эффекты МГТ	36
Заключение об использовании МГТ	37
Стиль жизни и альтернативная терапия	38
Динамическое наблюдение за женщинами, принимающими МГТ...	39
Новые методы лечения климактерических расстройств (перспектива)	40
Список сокращений	41
Литература	41
Приложения	43

СПИСОК

рассылки информационно-методического письма

от 02 ОКТ 2015

2015 г № 15-4/10/2-5804

руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации в 85 субъектов

1	Департамент здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области, 308005, г. Белгород, Соборная площадь, 4
2	Департамент здравоохранения Брянской области, 241019, г. Брянск, пер. Осоавиахима, 3а
3	Департамент здравоохранения администрации Владимирской области, 600025, г. Владимир, Октябрьский пр-т, 14
4	Департамент здравоохранения и социального развития Воронежской области, 394000, г. Воронеж, ул. Ворошилова, 14
5	Департамент здравоохранения Ивановской области, 153000, г. Иваново, ул. Батурина, 8
6	Министерство здравоохранения Калужской области, 248016, г. Калуга, ул. Пролетарская, 111
7	Департамент здравоохранения Костромской области, 156029, г. Кострома, ул. Свердлова, 129
8	Комитет здравоохранения Курской области, 305000, г. Курск, Красная площадь, 6
9	Управление здравоохранения Липецкой области, 398050, г. Липецк, ул. Зегеля, 6
10	Департамент здравоохранения г. Москвы, 127006, г. Москва, Оружейный переулок, д. 43
11	Министерство здравоохранения Московской области, 143407, МО, г. Красногорск, бульвар Строителей, д. 1
12	Управление здравоохранения Департамента социальной политики Орловской области, 302028, г. Орел, ул. Ленина, 23
13	Министерство здравоохранения Рязанской области, 390006, г. Рязань, ул. Свободы, 32
14	Департамент здравоохранения Смоленской области, 214008, г. Смоленск, ул. Ленина, 1
15	Управление здравоохранения Тамбовской области, 392000, г. Тамбов, ул. Советская, 106/5
16	Министерство здравоохранения Тверской области, 170000, г. Тверь, ул. Советская, д. 23.
17	Департамент здравоохранения Тульской области, 300045, г. Тула, ул. Оборонная, 114-Г
18	Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области, 150000, г. Ярославль, ул. Максимова, 17/27
19	Департамент здравоохранения Кировской области, 610019, г. Киров, ул. К. Либкнехта, 69
20	Министерство здравоохранения Нижегородской области, 603082, г. Нижний Новгород, Кремль, корп. 2

21	Министерство здравоохранения Оренбургской области, 460006 г. Оренбург, ул. Терешковой, д.33
22	Министерство здравоохранения и социального развития Пензенской области, 440018, г. Пенза, ул. Пушкина, 163
23	Министерство здравоохранения Пермского края, 614006 г. Пермь, ул. Ленина, 51
24	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, 450002, г. Уфа, ул. Тукаева, 23
25	Министерство здравоохранения Республики Марий Эл, 424004, г. Йошкар-Ола, ул. Советская, 56
26	Министерство здравоохранения Республики Мордовия, 430002, г. Саранск, ул. Советская, 35
27	Министерство здравоохранения Республики Татарстан, 420111, г. Казань, ул. Островского, 11
28	Министерство здравоохранения Самарской области, 443010, г. Самара, ул. Чапаевская, 181
29	Министерство здравоохранения Саратовской области, 410012, г. Саратов, ул. Железнодорожная, 72, корп.2.
30	Министерство здравоохранения Удмуртской республики, 426057, г.Ижевск, ул. Красная, 144
31	Министерство здравоохранения Ульяновской области, 432063, г. Ульяновск, ул. Кузнецова 18а
32	Министерство здравоохранения и социального развития Чувашской Республики, 428000, г.Чебоксары, Президентский бульвар, д. 17
33	Департамент здравоохранения Архангельской области, 163004, г. Архангельск, пр. Троицкий, 49
34	Департамент здравоохранения Вологодской области, 160000, г.Вологда, ул.Предтеченская, 19
35	Министерство здравоохранения Калининградской области, 236007, г.Калининград, ул. Дм. Донского, 1
36	Комитет по здравоохранению Ленинградской области, 191024, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 113
37	Министерство здравоохранения Мурманской области, 183038, г. Мурманск, ул. Профсоюзов, д. 20
38	Управление здравоохранения Ненецкого автономного округа, 166000, Ненецкий автономный округ, г. Нарьян-Мар, ул. Смидовича д. 25
39	Комитет по охране здоровья населения Новгородской области, 173005, Великий Новгород, пл. Победы-Софийская 1
40	Государственный комитет Псковской области по здравоохранению и фармации, 180001, г. Псков, ул. Некрасова, д. 23
41	Министерство здравоохранения и социального развития Республики Карелия, 185350, Республика Карелия, г. Петрозаводск, проспект Ленина, д. 6
42	Министерство здравоохранения Республики Коми, 167000, г. Сыктывкар, ул. Ленина, д. 73
43	Комитет по здравоохранению г. Санкт-Петербурга, 191011, Санкт-Петербург, Центральный район, Садовая Малая ул., д. 1

44	Главное управление здравоохранения Курганской области, 640000, г. Курган, ул. Томина, 49
45	Министерство здравоохранения Правительства Свердловской области, 620014, г. Екатеринбург, ул. Вайнера, 34-6
46	Департамент здравоохранения Тюменской области, 625000, г. Тюмень, ул. Челюскинцев, д. 8
47	Департамент здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа, 628001, Ханты-Мансийский автономный округ, г. Ханты-Мансийск, ул. К.Маркса, 32
48	Министерство здравоохранения Челябинской области, 454000, г. Челябинск, ул. Кирова, 165
49	Департамент здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа, 629007, ЯНАО, г. Салехард, ул. Республики 15
50	Министерство здравоохранения Амурской области, 675023, г. Благовещенск, ул. Ленина, 135
51	Управление здравоохранения Правительства Еврейской автономной области, 679016, г. Биробиджан, пр-т 60-летия СССР, 18
52	Министерство здравоохранения Камчатского края, 683000, г. Петропавловск - Камчатский, ул. Ленинская, 186
53	Департамент здравоохранения Администрации Магаданской области, 685000, г. Магадан, ул. Пролетарская, 14
54	Департамент здравоохранения Приморского края, 690007, Приморский край, г. Владивосток, ул. 1-я Морская, 2
55	Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия), 677011, г. Якутск, пр. Ленина, 30
56	Департамент здравоохранения Администрации Сахалинской области, 693000, г. Южно-Сахалинск, ул. Дзержинского, 15
57	Министерство здравоохранения Хабаровского края, 680000, г. Хабаровск, ул. Фрунзе, 72
58	Главное управление здравоохранения Чукотского автономного округа, 689000, г. Анадырь, ул. Отке, 3
59	Главное управление Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, 656031, г. Барнаул, ул. Папинцев, 126
60	Министерство здравоохранения Забайкальского края, 672007 г. Чита, Богомягкова ул., 23
61	Министерство здравоохранения Иркутской области, 664003, г. Иркутск, ул. К.Маркса, д. 29
62	Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области, 650099 г. Кемерово, пр. Советский, 58
63	Министерство здравоохранения Красноярского края, 660017, г. Красноярск, ул. Красной армии, 3
64	Департамент здравоохранения Новосибирской области, 630011 г. Новосибирск, Красный проспект, 18
65	Министерство здравоохранения Омской области, 644099, Россия, г. Омск-99, ул. Красный Путь 6
66	Министерство здравоохранения Республики Алтай, 649002, г. Горно-Алтайск, Коммунистический пр-т, 54

67	Министерство здравоохранения Республики Бурятия, 670001, г. Улан-Удэ, Дом Правительства, ул. Ленина, 54
68	Министерство здравоохранения Республики Тыва, 667009, Республика Тыва, г. Кызыл, ул. Калинина, 128 "А"
69	Министерство здравоохранения Республики Хакасия, 655017, г. Абакан, ул. Крылова, 72
70	Департамент здравоохранения Томской области, 634041, г. Томск, пр. Кирова, 41
71	Министерство здравоохранения Астраханской области, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева 16 "В"
72	Комитет по здравоохранению Администрации Волгоградской области, 400131, г. Волгоград, ул. Ленина, 15
73	Министерство здравоохранения Карачаево-Черкесской Республики, 369000, Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск, ул. Красноармейская, 54
74	Министерство здравоохранения Краснодарского края, 350075, г. Краснодар, ул. Стасова, 180
75	Министерство здравоохранения Республики Адыгея, 385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Советская, д. 176
76	Министерство здравоохранения Республики Дагестан, 367005, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Абубакарова 10
77	Министерство здравоохранения Республики Ингушетия, 386102, г. Назрань, ул. Кунаева, 36
78	Министерство здравоохранения и социального развития Республики Калмыкия, 358000 Республика Калмыкия, г. Элиста, ул. Балакаева, д. 8
79	Министерство здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания, 362025, г. Владикавказ, ул. Бородинская, 9-а
80	Министерство здравоохранения Ростовской области, 344029, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33
81	Министерство здравоохранения Ставропольского края, 355000, г. Ставрополь, ул. Маршала Жукова, 42/311
82	Министерство здравоохранения Чеченской Республики, 364051, г. Грозный, ул. Маяковского, 88
83	Министерство здравоохранения Кабардино-Балкарской республики, 360028, г. Нальчик, ул. Советская, 100
84	Министерство здравоохранения Республики Крым, 95005, г. Симферополь, пр. Кирова, 13
85	Управление здравоохранения Севастопольской государственной администрации, 99011, г. Севастополь, ул. Гоголя, 4-А

Заместитель директора Департамента

 Е.В. Гусева