



ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО МЕНОПАУЗЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ И ПРЕВЕНТИВНЫХ СТРАТЕГИЙ В СРЕДНЕМ ВОЗРАСТЕ – 2013*

T.J. DE VILLIERS¹
A. PINES²
N. PANAY³
M. GAMBACCIANI⁴
D.F. ARCHER⁵
R.J. BABER⁶
S.R. DAVIS⁷
A.A. GOMPEL⁸
V.W. HENDERSON⁹
R. LANGER¹⁰
R.A. LOBO¹¹
G. PLU-BUREAU¹²
D.W. STURDEE¹³

от имени Международного общества по менопаузе

ВСТУПЛЕНИЕ

Десять лет спустя после публикации первых результатов исследования Инициативы во имя здоровья женщин (WHI) атмосфера вокруг вопроса менопаузальной гормональной терапии (МГТ) становится доказательной и более рациональной. Маятник качнулся в обратную сторону от максимально отрицательного отношения к МГТ – главным образом в результате признания важности возраста, в котором она начата, и надлежащего профиля безопасности у женщин моложе 60 лет. В ноябре 2012 г. Международное общество по менопаузе (IMS) организовало семинар с участием представителей Американского общества репродуктивной медицины, Азиатско-тихоокеанской федерации по менопаузе, Эндокринологического общества, Европейского общества по менопаузе и андропauзе, Международного фонда остеопороза, Североамериканского общества по менопаузе и других заинтересованных медицинских ассоциаций с целью достижения глобального

консенсуса по использованию МГТ и обновлению рекомендаций IMS от 2011 г. Глобальное консенсусное заявление, разработанное в результате данной встречи, было опубликовано недавно, одновременно в журналах *Climacteric* и *Maturitas*, при поддержке вышеупомянутых организаций, помимо IMS.

Обновленные Рекомендации IMS 2013 г. по своей структуре и основным положениям сходны с предыдущей редакцией документа от 2011 г. с внесением дополнительных клинических данных там, где это необходимо. В Рекомендациях был использован термин «менопаузальная гормональная терапия» для обозначения эстрогенной, прогестагенной и комбинированных видов терапии. IMS известно о географических различиях в приоритетах оказания медицинской помощи, в распространенности заболеваний и в специфическом для страны отношении общественности, медицинского сообщества и органов здравоохранения к ведению менопаузы, а также разностью в наличии и лицензирова-

* Статья опубликована в журнале *Climacteric*, – 2013: – 16: – 316–337

¹ MediClinic Panorama and Department of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa;

² Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel;

³ Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, and Chelsea and Westminster Hospital, London, UK;

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Pisa University Hospital, Pisa, Italy;

⁵ Jones Institute, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA;

⁶ Sydney Medical School, The University of Sydney, NSW, Australia;

⁷ Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia;

⁸ UF de Gynécologie, Université Paris Descartes, AP-HP, Hôtel-Dieu, Paris, France;

⁹ Departments of Health Research & Policy (Epidemiology) and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA;

¹⁰ Associate Dean for Клинический and Translational Research and Professor of Family Medicine-Las Vegas, University of Nevada School of Medicine, Las Vegas, NV, USA;

¹¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA;

¹² Unité de Gynécologie Médicale, Hôtel Dieu, Paris, France;

¹³ Heart of England NHS Foundation Trust, Solihull Hospital, Birmingham, UK

нии препаратов, которые могут повлиять на МГТ. Данные Рекомендации и последующие ключевые сообщения представляют обзор, который служит общей платформой по вопросам, связанным с различными аспектами гормональной терапии, которая может быть легко адаптирована и модифицирована в соответствии с локальной необходимостью.

Основные вопросы Глобального консенсусного (GC) заявления 2013 г. и Консенсуса Азиатско-тихоокеанской федерации изучения проблем менопаузы (APMF C) будут освещены при необходимости.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ

Рассмотрение МГТ должно быть частью общей стратегии, включающей рекомендации в отношении образа жизни, диеты, физических занятий, прекращения курения и употребления безопасных уровней алкоголя для поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе. МГТ должна быть индивидуализирована и подобрана с учетом имеющихся симптомов и потребности в профилактике, а также данных личного и семейного анамнеза, результатов обследования, предпочтений и ожиданий самой женщины.

Польза и риски МГТ отличаются у женщин во время менопаузального переходного периода и у женщин более старшего возраста.

МГТ включает широкий диапазон гормональных препаратов и путей введения с различными пользой и рисками. Следовательно термин «классовый эффект» может вводить в заблуждение, и поэтому является неприемлемым. Однако доказательства, касающиеся различий пользы и риска при применении различных препаратов, ограничены.

Женщины со спонтанной или ятрогенной менопаузой в возрасте до 45 лет, в частности до 40 лет, подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, и могут находиться в группе повышенного риска аффективных расстройств и деменции. МГТ может уменьшить менопаузальные симптомы и сохранить минеральную плотность костей, и рекомендуется, по меньшей мере, до наступления среднего возраста менопаузы.

Женщинам с преждевременной недостаточностью яичников рекомендуется назначение системной МГТ до среднего возраста естественной менопаузы (GC)

Консультирование пациентки должно включать обсуждение пользы и рисков МГТ в ясных и понятных для нее терминах, например с использованием абсолютных чисел, а не процентных изменений от исходных значений, выраженных в показателях относительного риска. Это позволяет женщине и ее врачу принять хорошо информированное решение относительно использования МГТ.

Выбор МГТ – индивидуальное решение, с точки зрения качества жизни и приоритетов здоровья в целом, учитывающее также личные факторы риска, такие как возраст, длительность менопаузы и риск венозной тромбоземболии, инсульта, ишемической болезни сердца и рака (GC)

Целесообразно предоставить письменную информацию о пользе и рисках МГТ.

Не следует рекомендовать МГТ без четких показаний для ее использования, т. е. выраженных менопаузальных признаков или симптомов эстрогенной недостаточности.

Женщины, принимающие МГТ, должны по меньшей мере раз в год обращаться за консультацией, включающей объективный осмотр, обновление медицинского и семейного анамнеза, релевантные лабораторные исследования и визуализацию, обсуждение образа жизни и стратегии по предупреждению или уменьшению проявлений хронического заболевания. Нет показаний к более частому выполнению маммографии или отбора цервикальных мазков.

Нет никаких причин для произвольного ограничения продолжительности МГТ. Данные, полученные в ходе испытания WHI и других исследований, в основном свидетельствуют в поддержку безопасного использования МГТ, по крайней мере, в течение 5 лет у здоровых женщин, начавших ее до 60 лет. Длительное использование терапии свыше этого 5-летнего окна приемлемо и должно основываться на индивидуальном профиле пользы и риска конкретной женщины.

Решение вопроса о дальнейшем продолжении терапии или отказе от нее должно быть отдано на усмотрение хорошо информированной пациентки и ее врача и зависеть от целей терапии и объективной оценки текущего баланса индивидуальной пользы и риска.

Более низкие дозы МГТ, чем применявшиеся ранее, могут достаточно эффективно снижать менопаузальные симптомы и поддерживать качество жизни многих женщин. Однако долгосрочных данных, касающихся применения более низких доз препаратов в отношении рисков возникновения переломов, рака и сердечно-сосудистых осложнений, все еще недостаточно.

Доза и длительность МГТ должны соответствовать целям терапии, таким как уменьшение симптомов, и подбираться индивидуально (GC)

В большинстве случаев к системной терапии эстрогенами следует добавить прогестаген для всех женщин, у которых есть матка, с целью предотвращения гиперплазии эндометрия и рака.

Эстрогены в качестве системной монотерапии могут применяться только у женщин после гистерэктомии, в ином случае требуется добавление микронизированного прогестерона/прогестагена для защиты эндометрия (GC)

Микронизированный прогестерон и некоторые прогестагены характеризуются специфическими благоприятными эффектами, которые могут дополнительно способствовать их использованию и, помимо ожидаемого воздействия на эндометрий, оказывать, например, подтвержденный гипотензивный эффект (характерно для дроспиренона).

Прогестагены не одинаковы в отношении потенциальных неблагоприятных метаболических эффектов, ког-

МЕНЕДЖМЕНТ КЛИМАКТЕРИЯ

нитивных эффектов или связанного с приемом гормональной терапии риска рака молочной железы (РМЖ) в комбинации с системной терапией эстрогенами.

Низкодозированный вагинальный эстрадиол и эстриол, назначаемые для уменьшения симптомов мочеполовой атрофии, попадают в системный кровоток в незначительных количествах и не оказывают стимулирующего влияния на эндометрий, поэтому нет необходимости в параллельном назначении прогестагена.

Прямое поступление прогестагена в эндометрий из влагалища или из внутриматочной системы обеспечивает защиту эндометрия и оказывает меньший системный прогестагенный эффект, чем при других путях его введения.

Андрогенное замещение рекомендовано женщинам с клиническими признаками и симптомами андрогенной недостаточности, такими как сниженное сексуальное желание и возбуждение. Андрогенное замещение часто оказывает значительное благоприятное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, и сексуальную функцию у женщин с билатеральной овариоэктомией, гипопитарной недостаточностью или недостаточностью надпочечников.

ПРЕИМУЩЕСТВА МГТ

Общие преимущества

МГТ остается самой эффективной терапией вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии.

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 (GC)

Другие, связанные с менопаузой, жалобы включают артралгию и мышечные боли, депрессию, нарушение сна и вагинальную атрофию и могут уменьшиться при использовании МГТ. Назначение индивидуально подобранной терапии (включая андрогенные препараты при необходимости) может улучшить как сексуальную функцию, так и качество жизни женщины в целом.

Постменопаузальный остеопороз

МГТ эффективна в предупреждении усиления костного метаболизма и потери костной ткани, ассоциирующейся с менопаузой. МГТ снижает частоту обусловленных остеопорозом переломов, включая позвоночные переломы и переломы шейки бедра даже у женщин без повышенного риска переломов. У постменопаузальных женщин с повышенным риском переломов моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы МГТ может рассматриваться как один из методов терапии первой линии для профилактики и лечения остеопоротических переломов.

МГТ обеспечивает эффективную профилактику переломов, связанных с остеопорозом, у женщин из группы риска в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы (GC)

В настоящее время иницирование МГТ с единственной целью предотвращения переломов в возрасте после 60 лет не рекомендуется вследствие того, что риск долгосрочных осложнений, например РМЖ, перевешивает потенциальную пользу. Поэтому продолжая применение МГТ после 60 лет с единственной целью предотвращения переломов, следует учитывать возможные долгосрочные пользу и риски удельной дозы и способа применения МГТ по сравнению с другими негормональными схемами терапии.

Защитный эффект МГТ в отношении минеральной плотности костной ткани снижается после прекращения лечения с непредсказуемой скоростью, хотя некоторая степень защищенности от переломов может сохраняться после прекращения МГТ. Если пациентка все еще считается подвергающейся риску переломов после прекращения МГТ, следует предложить дополнительную терапию с применением проверенного препарата, предотвращающего переломы.

Доказательства защитного действия МГТ против переломов ограничены стандартным дозированием конъюгированного конского эстрогена (ККЭ) и медроксипрогестерона ацетата, принимаемых перорально.

Доказательства защитного действия против потери минеральной плотности костной ткани доступны в отношении более низких и стандартных доз при их пероральном (ККЭ и 17β-эстрадиол) и трансдермальном (17β-эстрадиол) применении. Тиболон (синтетический препарат, метаболитизированный до молекул, имеющий сродство с эстрогеновыми, прогестероновыми и андрогенными рецепторами) доказал свою эффективность против позвоночных и непозвоночных переломов.

Селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ) ралоксифен и базедоксифен снижают риск позвоночных переломов у постменопаузальных женщин. Помимо этого, базедоксифен предупреждает переломы шейки бедра у женщин с повышенным риском. Было показано, что комбинация базедоксифена с ККЭ купирует вазомоторные симптомы, снижает костный метаболизм и потерю костной ткани. Ралоксифен также показан для снижения риска инвазивного РМЖ у постменопаузальных женщин с остеопорозом, но он связан с повышением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), сходным с таковым при применении МГТ.

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной заболеваемости и смертности постменопаузальных женщин. Основные меры профилактики включают прекращение курения, снижение веса, контроль артериального давления, регулярные аэробные упражнения, а также контроль сахарного диабета и уровня липидов. МГТ обладает потенциалом для улучшения профиля сердечно-сосудистого риска благодаря благоприятному влиянию на сосудистую функцию, уровень холестерина и метаболизм глюкозы.

Существуют доказательства того, что эстрогенная терапия может оказывать кардиопротективный эффект при назначении в сроки, близкие к менопаузе (согласно концепции «окна терапевтических возможностей»).

МГТ также снижает риск развития сахарного диабета и, благодаря улучшению действия инсулина у женщин

с инсулинорезистентностью, имеет положительный эффект на другие, связанные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как профиль липидов и метаболический синдром.

В исследовании WHI у более молодых женщин в возрасте 50–59 лет или в течение 10 лет с момента наступления менопаузы отмечена тенденция к благоприятному влиянию гормональной терапии на ишемическую болезнь сердца (ИБС). В испытании эстрогенов статистически значимо снижался показатель суммарного коронарного риска; к концу 10-летнего контрольного исследования отмечалось значительное снижение числа коронарных явлений, инфаркта миокарда и общей смертности. В испытании эстрогена и прогестагена также отмечено снижение риска, хотя и статистически незначимое.

Мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), включая данные WHI, показал значительное снижение случаев ИБС, а также смертности женщин моложе 60 лет. 10-летнее контрольное исследование с включением более молодых женщин, получавших терапию только ККЭ в WHI, подтвердило уже имеющиеся данные о снижении случаев ИБС и смертности в этой популяции пациенток.

Недавнее открытое РКИ Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) исследовало более молодых женщин при наступлении постменопаузы, получавших стандартные дозы эстрадиола и норэтистерона в течение 10 лет и наблюдавшихся в течение 16 лет. Было выявлено значимое снижение смертности и случаев госпитализации по поводу инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности.

Два РКИ оценивали эффекты МГТ путем измерения промежуточных конечных точек – толщины комплекса интима-медиа и коронарного кальция. Одно из этих исследований – Kronos Early Эстроген Prevention Study (KEEPS) – недавно было закончено и не выявило значимых различий между эффектами ККЭ в дозе 0,45 мг, трансдермального эстрадиола в дозе 0,05 мг и плацебо. У этих молодых здоровых женщин исходно отсутствовали какие-либо проявления ИБС и, возможно, промежуток времени более чем 4 года мог быть недостаточным, чтобы обнаружить различия между изучаемыми группами. Данные исследования Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE), в котором изучались эффекты перорального эстрадиола в дозе 1 мг и плацебо в двух группах женщин (в одной группе длительность постменопаузы составила < 6 лет, а во второй группе – > 10 лет), будут проанализированы в 2014 г.

С учетом этой информации можно сделать вывод, что начало монотерапии эстрогенами у женщин моложе 60 лет в ранней постменопаузе без признаков сердечно-сосудистого заболевания, по-видимому, снижает заболеваемость и смертность от ИБС. Данные, полученные при использовании комбинированной эстроген-прогестагенной терапии, являются менее четкими, но, вероятно, в младшей возрастной группе женщин имеет место кардиопротективный эффект. Решение о продолжении МГТ у женщин старше 60 лет должно основываться на данных анализа пользы/риска терапии, однако имеется немного данных долгосрочных РКИ, касающихся использования МГТ в этом контексте.

Данные РКИ и наблюдательных исследований представляют убедительные доказательства того, что терапия эстрогенами в стандартной дозе снижает частоту ИБС и общей смертности у женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы (GC)
 Данные в отношении эстроген-прогестагенной терапии в этой популяции, хотя и являются менее четкими, демонстрируют сходную тенденцию (GC)
МГТ не повышает риск коронарных явлений у здоровых женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы (GC)

Начало МГТ у женщин старшего возраста или женщин с длительностью постменопаузы более 10 лет может ассоциироваться с повышением риска коронарных явлений в основном в первые 2 года применения. Некоторые данные позволяют допустить, что сопутствующее использование статинов может смягчить риск коронарных явлений после инициирования МГТ у женщин старше 60 лет. Поэтому не рекомендуется начинать МГТ у женщин старше 60 лет исключительно с целью первичной профилактики ИБС. Последствия для женщин, начавших МГТ ближе к возрасту 60 лет, неясны.

Другие преимущества МГТ

Системная МГТ, и особенно терапия локальными эстрогенами, может купировать изменения в мочеполовом тракте, вызванные недостаточностью эстрогенов, и поддерживать вагинальное здоровье.

Местная терапия эстрогенами в низкой дозе предпочтительна для женщин, которые предъявляют жалобы только на сухость влагалища или связанный с этим дискомфорт при половом акте (GC)

Кроме облегчения вагинальных симптомов, низкодозированные вагинальные эстрогены продемонстрировали смягчение проявления сенсорной ургентности и уменьшение частоты инфекций мочевыводящих путей.

МГТ также оказывает благоприятное воздействие на соединительную ткань, кожу, суставы и межпозвоночные диски. Было показано, что использование комбинированной эстроген-прогестагенной терапии и тиболона связано со снижением риска рака толстого кишечника. Начатая в сроки, близкие к менопаузе, или у более молодых постменопаузальных женщин МГТ связана со снижением риска болезни Альцгеймера.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СЕРЬЕЗНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МГТ

Исследования рисков МГТ были сосредоточены, главным образом, на таких заболеваниях, как РМЖ и рак эндометрия, явления ВТЭ (эмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен), инсульт и инфаркт миокарда.

Рак молочной железы

Заболеваемость РМЖ отличается в разных странах. Следовательно, доступные в настоящее время данные невозможно применить ко всем странам.

МЕНЕДЖМЕНТ КЛИМАКТЕРИЯ

Степень взаимосвязи между РМЖ и использованием МГТ у женщин в постменопаузе остается дискуссионным вопросом. **Возможное повышение риска РМЖ, ассоциированное с МГТ, является небольшим (менее 0,1% в год, что соответствует частоте < 1,0 случая на 1 000 женщин в течение одного года применения) и более низким, чем повышенный риск, ассоциирующийся с такими распространенными факторами образа жизни, как малая физическая активность, ожирение и потребление алкоголя.**

Данные РКИ WHI продемонстрировали отсутствие повышения риска у женщин, впервые начавших МГТ, в течение 5–7 лет с момента начала терапии. Исследование WHI также продемонстрировало, что применение терапии эстрогенами (ККЭ) в течение 7,1 лет снижает риск РМЖ и смертность у женщин после гистерэктомии. Однако большинство испытуемых в исследовании WHI имели избыточный вес или страдали ожирением, что, возможно, повлияло на исходный показатель риска РМЖ. Поэтому полученные данные не могут с высокой степенью достоверности быть экстраполированы на более молодых и менее тучных женщин.

В нескольких наблюдательных исследованиях было показано, что длительное назначение монотерапии эстрогенами может быть связано с небольшим увеличением относительного риска РМЖ у худых женщин младшего возраста, но более низким, чем при использовании комбинированной терапии. Например, в проведенном в Великобритании крупном наблюдательном исследовании миллиона женщин (Million Women Study, MWS) был поставлен вопрос о долгосрочной безопасности МГТ в отношении риска РМЖ. Недавно был проведен критический анализ результатов MWS с применением критериев причинной связи, таких как возможная систематическая ошибка оценки и биологическое правдоподобие, выявивший несколько дефектов дизайна этого исследования, которые потенциально могли способствовать искажению полученных результатов.

Крупное европейское наблюдательное исследование показало, что микронизированный прогестерон или дидрогестерон, используемые в комбинации с пероральным или чрескожным эстрадиолом, могут быть связаны с более благоприятным профилем риска в отношении РМЖ, чем синтетические прогестагены. Выполненное в Финляндии исследование также не выявило увеличения риска при использовании дидрогестерона, по крайней мере в течение 5 лет его применения, по сравнению с другими синтетическими прогестагенами, которые ассоциировались с небольшим повышением риска.

Кроме того, по-видимому, отсутствуют различия в отношении риска РМЖ при пероральном или трансдермальном путях введения эстрогенов. Однако пока недостаточно данных мощных клинических исследований, чтобы четко оценить возможные различия в заболеваемости на РМЖ при применении различных типов, доз и путей введения эстрогенов, микронизированного прогестерона, прогестагенов и андрогенов.

Исходная маммографическая плотность является независимым фактором риска развития РМЖ.

Некоторые препараты МГТ повышают маммографическую плотность преимущественно у женщин с высокой исходной плотностью молочных желез.

Неизвестно, коррелирует ли МГТ-индуцированное повышение маммографической плотности с повышением риска РМЖ.

Повышение маммографической плотности, связанное с комбинированной эстроген-прогестагенной терапией, может затруднить диагностическую интерпретацию маммограмм.

Возможно, некоторое повышение риска РМЖ, наблюдаемое при использовании МГТ, может быть частично снижено с помощью отбора женщин с более низким индивидуальным исходным риском (например с отсутствием исходного или препарат-индуцированного повышения плотности молочных желез) и информирования женщины о некоторых профилактических мерах по изменению образа жизни (снижению веса, потребления алкоголя и повышению физической активности).

Однако следует сделать оговорку, что МГТ не повышает риск РМЖ у женщин с лишним весом или тучных женщин, в то время как у женщин без лишнего веса такое повышение наблюдается.

Тиболон, по-видимому, не может быть ассоциирован с нежелательным влиянием на маммографическую плотность. Тиболон может обладать более низким риском РМЖ, чем эстроген-прогестагенная терапия, но повышает частоту рецидивов у женщин, выживших после РМЖ.

Риск РМЖ у женщин старше 50 лет, ассоциированный с МГТ, является сложным вопросом (GC)

Повышенный риск РМЖ ассоциируется, прежде всего, с добавлением прогестагена к терапии эстрогенами и связан с продолжительностью терапии (GC)

Риск РМЖ, связанный с МГТ, незначительный и снижается после окончания лечения (GC)

Недостаточно данных по безопасности МГТ в поддержку ее применения (терапии эстрогенами или эстроген-прогестагенной терапией) у женщин, выживших после РМЖ (GC)

Рак эндометрия

Монотерапия эстрогенами вызывает дозозависимую стимуляцию эндометрия. Для нейтрализации данного эффекта женщины с маткой должны получать прогестагены. Применяющиеся в течение продолжительного периода схемы комбинированной эстроген-прогестагенной терапии ассоциируются с более низкой частотой развития гиперплазии и рака эндометрия по сравнению с обычной популяцией женщин. Система прямой внутриматочной доставки может иметь свои преимущества. Схемы лечения, содержащие низко-/ультранизкодозированный эстроген и прогестаген, вызывают меньшую стимуляцию эндометрия и меньшее кровотечение. Схемы лечения в течение длительного цикла и продолжительное использование ежемесячных последовательных схем не обеспечивают оптимальную защиту эндометрия.

СЭРМ, за исключением тамоксифена, не стимулируют эндометрий и не повышают частоту эндометриальной гиперплазии или кровотечений в сравнении с женщинами, не применяющими гормональную терапию.



Тромбоэмболия и цереброваскулярные явления

Связанный с использованием МГТ риск серьезных явлений ВТЭ повышается с возрастом (хотя и редок у женщин с низким риском в возрасте до 60 лет), а также положительно коррелирует с ожирением, курением и тромбофилией.

Трансдермальный эстроген может предотвратить некоторое повышение риска, ассоциированного с пероральной МГТ, по причине отсутствия его первичного метаболизма в печени. В связи с этим, у женщин более высокого риска следует рассматривать возможность назначения трансдермальной терапии.

Влияние на риск тромбоэмболических явлений может также зависеть от типа и продолжительности воздействия прогестагена. Медроксипрогестерона ацетат может ассоциироваться с более высоким риском при его пероральном использовании, также как при непрерывной комбинированной схеме по сравнению с последовательной схемой. У более молодых женщин абсолютный риск ВТЭ низок. В WHI в группе женщин в возрасте 50–59 лет добавочный риск составил 11 дополнительных случаев на 10 000 женщино-лет при эстроген-прогестагенной терапии и 4 дополнительных случая при монотерапии эстрогеном; в то же время эти два показателя значительно ниже, чем риск ВТЭ на фоне нормальной беременности.

РКИ не продемонстрировали повышение риска ВТЭ для тиболона, но повышенный риск инсульта, по-видимому, отсутствует у женщин в возрасте 60 лет.

Риск инсульта коррелирует с возрастом, но инсульт является редким явлением в возрасте до 60 лет. МГТ дополнительно повышает риск, который становится значимым после 60 лет. Риск у более молодых женщин имеет пограничную значимость; повышение риска на 30% находит отражение в очень небольшом показателе абсолютного риска. В исследовании WHI дополнительный риск составил примерно 1–2 случая на 10 000 женщино-лет.

Результаты, полученные в крупном наблюдательном Исследовании здоровья медсестер (Nurses' Health Study), показали значимый риск даже у более молодых женщин, но данный риск не был отмечен при применении более низких доз ККЭ (0,3 мг).

В крупном наблюдательном исследовании, проведенном в Великобритании, трансдермальный эстрадиол в дозировке ≤ 50 мкг не повышал риск ишемического инсульта, тогда как при применении более высоких доз трансдермального эстрадиола и пероральных эстрогенов риск увеличивался. Трансдермальные низкодозированные препараты, по-видимому, не связаны с увеличенным

риском инсульта, хотя об абсолютной безопасности трудно судить, когда частота явлений столь низка. Данные по безопасности низко- и ультранизкодозированных схем эстроген-прогестагенных препаратов обнадеживают, так как при их применении отмечается меньшее число неблагоприятных явлений, но необходимо дождаться результатов более крупных проспективных испытаний.

Риск явлений ВТЭ и ишемического инсульта повышается при использовании пероральной МГТ, но абсолютный риск низок у женщин моложе 60 лет (GC)
Результаты наблюдательных исследований указывают на более низкий риск при применении низкодозированной трансдермальной терапии (GC)
Среди азиатских женщин частота случаев ВТЭ вследствие МГТ очень невысока (APMF C)

АЛЬТЕРНАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Эффективность и безопасность дополнительных альтернативных лекарств для смягчения значимых менопаузальных симптомов не были продемонстрированы, в связи с чем возникает необходимость в будущих исследованиях. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (SNRI) и габапентин эффективны в снижении вазомоторных симптомов в краткосрочных исследованиях. Их долговременная безопасность требует дальнейшей оценки.

Не так давно пероральный СЭРМ оспемифен получил от Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) официальное разрешение для лечения диспареунии от умеренной до тяжелой степени тяжести.

Дозировка и эффективность индивидуально подобранных биоидентичных гормональных препаратов не были адекватно оценены в исследованиях, поэтому их чистота и риски неизвестны.

Не рекомендуется использование индивидуально подобранной биоидентичной гормональной терапии (GC)

Измерение уровней гормонов в слюне не подтвердило целесообразности своего применения.

ИССЛЕДОВАНИЯ

Существует острая необходимость в будущих исследованиях, особенно в отношении пользы и рисков более низких доз, схем и путей введения МГТ и в отношении когнитивных эффектов в пожилом возрасте при использовании МГТ в среднем возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МГТ – это нестандартный режим лечения, назначенный стандартной женщине. Польза и риски терапии значительно отличаются в зависимости от конкретных обстоятельств, и проведенные за прошлое десятилетие исследования помогли понять, что риски могут быть минимизированы, а преимущества максимизированы с помощью выбора оптимальной схемы терапии, назначенной в оптимальное время.

Безопасность МГТ в значительной мере зависит от возраста. Здоровые женщины моложе 60 лет не должны быть чрезмерно обеспокоены профилем безопасности МГТ, если имеются показания для ее использования. Новые данные и повторный анализ результатов ранее выполненных исследований зависимости от возраста женщин показали потенциальную пользу для большинства из них при наличии четких показаний и небольшие риски при инициировании и применении в течение нескольких лет в постменопаузе.

WHI и другие исследования четко показывают, что прогестагенный компонент в составе МГТ играет важную роль в увеличении риска РМЖ по сравнению с эстрогеном. Таким образом, целесообразно минимизировать использование прогестагена там, где это возможно. Будущие исследования должны помочь прояснить следующее:

- отличаются ли риски при применении различных прогестагенов;
- различаются ли риски в зависимости от длительности цикла;
- снижаются ли риски на фоне СЭРМ, которые не оказывают неблагоприятного влияния на молочные железы, но ингибируют пролиферативные процессы в эндометрии.

Растет число доказательств, что пероральный эстроген меньше или вообще не повышает риск ВТЭ, поэтому его назначение предпочтительно для женщин с тромбо-

эмболическими факторами риска, если для МГТ имеются показания.

Все больше доказательств, полученных в лабораторных, экспериментальных, наблюдательных исследованиях и в РКИ о существовании вероятного терапевтического окна долгосрочного кардиопротективного и, возможно, долгосрочного нейропротективного воздействий МГТ в случае назначения ее женщинам среднего возраста для лечения вазомоторных симптомов.

Женщины могут применять МГТ в течение столь долгого периода времени, пока получают пользу от лечения в виде купирования симптомов и при этом информированы о рисках используемой схемы терапии с учетом личных обстоятельств. Они могут прервать МГТ через несколько лет, но менопаузальные симптомы у некоторых женщин могут сохраняться в течение многих лет, при этом лечение должно проводиться в самой низкой эффективной дозе.

Маловероятно, что в будущем возможно проведение и финансирование крупных, долгосрочных РКИ, таких как преждевременно остановленное WHI. Поэтому клиницисты должны решать вопрос о проведении или непроведении МГТ, опираясь на доступные данные. Такие данные в обозримом будущем будут поступать при проведении небольших рандомизированных испытаний, таких как DOPS, или исследований с использованием суррогатных конечных точек долгосрочной заболеваемости, таких как KEEPS и ELITE. Данные крупных долгосрочных когортных исследований (например Nurses' Health Study) или систематических обзоров качественной литературы также чрезвычайно полезны.

Чрезмерный консерватизм, порожденный СМИ после публикации первых результатов WHI в 2002 г., поставил многих женщин в крайне невыгодное положение в течение более чем 10 лет. В результате женщины неоправданно страдали от тяжелых менопаузальных симптомов и, вероятно, упустили потенциальные благоприятные возможности «терапевтического окна» для снижения потенциальных рисков сердечно-сосудистых заболеваний, переломов и деменции в будущем. Данные доказательные рекомендации IMS должны способствовать улучшению оказания медицинской помощи всем женщинам среднего возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СООБЩЕНИЯ

ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

- ❖ Регулярная физическая нагрузка снижает сердечно-сосудистую и общую смертность.
- ❖ У физически активных лиц отмечаются лучший метаболический профиль, обмен веществ, мышечная сила, мыслительные процессы и качество жизни. Значительно реже встречаются сердечные события, инсульт, переломы, а также РМЖ и рак толстого кишечника.
- ❖ Польза физической нагрузки значительно перевешивает возможные неблагоприятные последствия: чем больше, тем лучше, но слишком интенсивная нагрузка может нанести вред.
- ❖ Оптимально назначать минимум 150 минут физической нагрузки умеренной интенсивности в неделю. Два дополнительных занятия упражнениями с отягощением в неделю принесут пользу в будущем. Однако, рекомендуя аэробную активность, следует учитывать аэробное соответствие для лиц пожилого возраста.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

- ❖ Ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м²) затрагивает более 20% населения во многих частях света и становится растущей проблемой социальноэкономического сектора, а также среди детей. Данный факт может быть ассоциирован с резистентностью к инсулину, что повышает не только риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета у женщин, но также и риск РМЖ, рака толстого кишечника и эндометрия и ассоциируется с повышенной частотой депрессии и сексуальной дисфункцией.
- ❖ Потери 5–10% веса бывает достаточно для улучшения многих отклонений, связанных с синдромом резистентности к инсулину.
- ❖ Основные компоненты здоровой диеты: несколько приемов в день фруктов и овощей, цельнозерновые волокна, рыба дважды в неделю и снижение общего количества жира (но рекомендуется использование оливкового масла). Потребление соли необходимо ограничить, а дневная норма алкоголя не должна превышать 30 г для мужчин и 20 г для женщин.
- ❖ Курение следует прекратить.
- ❖ Изменение образа жизни включает социализацию и физическую/умственную активность.
- ❖ Подход к пропаганде здорового образа жизни среди населения требует мультидисциплинарности, начиная со школы, заканчивая рабочим местом, с вовлечением пищевой и рекламной индустрии, а также медицинских страховых организаций и органов здравоохранения. Необходима новая парадигма отношений врач–пациент, где первый становится скорее консультантом, а второй должен взять на себя ответственность за собственное здоровье.

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

- ❖ Такие симптомы, как вагинальная сухость, болезненность, диспареуния, частые мочеиспускания, ноктурия и сильная потребность в мочеиспускании чрезвычайно распространены среди постменопаузальных женщин. Распространенность недержания мочи у женщин повышается с возрастом. В целом 25% женщин сообщают о недержании мочи, из ко-

торых 7% считают его значительным; 50% же жалуются на недержание мочи при напряжении, 11% – на императивное недержание и 36% – на смешанное недержание.

- ❖ Существует широкий спектр симптомов и признаков урогенитального старения.
- ❖ Потеря влагалищной смазки и гормональные изменения могут привести к сексуальной дисфункции. Лечение данного состояния улучшает качество жизни не только женщины, но и ее партнера.
- ❖ Урогенитальные симптомы хорошо поддаются терапии эстрогенами. Часто необходимо продолжительное лечение, так как симптомы могут возобновиться после прекращения терапии. Системные риски не были идентифицированы с применением локальных низкоактивных/низкодозированных эстрогенов.
- ❖ Использование системной МГТ, вероятно, не препятствует недержанию мочи; МГТ не следует отдавать предпочтение перед локальными низкодозированными эстрогенами в ведении урогенитальной атрофии или повторных инфекций нижних мочевых путей.
- ❖ После изменения образа жизни и восстановления функции мочевого пузыря, терапией первой линии у постменопаузальных женщин с симптомами гиперактивного мочевого пузыря представляют антимускариновые средства в комбинации с локальными эстрогенами.
- ❖ Всем женщинам, которые жалуются на недержание мочи при напряжении, на первых порах поможет тренировка мышц тазового дна. Дулоксетин может работать синергетически с консервативной терапией. Однако некоторые женщины со временем все же подвергнутся хирургическому вмешательству (наиболее популярными процедурами являются проведение петли ретрлобковым и трансобтураторным доступом).
- ❖ В настоящее время не выявлено влияние эффекта системной терапии эстрогенами у женщин с подлинным недержанием мочи при напряжении.

ОСТЕОПОРОЗ

Общие принципы

Заболевание

- ❖ Остеопороз – системное заболевание скелета со сниженной прочностью костей, что приводит к переломам при падении с высоты собственного роста. Прочность костей определяется комбинацией плотности костной ткани и микроархитектурной целостностью.
- ❖ Постменопаузальный остеопороз может обуславливаться недостижением пиковой плотности костной ткани или ускоренной потерей костной ткани после менопаузы.
- ❖ Хотя состояние скелета является генетически предрасположенным, оно может измениться под воздействием таких факторов образа жизни, как диета, упражнения с весовой нагрузкой и избегание веществ, опасных для костей.
- ❖ Перелому шейки бедра принадлежит большая часть финансового бремени по лечению остеопороза в системе здравоохранения, но другие, связанные с остеопорозом переломы, в частности позвоночные, являются причиной заболеваемости, которая может стать устойчивой.

МЕНЕДЖМЕНТ КЛИМАКТЕРИЯ

Диагноз и оценка

- ❖ Диагностика остеопороза базируется на оценке минеральной плотности костной ткани путем двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), выраженной в виде T-показателя или наличия остеопоротических переломов.
- ❖ Оценка минеральной плотности костной ткани не является инструментом скрининга, экономически эффективным для населения, но может быть применена выборочно, исходя из возраста и других факторов риска, включая семейный анамнез переломов, анамнез аменореи, прием кортикостероидов и т. п.
- ❖ 10-летнюю вероятность перелома у конкретного человека можно оценить с использованием модели, интегрирующей различные факторы риска переломов, такой как модели FRAX, разработанной Всемирной организацией здравоохранения, которая доступна он-лайн на сайте www.sheffield.ac.uk/FRAX/.
- ❖ Перед принятием каких-либо терапевтических решений следует провести соответствующее оценивание старых переломов и второстепенных причин остеопороза.

Лечение

- ❖ Целью ведения пациента с остеопорозом является профилактика переломов. Выбор терапии должен базироваться на балансе эффективности, риска и стоимости.
- ❖ Порог вмешательства для назначения терапии может базироваться на 10-летней вероятности переломов и будет зависеть от страны.
- ❖ В качестве альтернативы лечение может быть предоставлено всем пациентам с остеопоротическим переломом или T-показателем $\leq -2,5$ (остеопороз), или T-показателем $< -1,0 > -2,5$ (остеопения) и наличием дополнительных факторов риска, так как большая часть переломов возникает у людей с остеопенией.
- ❖ Контроль терапии при помощи последовательной DXA следует интерпретировать с осторожностью, учитывая контрольный участок, временной период, ожидания, связанные с препаратом, и значение последнего значимого изменения.
- ❖ В настоящее время в рутинной клинической практике контроль лечения при помощи биохимических маркеров обновления костной ткани не рекомендован.
- ❖ Соотношение стоимость/эффективность лечения является более выгодным при применении терапии с целью профилактики переломов при остеопорозе у женщин с повышенным риском переломов. Порог относительного риска переломов является специфическим и зависит от индивидуального состояния здоровья.

Гормональная терапия в период менопаузы

- ❖ МГТ снижает обновление костной ткани и частоту всех переломов, связанных с остеопорозом, в том числе позвоночных и переломов шейки бедра.
- ❖ МГТ считается одним из способов терапии первой линии для профилактики и лечения переломов, связанных с остеопорозом у женщин до 60 лет.
- ❖ Инициирование МГТ с единственной целью предотвращения переломов в возрасте после 60 лет не рекомендуется.
- ❖ Защитное действие МГТ на минеральную плотность костной ткани снижается после прекращения лечения с непредсказуемой скоростью.

- ❖ Данные о защитном действии против потери плотности костной ткани доступны для более низких доз при пероральном (ККЭ и 17 β -эстрадиол) и трансдермальном (17 β -эстрадиол) применении МГТ.

Другие виды терапии

Тиболон

- ❖ Тиболон в стандартной дозе (2,5 мг/день) доказал свою эффективность против постменопаузального остеопороза.
- ❖ Низкодозированный тиболон (1,25 мг/день) эффективен в снижении частоты позвоночных и непозвоночных переломов.

Кальций и витамин D

- ❖ Рекомендуемое потребление с пищей (DRI) элементарного кальция для постменопаузальных женщин составляет 1 000–1 500 мг.
- ❖ Добавление кальция следует довести до определенного уровня с целью преодоления дефицита между потреблением с пищей и DRI, особенно для пациентов, получающих лечение по поводу высокого риска переломов. Рутинное потребление кальция с пищей не может быть оправдано с учетом эффективности и финансовых показателей лечения.
- ❖ Добавки, содержащие кальций, в количестве, превышающем рекомендуемое потребление с пищей (общее потребление), могут ассоциироваться с увеличением сердечно-сосудистого риска.
- ❖ В постменопаузальный период DRI витамина D составляет 800–1 000 МЕ.
- ❖ Так как основным источником витамина D является воздействие солнечных лучей, необходимость в добавках может различаться. Определенным пациентам может помочь измерение уровня в крови 25-гидроксивитамина D.
- ❖ Добавки витамина D доказали способность снижать риск переломов и падений у пациентов пожилого возраста.

Бисфосфонаты

- ❖ Бисфосфонаты являются сильнодействующими ингибиторами резорбции костной ткани и снижают частоту обновления костной ткани с доказанной эффективностью в предотвращении позвоночных переломов и переломов шейки бедра.
- ❖ После 3–5 лет использования бисфосфонатов у пациентов с хорошим ответом минеральной плотности костной ткани на лечение и без старых переломов целесообразны лекарственные каникулы.
- ❖ Бисфосфонаты оказывают благоприятное действие при некоторых видах рака и препятствуют метастазированию РМЖ в костную ткань.
- ❖ Связанный с бисфосфонатами остеонекроз челюсти является редким осложнением при применении рекомендуемых доз для профилактики переломов.
- ❖ Предполагается связь между атипичными переломами тела бедренной кости и чрезмерной супрессией обновления костной ткани у пациентов, принимающих бисфосфонаты более 3–5 лет.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

- ❖ СЭРМ ралоксифен и базедоксифен снижают риск позвоночных переломов у постменопаузальных женщин с или без старых позвоночных переломов.

- ☛ Бazedоксифен предотвращает переломы шейки бедра у пациентов группы риска.
- ☛ Бazedоксифен и ККЭ подтвердили способность снижать скорость обновления костной ткани и предотвращать потерю костной ткани, а также купировать вазомоторные симптомы.

Паратиреоидный гормон

- ☛ Паратиреоидный гормон значительно снижает риск позвоночных и непозвоночных переломов путем стимуляции костеобразования. Отсутствуют признаки того, что комбинация паратиреоидного гормона с ингибитором резорбции костной ткани имеет дополнительные преимущества перед монотерапией любым из двух препаратов. Предшествующее лечение бисфосфонатом снижает эффект последующего лечения паратиреоидным гормоном.
- ☛ Паратиреоидный гормон вводят в виде ежедневной чрескожной инъекции в течение максимум 18 месяцев. Его использование ограничено высокой стоимостью.

Стронция ранелат

- ☛ Дневная пероральная доза стронция ранелата значительно снижает риск позвоночных и непозвоночных переломов у пациентов с остеопорозом и остеопенией независимо от возраста или наличия перелома. Механизм действия стронция ранелата включает в себя стимуляцию костеобразования, а также ингибирование рассасывания костных тканей.

Деносумаб

- ☛ Моноклональное антитело человека, мишенью для которого является лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), в дозе 60 мг чрескожно в течение 6 месяцев значительно снижает риск позвоночных, непозвоночных и переломов шейки бедра. Как и другие биопрепараты, деносумаб может иметь неблагоприятные иммунологические эффекты.

КОЖА, ХРЯЩИ И ДРУГИЕ ВИДЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Кожа, сонная артерия и межпозвоночные диски

- ☛ Эстроген положительно влияет на метаболизм соединительной ткани во всем организме.
- ☛ После наступления менопаузы отмечается потеря соединительной ткани в дерме кожи, которая в некоторых случаях может стать оборотной при применении эстрогенов.
- ☛ Подобные изменения соединительной ткани отмечаются и в стенках артерий.
- ☛ После наступления менопаузы межпозвоночные диски истончаются, а терапия эстрогенами может предупредить этот процесс.

Суставные хрящи и менопауза

- ☛ Выраженное преобладание полиартикулярного остеоартрита и, в частности, выраженное увеличение частоты развития остеоартрита у женщин после менопаузы свидетельствует о важности женских половых гормонов для гомеостаза хрящей.
- ☛ Своевременное иницирование терапии эстрогенами/СЭРМ может эффективно предотвращать потерю костной

и хрящевой ткани, сопутствующую менопаузе, посредством прямых и косвенных механизмов.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Гендер-специфические характеристики атеросклероза у менопаузальных женщин

- ☛ Клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний имеет гендер-специфические особенности.
- ☛ Факторы риска ИБС возрастают во время менопаузы вследствие действия угасания функции яичников на сердечно-сосудистые функции, артериальное давление и различные метаболические параметры (толерантность к глюкозе, липидный профиль).
- ☛ Артериальная гипертензия, высокий уровень триглицеридов и особенно сахарный диабет являются более важными факторами сердечно-сосудистого риска у женщин в сравнении с мужчинами.
- ☛ Стратегия профилактики должна быть направлена на снижение артериального давления, контроль веса и резистентности к инсулину у женщин.
- ☛ Стенокардия у женщин чаще протекает без обструкции коронарных артерий, но в случае развития инфаркта прогноз у женщин значительно хуже, чем у мужчин.

МГТ и ИБС

- ☛ Эстроген оказывает благоприятное действие на различные метаболические факторы риска ИБС.
- ☛ МГТ ассоциируют с меньшим риском впервые развившегося сахарного диабета второго типа.
- ☛ Большая часть доклинических данных и наблюдательные исследования подтверждают потенциальную пользу МГТ в снижении риска развития ИБС. Эстрогены благоприятно влияют на различные метаболические факторы риска ИБС.
- ☛ Прежние данные наблюдений защитного действия МГТ основывались на исследованиях с участием более молодых женщин.
- ☛ Возраст начала терапии, близкий ко времени менопаузы, является критическим фактором в определении того, снижает или повышает МГТ риск ИБС.
- ☛ РКИ с участием женщин с установленной ИБС продемонстрировали отсутствие коронарной пользы МГТ для таких женщин.
- ☛ Некоторые гормональные схемы лечения и прогестоген могут играть важную роль в определении возможного благоприятного воздействия на ИБС для более молодых женщин, как это было установлено для монотерапии эстрогеном; однако сравнительные испытания не проводились.
- ☛ В целом, имеющиеся данные предполагают коронарную пользу монотерапии эстрогеном, а для более молодых женщин в начале менопаузы – в комбинации с эстрогеном и прогестогеном.

МГТ и инсульт

- ☛ Хотя и ИБС, и инсульт являются заболеваниями артерий, влияние постменопаузальных гормонов на эти распространенные заболевания не одинаково.
- ☛ Артериальная гипертензия и повышенный индекс массы тела значительно повышают риск ишемического инсульта.

МЕНЕДЖМЕНТ КЛИМАКТЕРИЯ

- ❖ Пероральная терапия эстрогенами и эстроген-прогестагенная терапия на треть повышают риск ишемического инсульта у относительно здоровых постменопаузальных женщин.
- ❖ Низкодозированный тиболон (1,25 мг) повышает риск инсульта у женщин старше 60 лет.
- ❖ Предполагается, что избыточный абсолютный риск при МГТ будет ниже у женщин моложе 60 лет, поскольку в этой возрастной группе частота случаев инсульта ниже.
- ❖ В исследовании Nurses' Health Study при пероральном применении более низких доз МГТ (ККЭ 0,3 мг) риск инсульта не увеличился.
- ❖ Низкодозированный трансдермальный эстрадиол (меньше 50 мкг) не повышает риск развития инсульта.
- ❖ Доказательства, полученные в основных научных исследованиях, подтверждают нейрональное защитное действие эстрогена в условиях экспериментального инфаркта.
- ❖ Результаты отдельного клинического испытания с надежным дизайном с участием постменопаузальных женщин с наличием в анамнезе ишемического инсульта или преходящего ишемического нарушения мозгового кровообращения демонстрируют, что терапию эстрогенами не следует назначать для вторичной профилактики инсульта.
- ❖ Данные относительно использования прогестагенов против монотерапии эстрогенами являются противоречивыми.

КОАГУЛЯЦИЯ

ВТЭ безопасность

- ❖ ВТЭ – одно из основных нежелательных явлений, отмечаемых при применении пероральной МГТ и СЭРМ.
- ❖ Риск ВТЭ возрастает при повышении дозы эстрогена, возраста и индекса массы тела. При этом риск развития ВТЭ выше в течение первых лет терапии.
- ❖ Согласованные данные наблюдений позволяют предположить, что риск ВТЭ не повышается при применении трансдермальной терапии с использованием 17β-эстрадиола, пока дозы не будут повышены.
- ❖ Некоторые прогестагены, например медроксипрогестерона ацетат, норpregнановые производные и продолжительные комбинированные схемы могут ассоциироваться с увеличением риска ВТЭ у пациенток при пероральной МГТ.
- ❖ У более молодых женщин абсолютный риск ВТЭ невелик.
- ❖ Частота случаев ВТЭ менее велика среди азиатских женщин.
- ❖ Перед использованием МГТ скрининг популяции на наличие тромбофилии не применяют.
- ❖ Выборочный скрининг может быть назначен на основе личного и семейного анамнеза.
- ❖ Женщин, использующих эстрогенсодержащие препараты, следует убедить отказаться от курения.

Заболевания артерий и безопасность МГТ

- ❖ Пероральная МГТ индуцирует как провоспалительный (печеночные биомаркеры), так и противовоспалительный (сосудистые биомаркеры) эффекты. Модификация воспаления в том или другом направлении может принести пользу или вред заболеваниям артерий в зависимости от индивидуального состояния воспаления сосудистой стен-

ки, потенциально связанного с возрастом и временем, прошедшим с момента наступления менопаузы.

- ❖ Провоспалительного эффекта эстрогена можно избежать с помощью применения неперорального 17β-эстрадиола.
- ❖ Доказательства того, что различные прогестагены модулируют воспалительные эффекты в печени и сосудах, ограничены.

ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Основные положения

- ❖ Во время развития и взросления человеческий мозг является мишенью для эстрогенов и других гонадных стероидных гормонов. Эстрогены оказывают влияние на нейронную функцию и неврологические заболевания, непосредственно воздействуя на нейроны и глию, и посредством влияния на оксидативный стресс, воспаление – на мозговую сосудистую и иммунную системы.
- ❖ С наступлением менопаузы прекращение выработки яичниками эстрогенов и прогестерона обладает воздействием на центральную нервную систему в отношении неврологических и психиатрических нарушений. В мозге, тем не менее, некоторые нейроны сохраняют способность синтеза небольшого количества эстрадиола.
- ❖ Многие женщины отмечают когнитивные и эмоциональные изменения в моменты, которые ассоциируются с изменением уровня циркулирующих в крови гонадных стероидов. Однако было сложно продемонстрировать соответствующие когнитивные и аффективные эффекты МГТ.

Когнитивная деятельность и когнитивное старение

- ❖ Результаты наблюдательных исследований не указывают на влияние естественной менопаузы на память и другие когнитивные функции у женщин среднего возраста. Тем не менее, во время менопаузального переходного периода некоторые женщины испытывают временные проблемы, обычно незначительные.
- ❖ Ограниченные данные кратковременных клинических испытаний с участием женщин среднего возраста позволяют предположить, что МГТ не имеет существенного когнитивного эффекта после наступления естественной менопаузы. Данный факт требует уточнения в дальнейших исследованиях.
- ❖ Клинические испытания приводят убедительные доказательства того, что МГТ, начатая в период поздней постменопаузы, не оказывает существенного влияния на когнитивные способности женщин более старшего возраста без когнитивных нарушений.
- ❖ Что касается женщин, менопауза которых обусловлена хирургической операцией, ограниченные данные небольших клинических испытаний позволяют предположить, что терапия эстрогеном может иметь краткосрочную когнитивную пользу при условии ее старта во время овариоэктомии.
- ❖ Долгосрочные когнитивные последствия МГТ, начатой во время менопаузального переходного периода или периода ранней постменопаузы, неизвестны. Существует острая необходимость в дальнейших исследованиях в данной сфере.
- ❖ Для здоровых постменопаузальных женщин существуют доказательства клинических испытаний, что

добавление изофлавонов в дневной дозе, сопоставимой с его употреблением в традиционной азиатской кухне, не имеет суммарного влияния на когнитивную функцию.

Болезнь Альцгеймера

- Ограниченные данные клинического испытания указывают на то, что МГТ не купирует симптомы деменции и не замедляет прогресс заболевания у женщин с деменцией, возникшей в результате болезни Альцгеймера.
- Ограниченные данные клинического испытания указывают на то, что МГТ повышает общий риск деменции при условии начала терапии в период поздней постменопаузы. Для женщин в возрасте 65–79 лет повышенный риск деменции, приписываемый использованию гормонов, составляет около 1,2 случая на 1 000 женщин-лет для терапии эстрогенами и 2,3 случая на 1 000 женщин-лет для эстроген-прогестагенной терапии. В данной возрастной группе риск МГТ может быть выше для женщин с более низкой исходной когнитивной функцией.
- Доказательства наблюдательных исследований свидетельствуют, что МГТ, применяемая для более молодых женщин в период пременопаузы, ассоциируется с меньшим риском болезни Альцгеймера. Результаты нескольких наблюдательных исследований подтверждают концепцию «терапевтического окна», предполагая, что инициирование и применение МГТ в среднем возрасте может быть полезным с учетом риска болезни Альцгеймера, в то время как начало МГТ в пожилом возрасте может принести вред.
- Долгосрочные когнитивные последствия МГТ, инициированной во время менопаузального переходного периода или в период ранней постменопаузы, неизвестны.
- Существует необходимость в дальнейших исследованиях в данной сфере.

Депрессия

- Распространенность депрессивных симптомов одинакова до и после менопаузы. Однако риск депрессии может повыситься во время менопаузального переходного периода и в период ранней постменопаузы.
- Ограниченные данные клинического испытания позволяют предположить отсутствие влияния терапии эстрогенами на депрессию в период поздней постменопаузы.
- Накопленные данные клинических испытаний позволяют предположить, что непродолжительная терапия эстрогенами уменьшает депрессию во время менопаузального переходного периода.
- Крупные исследования должны быть проведены в дальнейшем для оценки потенциальной пользы эстрогенов как в виде монотерапии, так и сопутствующего лечения для менеджмента депрессии во время менопаузального переходного периода.

Неврологические нарушения

- Потенциальные эффекты МГТ на частоту случаев или симптомы болезни Паркинсона неизвестны.
- По данным отдельного небольшого клинического испытания, комбинированная МГТ может повысить частоту эпилептических припадков у постменопаузальных женщин с эпилепсией.

- Прогестероновая терапия перед наступлением менопаузы не оказывает существенного влияния на частоту эпилептических припадков. Неизвестно, можно ли распространять данные результаты на всех постменопаузальных женщин с эпилепсией.
- Частота головной боли после наступления менопаузы меньше, чем до нее. Ограниченные данные наблюдений позволяют предположить, что текущая МГТ положительно ассоциируется с повышенной частотой головных болей. Гормональный статус может повлиять на развитие множественных симптомов склероза. Неизвестно, влияет ли МГТ на множественные симптомы склероза или его прогрессирование.

ОНКОЛОГИЯ

МГТ и РМЖ

- Частота случаев РМЖ различается в зависимости от страны.
- Возможный повышенный риск развития РМЖ, ассоциирующийся с МГТ, невелик.
- Исследование WHI продемонстрировало отсутствие повышенного риска для пациенток, использующих МГТ в первый раз, и пониженный риск диагностирования РМЖ и смертности у женщин, подвергшихся гистерэктомии, использующих монотерапию ККЭ.
- Монотерапия эстрогенами может ассоциироваться с небольшим повышением относительного риска РМЖ у более худых и молодых женщин.
- Микронизированный прогестерон или дидрогестерон в сочетании с эстрадиолом могут ассоциироваться с более благоприятным профилем риска РМЖ по сравнению с синтетическими прогестагенами.
- Необходимо получить больше данных для оценки частоты случаев РМЖ при использовании различных типов, доз, путей введения эстрогена, прогестерона, прогестагенов и андрогенов.
- Исходная маммографическая плотность коррелирует с риском РМЖ, независимо от связи рака с МГТ.
- Повышение маммографической плотности, связанное с комбинированной МГТ, может затруднить интерпретацию маммограмм.

Эндометриальная безопасность, кровотечения, МГТ и эндометрий

- Монотерапия эстрогенами ассоциируется с длительностью и дозозависимым повышением риска гиперплазии и рака эндометрия.
- Данный повышенный риск сохраняется в течение многих лет после прекращения терапии.
- Прогестаген предупреждает эндометриальную пролиферацию эстрогена.
- Для защиты эндометрия необходима адекватная доза и длительность применения прогестагенов.
- Длительное использование последовательных комбинированных схем МГТ, особенно схем длительного цикла, может повысить риск гиперплазии и рака эндометрия.
- Бесперывные комбинированные схемы ассоциируются с более низким риском рака эндометрия по сравнению с популяцией женщин, не получавших лечения.
- В исследовании WHI и Million Women не была показана разница для риска рака эндометрия при применении бесперывных комбинированных схем МГТ.

МЕНЕДЖМЕНТ КЛИМАКТЕРИЯ

- ❖ Новые низкодозированные схемы вызывают меньшую стимуляцию эндометрия и меньшее кровотечение.
- ❖ Внутриматочное введение прогестагена является подходящим путем введения и обеспечивает эффективную супрессию эндометрия, однако применение его в амбулаторных условиях может стать проблемой для постменопаузальных женщин.
- ❖ Данные РКИ относительно эффекта тиболона на эндометрий позволяют предположить подобный эффект беспрерывных комбинированных схем.
- ❖ Тамоксифен оказывает эстрогенное действие на эндометрий, в то время как ралоксифен и другие современные СЭРМ не оказывают очевидного эффекта.
- ❖ Использование МГТ после лечения по поводу рака эндометрия обычно не рекомендуют, хотя данных по этому вопросу недостаточно.
- ❖ Ожирение повышает риск развития эндометриальной патологии.

МГТ и другие виды рака

Рак яичников

- ❖ Предменопаузальное использование комбинированных оральных контрацептивов ассоциируется со сниженным риском развития рака яичников.
- ❖ Исследование WHI – единственное РКИ, которое изучало применение МГТ и риск рака яичников. У женщин, получавших МГТ, не было отмечено значимого повышения риска.
- ❖ Некоторые исследования (типа случай-контроль и популяционные) предполагают значимое повышение риска, при этом влияние длительности или типа терапии варьирует среди исследований. В одном крупномасштабном испытании повышенный риск быстро вернулся к нормальным показателям в течение 2 лет после прекращения терапии, соответствуя скорее эффекту промотера, а не индуктора.
- ❖ Таким образом, длительная монотерапия эстрогенами может ассоциироваться с небольшим риском рака яичников, составляющим 0,7 случая на 1 000 женщин за 5 лет применения, в то время как при использовании комбинации эстроген + прогестаген риск значительно ниже либо вообще отсутствует.

Рак легких

- ❖ Частота случаев рака легких у женщин продолжает расти, в основном вследствие курения, при этом рак легких является самым главным фактором, способствующим смертности от рака у женщин.
- ❖ Крупные наблюдательные исследования сообщают о защитном воздействии гормональной контрацепции и МГТ на риск рака легких.
- ❖ В РКИ WHI при монотерапии эстрогенами не было отмечено повышения риска немелкоклеточного рака легких у пациенток, получавших МГТ, в сравнении с группой плацебо.
- ❖ В РКИ WHI на фоне комбинированной эстроген-прогестагенной терапии была отмечена общая незначимая тенденция к повышению риска немелкоклеточного рака легких.
- ❖ Повышенный риск был значимым только у женщин в возрасте 60–69 лет, при этом абсолютный риск составил

1,8 случая рака легких на 1 000 женщин, применяющих МГТ в течение 5 лет.

- ❖ Риск смерти от рака легких также был выше у пациенток, получающих МГТ, и данное повышение было самым значительным у курильщиц.
- ❖ У женщин в возрасте 50–59 лет повышенный риск рака легких не был отмечен.

Колоректальный рак

- ❖ Большая часть наблюдательных исследований показывает снижение риска колоректального рака среди пациенток, находящихся на пероральной МГТ.
- ❖ Результаты трех мета-анализов подтвердили снижение риска колоректального рака при применении МГТ, при этом благоприятный эффект сохранялся в течение 4 лет после прекращения терапии. Относительный риск (ОР) составил 0,80 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,86) для постоянных пациенток на МГТ и 0,66 (95% ДИ 0,59–0,74) для новых пациенток.
- ❖ Исследование LIFT продемонстрировало связь тиболона со сниженным риском рака толстой кишки у женщин в возрасте 60–79 лет.
- ❖ Результаты испытания WHI не выявили влияния монотерапии эстрогенами на риск колоректального рака.
- ❖ В РКИ WHI при эстроген-прогестагенной терапии риск колоректального рака был снижен (ОР 0,56; 95% ДИ 0,38–0,81). Данный эффект проявился преимущественно для местного процесса, а при распространении рака в процесс вовлекалось большее количество узлов, и рак диагностировался на более поздней стадии у пациенток, получающих МГТ.
- ❖ МГТ не следует использовать с единственной целью предотвращения колоректального рака.
- ❖ Данные относительно влияния непероральной МГТ на риск колоректального рака отсутствуют.

Рак шейки матки

- ❖ Долгосрочные когортные исследования показали отсутствие повышенного риска рака шейки матки при применении МГТ.
- ❖ В РКИ WHI повышенный риск рака шейки матки при применении МГТ не был выявлен.

Рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта

- ❖ Рак ЖКТ и рак пищевода в основном поражает мужчин. Причины этого неизвестны и гормональный механизм не выявлен.
- ❖ Гнездовое исследование типа случай-контроль продемонстрировало снижение частоты рака желудка у пациенток на МГТ (ОР 0,48; 95% ДИ 0,29–0,79) и отсутствие влияния на рак пищевода.
- ❖ Пероральная МГТ известна своей способностью влиять на функцию желчного пузыря; наблюдательные исследования сообщали о повышенной частоте случаев холецистэктомии среди пациенток, получающих МГТ.
- ❖ Единственное сообщение о случае рака желчного пузыря на фоне МГТ поступило из небольшого исследования типа случай-контроль, которое выявило повышенный риск, связанный с МГТ и длительностью ее применения (ОР 3,2; 95% ДИ 1,1–9,3).

СЕКСУАЛЬНОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

Клиническая оценка/диагностика

- ☞ Решающим фактором, влияющим на состояние здоровья, является качество жизни, в частности у людей пожилого возраста, однако сексуальность также остается важным фактором в любом возрасте.
- ☞ Комплексное взаимодействие биологических, психологических и социальных факторов определяет сексуальное здоровье женщин. Оно может негативно повлиять на весь цикл сексуальной реакции, включая значимые изменения желания, возбуждения, оргазма и удовлетворения в период менопаузы и после нее.
- ☞ Как возраст, так и снижение выработки половых гормонов, оказывают пагубное влияние на сексуальные функции, значительно усиливая вагинальную сухость/диспареунию и значительно снижают желание и ответную сексуальную реакцию.
- ☞ Общее и сексуальное здоровье партнера и взаимоотношения сами по себе могут значительно содействовать релевантности сексуальных симптомов у постменопаузальных женщин.
- ☞ Снижение либидо является самой распространенной жалобой, связанной с сексуальной жизнью у женщин, и доля этих жалоб увеличивается с возрастом. Однако эти сексуальные расстройства особенно выражены у менопаузальных женщин, перенесших хирургическое вмешательство. Эти женщины находятся в группе повышенного риска снижения сексуального влечения.
- ☞ Женщины могут не захотеть быть инициаторами беседы об их сексуальных интересах, поведении и активности, однако они обычно ценят, когда врачи задают им вопросы на данную тему.
- ☞ Валидированные инструменты (самостоятельно заполненная анкета/ежедневники и журналы регистрации событий/интервью в полупроизвольной форме) могут быть использованы для диагностики сексуальных симптомов и получения информации о сексуальных составляющих и взаимоотношениях; лабораторное исследование уровня половых стероидов обычно не применяется.
- ☞ Точный сексуальный анамнез и специализированная клиническая оценка могут помочь клиницистам в ведении сексуальных симптомов, вызывающих значительные расстройства.
- ☞ Вагинальную атрофию необходимо диагностировать и надлежащим образом лечить.
- ☞ Виды гормональной и негормональной терапии и/или психосексуальные стратегии следует индивидуализировать и подбирать в соответствии с анамнезом и текущими потребностями женщины.

Терапия андрогенами в период постменопаузы

- ☞ Уровень андрогенов снижается с возрастом перед наступлением менопаузы, поэтому к менопаузе большинство женщин имеют половину того уровня циркуляции в крови тестостерона и преандрогенов, андростендиона и дегидроэпиандростерона (DHEA), который был у них в 20 лет.
- ☞ Последствия снижения уровня андрогенов с возрастом у женщин подлежат анализу.
- ☞ Первичное показание для применения тестостерона – лечение нарушений либидо, возбуждения и оргазма.

- ☞ Несколько крупных плацебо-контролируемых РКИ одновременно показали пользу непрерывного применения тестостерона для сексуального удовлетворения, желания, возбуждения, удовольствия и оргазма у постменопаузальных женщин, перенесших хирургическое вмешательство и находящихся на терапии эстрогеном, у естественных постменопаузальных женщин на эстроген-прогестагенной терапии, постменопаузальных женщин на негормональной терапии и предменопаузальных женщин в конце репродуктивного возраста.
- ☞ Перед обдумыванием андрогенной терапии следует принять меры в отношении таких факторов, как диспареуния, депрессия, побочные эффекты препаратов, вопросы взаимоотношений и других проблем со здоровьем.
- ☞ Андрогенные побочные эффекты являются дозозависимыми. Их можно избежать, используя соответствующие составы и дозы препаратов.
- ☞ Результаты крупных плацебо-контролируемых РКИ не выявили того факта, что трансдермальный тестостерон в соответствующей дозе приводит к неблагоприятным метаболическим эффектам или влиянию на эндометрий.
- ☞ Имеющиеся данные не указывают на повышение риска РМЖ из-за применения трансдермального тестостерона; пока не было опубликовано ни одного крупного исследования с такими результатами.
- ☞ Пероральный DHEA не улучшает сексуальную функцию или метаболическое состояние у постменопаузальных женщин.
- ☞ Пероральный DHEA может улучшить качество жизни, связанное со здоровьем и депрессией у женщин с недостаточностью надпочечников.
- ☞ Роль вагинального введения DHEA с целью улучшения сексуальной функции у постменопаузальных женщин требует подтверждения.
- ☞ Предварительные данные обосновывают необходимость исследования для разъяснения роли тестостерона в предупреждении потери костной и мышечной ткани, поддержке когнитивной деятельности и его сердечно-сосудистых эффектов.

Негормональные подходы к ведению менопаузальных симптомов

Нефармакологические вмешательства и влияние образа жизни

- ☞ Данные высококачественных исследований по нефармакологическим вмешательствам и влиянию образа жизни на вазомоторные симптомы ограничены.
- ☞ Медитация, расслабление, контроль дыхания и когнитивно-бихевиоральная психотерапия являются перспективными в уменьшении приливов, но существует необходимость в достаточно мощных рандомизированных испытаниях.
- ☞ Существует мало доказательств, что изменение рациона или физическая нагрузка купируют приливы, однако они могут улучшить настроение и качество жизни.
- ☞ Регулярные физические упражнения, снижение веса и избегание триггеров приливов (таких как кофеин или прямое тепловое воздействие) могут помочь минимизировать приливы или их воздействие.
- ☞ Рандомизированные испытания акупунктуры не показали ее благоприятного влияния на снижение вазомоторных симптомов.

МЕНЕДЖМЕНТ КЛИМАКТЕРИЯ

Виды дополнительной терапии вазомоторных симптомов

- До настоящего времени высококачественные исследования не подтвердили эффективность дополнительной или безрецептурной терапии в снижении тяжести или частоты приливов или ночных потов.
- Клопогон кистевидный и соевые продукты не показали превосходство в лечении приливов по сравнению с плацебо.

Так называемые «биоидентичные» или «естественные» гормоны

- Данные названия и их реклама не имеют научного обоснования, которое могло бы отделить их от многих существующих форм зарегистрированной МГТ.
- Эстрадиол, эстрон или эстриол, как произведенные фармацевтически, так и в виде «биоидентичного» препарата, синтезированы в основном из ямса и идентичны эстрогенам, вырабатываемым яичниками.
- Другие так называемые «естественные» гормоны, но на самом деле синтезированные человеческие гормоны, которые могут входить в неиспытанные «биоидентичные» концентраты, могут представлять собой прогестерон, тестостерон, DHEA, тироксин, гормон роста и мелатонин.
- Эти гормоны обычно назначают в виде таблеток (леденцов для рассасывания) или трансдермальных кремов, составленных местными фармацевтами по рецепту практикующих врачей, в комбинациях и дозах, которые никогда не были испытаны в опубликованных качественных клинических исследованиях.
- Данные об эффективности и безопасности длительной терапии любым из этих препаратов отсутствуют.
- Рак эндометрия ассоциируется с применением эстрогенсодержащих биоидентичных гормонов. Прогестерон при его использовании в составе биоидентичного препарата может не ингибировать эстроген-индуцированную гиперплазию эндометрия.
- Иногда в качестве способа оценки потребности в гормонах предлагают определение их уровня в слюне и титрование «естественных» гормонов. Но не существует данных, подтверждающих, что анализ слюны на гормоны может достичь этих целей.
- Биоидентичные гормоны широко распространяются посредством интернета и других медиа, часто с недоказанными и неправдоподобными заявлениями, например об отсутствии побочных эффектов, безопасности, эффекта снижения веса и эффекта против старения.
- Во многих странах составленные на месте «биоидентичные» гормоны не подлежат проверке фармацевтическими контролирующими органами, и производители могут избежать тестирования на контроль качества, безопасность и эффективность.
- Эти непроверенные препараты и неточные анализы слюны обычно продвигаются с коммерческой целью и стоят намного дороже, чем проверенные зарегистрированные фармацевтические виды гормональной терапии.
- Все основные научные, клинические и контролирующие органы, занимающиеся здоровьем женщин, не советуют назначение и применение таких гормонов.
- Врачи, выписывающие подобные препараты, рискуют быть втянутыми в медико-судебные разбирательства.

Фармакологические вещества для уменьшения вазомоторных симптомов

- Механизмы, лежащие в основе вазомоторных симптомов, все еще не понятны.
- Было проведено недостаточно прямых сравнительных исследований негормональных веществ.
- В настоящее время единственным препаратом, который продемонстрировал эффективность, эквивалентную эффективности эстрогена, является габапентин. Габапентин (300 мг три раза в день) был эквивалентен низкодозированному эстрогену (0,5 мг ККЭ или 25 мкг эстрадиола) в отношении вазомоторных симптомов.
- Ни одно другое вещество не сравнивали непосредственно с эстрогеном в вопросе снижения вазомоторных симптомов.
- Венлафаксин, десвенлафаксин, флуоксетин, пароксетин и циталопрам подтвердили в РКИ свою способность уменьшать вазомоторные симптомы. Недавнее прямое сравнительное исследование показало, что венлафаксин (37,5 мг в день с возрастанием до 75 мг контролируемого высвобождения) настолько же эффективен, но лучше переносим, чем габапентин (300 мг раз в день с возрастанием до 300 мг три раза в день) у пациенток с РМЖ. Оба препарата снижали частоту и тяжесть приливов (на 66%), но побочные эффекты габапентина были более серьезными.
- У пациенток с РМЖ венлафаксин был настолько же эффективен, как и клонидин в снижении вазомоторных симптомов, однако клонидин переносится лучше. Выявленная эффективность данных препаратов составила до 12 недель.
- В целом, данные негормональные средства уменьшают выраженность приливов на 50–60%. Этот уровень снижения кажется приемлемым для многих женщин, которые хотели бы избежать приема гормонов.
- Пациенткам со слабыми/умеренными приливами разумно начать лечение с клонидина. Для приливов от умеренной до тяжелой степени или если лечение клонидином потерпело неудачу, или препарат недоступен, следует рассмотреть вопрос применения венлафаксина или габапентина. У этих веществ могут быть различные механизмы действия, поэтому если один из них неэффективен или плохо переносится, можно попробовать другие. Если и они оказываются неэффективными, нужно рассмотреть возможность использования пароксетина, которого следует избегать пациенткам, принимающим тамоксифен. Для таких пациенток можно рассмотреть целесообразность применения циталопрама.
- Ключевым вопросом у пациенток с РМЖ, использующих негормональные препараты, является сопутствующее применение тамоксифена. Вещества, которые ингибируют фермент CYP2D6, могут повлиять на метаболизм тамоксифена и снизить его эффективность в профилактике нового РМЖ или его рецидивов. Препараты, которые взаимодействуют с системой цитохрома P₄₅₀, включают пароксетин, флуоксетин и бупроприон, и они не должны быть использованы в комбинации с тамоксифеном для лечения депрессии или вазомоторных симптомов. Если антидепрессанты должны быть использованы с тамоксифеном, безопасными считаются венлафаксин, десвенлафаксин, циталопрам и эциталопрам.
- Внезапное прекращение приема ингибиторов обратного захвата серотонина (SNRI) и норэпинефрина или ингиби-

торов обратного захвата серотонина (SSRI) может вызвать синдром отмены, который следует предотвратить путем постепенного снижения дозы в течение двух недель.

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ

- ☛ Вагинальная атрофия становится клинически выраженной через 4–5 лет после наступления менопаузы, и объективные изменения, так же, как и субъективные жалобы, отмечаются у 26–50% всех постменопаузальных женщин.
- ☛ Постменопаузальные женщины имеют слабое представление о вагинальной атрофии, которая часто считается запретной темой.
- ☛ Очень важно, чтобы специалисты сферы здравоохранения принимали участие в открытом и деликатном обсуждении с постменопаузальными женщинами их урогенитального здоровья с целью убеждения их в том, что симптоматическую атрофию можно выявить на ранней стадии и назначить соответствующее лечение.
- ☛ Лечение следует начать на ранней стадии, прежде чем произойдут необратимые атрофические изменения.
- ☛ Необходима поддерживающая терапия для сохранения положительного эффекта.
- ☛ Все препараты местных форм эстрогена являются эффективными, и выбор метода лечения обычно зависит от предпочтений пациентки.
- ☛ Все доступные в настоящее время местные эстрогены хорошо всасываются, степень их действия зависит от дозы и состава.
- ☛ Дополнительный прием прогестерона не показан при применении соответствующего низкодозированного местного эстрогена, хотя данных долгосрочных исследований (более 1 года) недостаточно.
- ☛ Если применение эстрогена является неэффективным или нежелательным, симптомы сухости можно уменьшить при помощи вагинальных лубрикантов.
- ☛ Данных относительно использования вагинальных эстрогенов у женщин с гинекологическими гормонозависимыми видами рака недостаточно, поэтому их следует применять с осторожностью.
- ☛ Использование местных форм эстрогена у женщин, принимающих ингибиторы тамоксифена или ароматазы, требует консультирования и обсуждения с пациенткой и онкологами.
- ☛ Препараты эстриола и тестостерона могут стать способом лечения для таких пациенток, но есть необходимость в дальнейших исследованиях данного вопроса.

НОВЫЕ ВИДЫ И СХЕМЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Новые утвержденные лекарства

- ☛ Низко- и ультранизкодозированные пероральные и трансдермальные препараты имеют благоприятное влияние на купирование симптомов менопаузы и остеопороз, при этом минимизируя побочные эффекты и риски.
- ☛ Множество новых СЭРМ было утверждено регуляторными органами как таковые, которые показаны для применения при остеопорозе.
- ☛ Оспемифен (пероральный СЭРМ) одобрен FDA для лечения диспареунии от умеренной до тяжелой степени тяжести.
- ☛ Рекомендации IMS по лечению вагинальной атрофии выдвинули на первый план оптимальное соотношение

польза/риск эстрогенных и негормональных вагинальных препаратов.

- ☛ Ультранизкодозированные вагинальные таблетки эстрадиола 10 мкг получили официальное разрешение и доступны по всему миру.
- ☛ Для профилактики переломов у постменопаузальных женщин с остеопорозом и высоким риском переломов доступно новое инъекционное моноклональное антитело, мишенью для которого является лиганд RANK (деносумаб).

Препараты поздней стадии

- ☛ В настоящее время ведутся клинические исследования возможного вагинального применения DHEA в отношении атрофии и сниженного либидо.
- ☛ Ведутся исследования относительно применения SSRI и SNRI для лечения вазомоторных симптомов.
- ☛ Комбинация СЭРМ/эстроген (ККЭ/базедоксифен), разработанная для лечения менопаузальных симптомов и остеопороза, прошла III фазу клинического исследования и ожидает официального разрешения.
- ☛ Необходимо утверждение андрогенной лекарственной формы приемлемой дозировки для лечения нарушений желаний/возбуждения/оргазма, что позволит врачам уйти от необходимости выписывать экстемпоральную форму тестостерона или скорректированные дозы тестостерона, разработанного для мужчин.

Путь введения

- ☛ Непероральный эстрадиол и прогестероны не имеют первичного метаболизма, вследствие чего оказывают меньшую стимуляцию на белки печени и имеют нейтральный метаболический профиль.
- ☛ Трансдермальный эстрадиол имеет меньший риск ВТЭ и инсульта, чем пероральный эстрадиол.
- ☛ Вагинальные формы прогестеронов обеспечивают надлежащие местные концентрации и надлежащую защиту эндометрия при очень низком уровне прогестерона в системном кровотоке.
- ☛ Комбинация непероральных форм эстрадиола и прямого внутриматочного введения прогестерона или его попадания с помощью вагинального кольца может улучшить комплаентность. Сохраняется необходимость в долгосрочных исследованиях высокого качества в данном вопросе.

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ НА ВОСПРИЯТИЕ МГТ

- ☛ Существует иерархия научных доказательств, которую необходимо принимать во внимание при подведении итогов любого научного исследования. В целом (от самого высокого стандарта или уровня доказательности до самого низкого), стандартами доказательности являются воспроизведенные результаты высококачественных РКИ, РКИ, когортных исследований, исследований типа случай-контроль, серии случаев, сообщений о случаях и экспертной оценки. Однако РКИ и наблюдательные исследования должны быть внимательно интерпретированы, в частности с учетом МГТ.
- ☛ Наблюдательные исследования (например Nurses' Health Study) используются главным образом для разработки гипотезы и не предоставляют убедительных до-

МЕНЕДЖМЕНТ КЛИМАКТЕРИЯ

казательств причинной связи. Неустраняемые смещения во многих наблюдательных исследованиях МГТ обычно включают: систематическую ошибку отбора – более здоровые женщины с назначенной МГТ; ошибку памяти – менее здоровые женщины могут неточно вспомнить предыдущий прием гормонов; ошибку профилактики – более интенсивный контроль и лечение женщин с назначенной МГТ; ошибку комплаентности – пациентки с большей приверженностью к лечению (даже на плацебо) имеют лучшие результаты; ошибку выживаемости – МГТ может быть остановлена вследствие болезни; ошибку распространенности/частоты случаев – неблагоприятные эффекты на ранней стадии МГТ могут быть не замечены, если пациентка умирает до того, как стать частью когорты.

❖ РКИ (например WHI) используются в основном для проверки гипотезы с целью доказательства или опровержения причины и эффекта. Уровень их доказательности может быть снижен из-за таких факторов, как низкая комплаентность и высокая частота выбывания, потеря заслепления и необобщаемость (недостаток адекватного представления задействованной группы женщин). Обсуждался вопрос необходимости снизить уровень доказательности WHI до уровня доказательности, эквивалентного уровню хорошо организованного наблюдательного когортного исследования в основном по причине потери заслепления.

❖ Совет международных научно-медицинских организаций ВОЗ (CIOMS) классифицировал частоту лекарственных реакций, которые будут включать влияние МГТ или терапии эстрогенами, таким образом:

- очень частые: $> 1/10$ ($> 10\%$);
- частые: $> 1/100$ и $< 1/10$ ($> 1\%$ и $< 10\%$);
- нечастые: $> 1/1000$ и $< 1/100$ ($> 0,1\%$ и $< 1\%$);
- редкие: $> 1/10\ 000$ и $< 1/1000$ ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$);
- очень редкие: $> 1/10\ 000$ ($> 0,01\%$).

Однако данная частота необязательно соответствует статистической значимости. Редкие результаты в крупных РКИ и наблюдательные исследования могут быть статистически значимыми вследствие крупного размера выборки, но обладать незначительной клинической значимостью при применении для конкретного пациента в клинической ситуации. Непредоставление клинического контекста часто является проблемой при понимании и интерпретации результатов исследования.

❖ Будущие указания от IMS будут включать уровни доказательности и классы рекомендаций, основанные на доступных данных.

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ МАССОВОЙ ИНФОРМАЦИИ И ВОСПРИЯТИЕ МГТ

❖ Средства массовой информации (СМИ) имеют громадное влияние на то, что общественность «знает» об МГТ. Воздействие, направляемое масс-медиа, также влияет на принятие клинических решений, особенно теми, кто слабо знаком с первичными данными, о которых сообщили масс-медиа. Каждое новое сообщение часто воспринимается как наиболее важное и высококачественное, нередко за исключением иных научных доказательств. Например, исходные результаты эстро-

ген-прогестагенной группы WHI получали обширное освещение в СМИ – более 400 историй в газете и 2 500 теле- и радиоисторий только в США, хотя последующие сообщения WHI получили меньшее освещение, что привело к формированию впечатления, что менопаузальные женщины, перенесшие хирургическое вмешательство и находящиеся на терапии эстрогенами без добавления прогестагена, имеют те же риски, о которых сообщалось в исходных сообщениях.

❖ Пресса часто фокусирует внимание на негативных результатах (например наличии РМЖ) в сравнении с позитивными результатами, такими как уменьшение количества переломов или снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у более молодых женщин. Освещение в СМИ иногда включает поверхностные и некритичные оценки.

❖ Тем не менее, большинство журналистов пишут сбалансированные и точные статьи, предоставляя корректную информацию. Важно, чтобы специалисты сферы здравоохранения предоставляли СМИ информацию профессионально и четко с целью предельно точного сообщения о фактах.

❖ Освещение в СМИ оказывает хорошую услугу женщинам, рассказывая, о чем им стоит беспокоиться, если они используют МГТ, но плохую услугу, предоставляя информацию, заставляющую женщин решать, относятся ли к ним последние результаты исследований. Важно, чтобы специалисты сферы здравоохранения предоставляя данную информацию женщинам, освещали индивидуальный подход к пользе и рискам МГТ.

❖ Существует общее недоверие к крупным организациям и, в частности, к исследованиям, проводимым фармацевтической индустрией, несмотря на соответствие требованиям регуляторных органов как в Северной Америке (FDA; Министерство здравоохранения Канады), так и в других странах мира (например Европейское агентство по контролю лекарственных средств).

МЕРОПРИЯТИЯ К ИСПОЛНЕНИЮ

Как мы можем оптимизировать влияние Глобального консенсусного заявления и обновленных Рекомендаций 2013 г.? Предлагаются следующие 6 мероприятий к исполнению:

❖ Управления здравоохранения и контролирующие органы: срочное обсуждение с целью содействия изменению отношения к МГТ на более снисходительное с учетом новых положительных данных у более молодых менопаузальных женщин, например предостережения в черной рамке для женщин < 60 лет.

❖ Врачи, выписывающие препараты: распространение клинической подготовки и обучения ведению менопаузы, в частности оказанию первичной помощи, с целью повышения уверенности в ведении менопаузы и пропаганды здорового образа жизни.

❖ СМИ: позитивное привлечение СМИ для повышения информированности относительно вопросов менопаузы и освещения новых данных о МГТ.

❖ Фарминдустрия: эффективная коммуникация с фарминдустрией с целью оказания помощи в изменении негативных коммерческих решений относительно препаратов МГТ и содействия исследованию и разработке новых схем.

Женщины в менопаузе: усовершенствовать доступ женщин к информации о менопаузе, лечении менопаузальных симптомов, укреплении здоровья и профилактике заболеваний, тем самым предоставляя женщинам возможность оптимизировать их качество жизни и будущее здоровье.

МГТ: планирование будущих исследовательских программ с целью разъяснения различий в действии и профилях риска различных схем МГТ – термин «классовый эффект» является устаревшим и вводящим в заблуждение при упоминании в отношении МГТ.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии связи или финансовых отношений с какой-либо фармацевтической компанией, кроме консультативных соглашений, гонораров за чтение лекций на научных собраниях и исследовательской поддержки. Подробности были обновлены и находятся в секретариате IMS.

Источник финансирования

Семинар IMS в ноябре 2012 г. был санкционирован неограниченными грантами компаний Abbott.

ОБНОВЛЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ МІЖНАРОДНОГО ТОВАРИСТВА З МЕНОПАУЗИ ЩОДО ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ПЕРІОД МЕНОПАУЗИ ТА ПРЕВЕНТИВНИХ СТРАТЕГІЙ У СЕРЕДНЬОМУ ВІЦІ - 2013

T.J. de Villiers, A. Pines, N. Panay, M. Gambacciani, D.F. Archer, R.J. Baber, S.R. Davis, A.A. Gompel, V.W. Henderson, R. Langer, R.A. Lobo, G. Plu-Bureau, D.W. Sturdee; Міжнародне товариство менопаузи

У 2013 році Міжнародне товариство з менопаузи опублікувало оновлені Рекомендації щодо гормональної терапії в період менопаузи та превентивних стратегій у середньому віці. Представлені Рекомендації та ключові повідомлення являють собою огляд, який служить загальною платформою з питань, пов'язаних із різними аспектами гормональної терапії, яка може бути легко адаптована і модифікована відповідно до локальної необхідності. У Рекомендаціях був використаний термін «менопаузальна гормональна терапія» для позначення естрогенної, прогестагенної та комбінованої видів терапії.

Ключові слова: Міжнародне товариство з менопаузи, рекомендації, гормональна терапія, менопауза.

UPDATED 2013 INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY RECOMMENDATIONS ON MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND PREVENTIVE STRATEGIES FOR MIDLIFE HEALTH

T.J. de Villiers, A. Pines, N. Panay, M. Gambacciani, D.F. Archer, R.J. Baber, S.R. Davis, A.A. Gompel, V.W. Henderson, R. Langer, R.A. Lobo, G. Plu-Bureau, D.W. Sturdee; International Menopause Society

In 2013 International Menopause Society published Updated 2013 Recommendations on Menopausal Hormone Therapy and Preventive Strategies for Midlife Health. These Recommendations and the subsequent key messages therefore give a global and simple overview that serves as a common platform on issues related to the various aspects of hormone treatment, which could be easily adapted and modified according to local needs. In recommending the term «menopausal hormone therapy» was used to refer estrogen, progestogen and combined therapies.

Key words: International Menopause Society, recommendations, hormone therapy, menopause.