

ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА США, 2015*

C.A. STUENKEL

Университет Калифорнии,
Сан-Диего, США

S.R. DAVIS

Университет Монаша,
школа здравоохранения и
профилактической медицины,
Мельбурн, Австралия

A. GOMPEL

Университет Париж Декарт,
Париж, Франция

M.A. LUMSDEN

школа медицины
при Университете Глазго,
Шотландия

M.H. MURAD

клиника Майо, отделение
профилактической медицины,
Рочестер, штат Миннесота, США

J.V. PINKERTON

Университет Вирджинии, кафедра
акушерства и гинекологии,
Шарлоттсвилл,
штат Вирджиния, США

R.J. SANTEN

Университет Вирджинии,
кафедра здравоохранения,
Шарлоттсвилл,
штат Вирджиния, США

ВВЕДЕНИЕ

В разработке документа приняла участие рабочая группа из 6 экспертов и методолога, назначенных Эндокринологическим обществом США. Черновой вариант документа был рецензирован Обществами менопаузы Австралии и Великобритании, Европейским обществом менопаузы и андропаузы, Европейским обществом эндокринологии и Международным обществом менопаузы.

В руководстве использовалась шкала градации доказательных данных GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Силу рекомендаций представляют цифры: для сильной рекомендации использована фраза «Мы рекомендуем» и цифра 1, для слабой – фраза «Мы предлагаем» и цифра 2. Круги с крестиками внутри указывают на качество доказательств: ⊕⊕⊕⊕ обозначает очень низкое качество доказательств, ⊕⊕⊕⊕ – низкое качество, ⊕⊕⊕⊕ – среднее качество и ⊕⊕⊕⊕ – высокое качество.

КЛЮЧЕВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика и симптомы менопаузы

1.1. Мы предлагаем для диагностики менопаузы использовать клинические критерии менструального цикла (МЦ) (2 ⊕⊕⊕⊕).

1.2. В случаях когда диагноз менопаузы необходимо поставить пациентке, которой была выполнена гистерэктомия без двусторонней овариоэктомии или женщине с анамнезом менструаций, которого недостаточно для постановки диагноза менопаузы, мы рекомендуем поставить предполагаемый диагноз менопаузы, базирующийся на наличии вазомоторных симптомов и на основании результатов лабораторных исследований (если таковые показаны), которые включают повторные измерения уровня фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола в сыворотке крови (2 ⊕⊕⊕⊕).

В таблице 1 приведены определения клинических видов менопаузы.

Дифференциальный диагноз включает оценку ряда различных клинических состояний (табл. 2).

Менопаузальный урогенитальный синдром сочетает в себе вульвовагинальную атрофию и нарушение функции мочевыводящей системы (табл. 3).

2. Рекомендации относительно здоровья для всех женщин в менопаузе

2.1. Женщинам, которые находятся на этапе перехода в менопаузу, мы рекомендуем исполь-

ТАБЛИЦА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИДОВ МЕНОПАУЗЫ

Менопауза
Клиническое состояние после окончания менструального периода, диагностируемое ретроспективно после отсутствия менструаций в течение 12 месяцев у ранее менструирующей женщины, отражает полное или почти полное постоянное отсутствие функции яичников и фертильности.
Спонтанная менопауза
Прекращение менструаций, которое происходит в среднем возрасте 51 год, при отсутствии хирургического вмешательства или лекарственного воздействия [1–3].
Переход в менопаузу (перименопауза)
Предшествующий менопаузе интервал, характеризующийся изменениями длительности МЦ и характера кровотечений, изменениями настроения, вазомоторными и вагинальными симптомами, а также повышением уровня фолликулостимулирующего гормона и снижением уровней антимюллерова гормона и ингибина В, начинающихся в конце репродуктивной стадии и прогрессирующих в течение перехода в менопаузу [4, 5].
Климактерий
Фаза старения женщин, отображающая переход от репродуктивной фазы к нерепродуктивному состоянию. Эта фаза включает перименопаузу и охватывает период до и после нее.
Климактерический синдром
Наличие соответствующих климактерических симптомов в фазе климактерия.
Менопауза после гистерэктомии без овариоэктомии
Спонтанное прекращение функции яичников без клинических признаков прекращения менструаций.
Индукцированная менопауза
Прекращение функции яичников, вызванное лучевой и/или химиотерапией, либо двусторонней овариоэктомией.
Ранняя менопауза
Прекращение функции яичников в возрасте 40–45 лет при отсутствии иной причины вторичной аменореи (беременность, гиперпролактинемия и заболевания щитовидной железы).
Синдром поликистозных яичников
Потеря функции яичников в возрасте до 40 лет с затуханием течения и возможностью возобновления менструаций, оплодотворения яйцеклетки и беременности [6]. Распространенность синдрома составляет около 1% [7], и его следует дифференцировать с идиопатическими, аутоиммунными (связанными с полижелезистыми аутоиммунными синдромами), метаболическими нарушениями и генетическими аномалиями (в том числе с синдромом ломкой X-хромосомы).

* С полной версией руководства можно ознакомиться по ссылке: <http://press.endocrine.org/суткиoi/abs/10.1210/jc.2015-2236?journalCode=jcem>

ТАБЛИЦА 2. СОСТОЯНИЯ, МОГУЩИЕ ОБУСЛОВЛИВАТЬ ИЛИ МАСКИРОВАТЬСЯ ПОД ВАЗОМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, КОТОРЫЕ МОЖНО ОТЛИЧИТЬ ОТ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ ПУТЕМ СБОРА АНАМНЕЗА, ОСМОТРА И ОБСЛЕДОВАНИЯ

<p>Избыток гормонов Гиперфункция щитовидной железы Карциноидный синдром (приливы без потоотделения) Феохромоцитома (артериальная гипертензия, приливы, обильное потоотделение)</p>
<p>Пищевые факторы Алкоголь Острая еда Пищевые добавки (например, глутамат натрия, сульфиты)</p>
<p>Лекарственные препараты Хроническое употребление опиоидов Прекращение приема опиатов Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (могут вызывать потливость) Никотиновая кислота (вызывает чувство интенсивного тепла, зуд продолжительностью до 30 мин) Блокаторы кальциевых каналов Лекарства, блокирующие действие или биосинтез эстрогена</p>
<p>Хроническая инфекция (повышение температуры тела)</p>
<p>Другие медицинские состояния Демпинг-синдром после оперативного вмешательства на желудке Мастоцитоз и нарушения тучных клеток (как правило, обуславливают желудочно-кишечные симптомы) Некоторые виды рака: медуллярный рак щитовидной железы, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, почечно-клеточный рак, лимфома Тревожные расстройства</p>

ТАБЛИЦА 3. МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ [8]

<p>Симптомы Боль, жжение или зуд вульвы Сухость влагалища Выделения из влагалища Диспареуния Кровомазание или кровотечение после полового акта Дизурия, частое, срочное мочеиспускание Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей</p>
<p>Проявления со стороны наружных половых органов Уменьшение размера половых губ Потеря жировой прослойки вульвы Трещины вульвы Уменьшенный или фимозный клитор Выступающая уретра с вывернутой слизистой или пролапсом</p>
<p>Признаки со стороны влагалища Сужение входа Потеря упругости и сужение Тонкая эпителиальная выстилка влагалища Потеря зрелого плоского эпителия Бледность или эритема Петехии, язвы или разрывы Щелочная pH (> 5,5) Инфекция (желтые или зеленоватые выделения)</p>

зывать этот период для улучшения состояния костной системы, прекращения курения и употребления алкоголя, оценки сердечно-сосудистых рисков и их менеджмента, скрининга и профилактики рака (не классифицируемое утверждение, основанное на успешном практическом опыте).

3. Гормональная терапия для облегчения симптомов менопаузы

3.1. Терапия эстрогенами и гестагенами

3.1а. Для менопаузальных женщин моложе 60 лет или для женщин, у которых прошло менее 10 лет от начала менопаузы, страдающих вазомоторными симптомами (с дополнительными климактерическими симптомами или без них), но не имеющих противопоказаний, риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или рака молочной железы (РМЖ) и готовых применять менопаузальную гормональную тера-

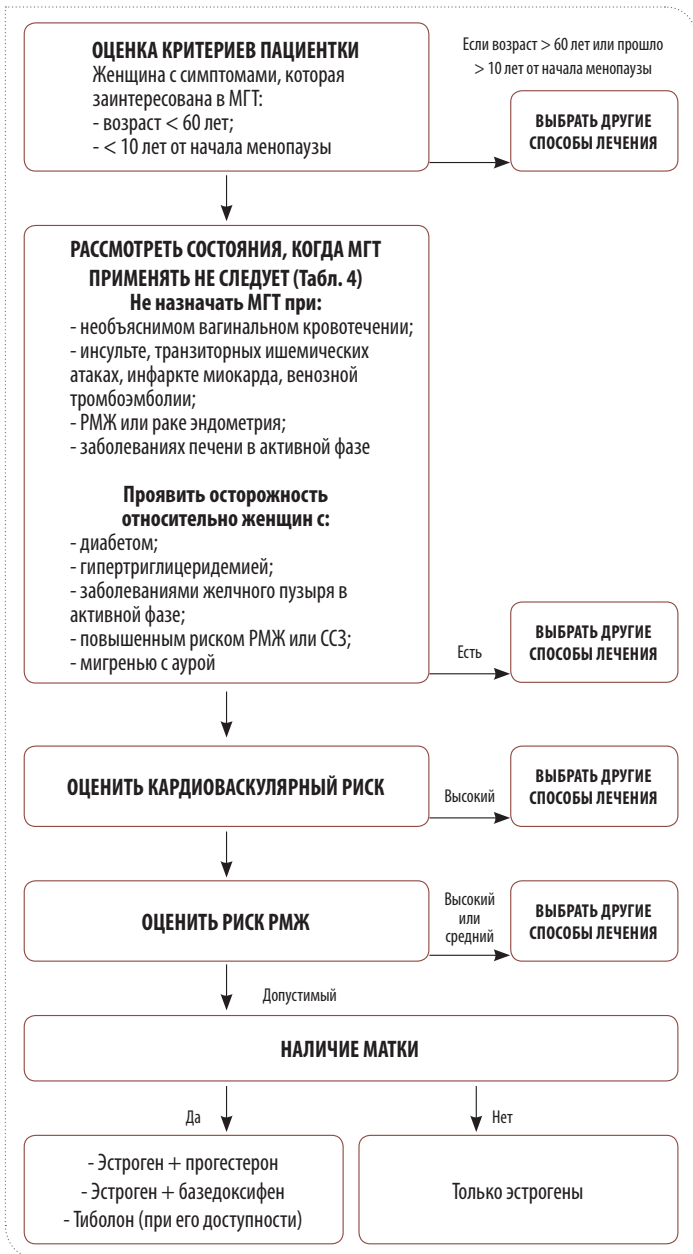
пию (МГТ), мы предлагаем начать терапию эстрогенами для пациенток без матки и терапию эстроген + прогестаген для пациенток с маткой (2 ⊕⊕⊕⊕).

Следует отметить, что МГТ показана не всем женщинам с симптомами менопаузы (схема).

Общепризнанных абсолютных или относительных противопоказаний к МГТ, опубликованных в руководствах профессиональных обществ, не существует. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность в применении препаратов для МГТ женщинам с некоторыми дополнительными заболеваниями (табл. 4).

Эстрогеновая терапия (ЭТ) увеличивает риск гиперплазии и рака эндометрия [9, 10, 11], тогда как одновременное использование прогестагенов (табл. 5) в течение как минимум 12 дней в месяц снижает этот риск [12, 13, 14] и рекомендуется всем женщинам с маткой.

СХЕМА. ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ МГТ ЖЕНЩИНАМ С ВАЗОМОТОРНЫМИ СИМПТОМАМИ В МЕНОПАУЗЕ



Сердечно-сосудистый риск

3.1b. Женщинам младше 60 лет или тем, у кого прошло менее 10 лет от начала менопаузы, в отношении которых рассматривается целесообразность применения МГТ для облегчения симптомов менопаузы, мы предлагаем определить исходный риск ССЗ и принять его во внимание при консультировании за или против МГТ, а также при выборе типа, дозы и пути введения перепарата для МГТ (2 ⊕⊕⊕).

3.1c. Женщинам с высоким риском ССЗ мы предлагаем для уменьшения вазомоторных симптомов (с климактерическими симптомами или без них) начать вместо МГТ негормональную терапию (2 ⊕⊕⊕).

3.1d. Для женщин с умеренным риском ССЗ в качестве терапии первой линии мы предлагаем использовать трансдермальный эстрадиол, но только для тех, у кого отсутствует матка. Женщинам с маткой мы предлагаем применять его в сочетании с микронизированным прогестероном (или другим прогестагеном, не оказывающим нежелательного влияния на обмен веществ), поскольку эти препараты оказывают меньше нежелательных эффектов на артериальное давление, уровень триглицеридов и углеводный обмен (2 ⊕⊕⊕).

Алгоритм принятия решений при менопаузе [15] начинается с расчета 10-летнего риска ССЗ¹, разработанного Американским колледжем кардиологии (American College of Cardiology, ACC) и Американской Ассоциацией Сердца (American Heart Association, АНА) [16], который затем стратифицируется по годам, начиная с возраста менопаузы, чтобы определить необходимую МГТ (табл. 6).

Венозные тромбоземболические события

3.1e. Для женщин с повышенным риском венозной тромбоземболии (ВТЭ), которые хотят использовать МГТ, мы рекомендуем неоральную ЭТ с самой низкой эффективной дозой при отсутствии противопоказаний к таковой (1 ⊕⊕⊕). Женщинам с маткой мы рекомендуем применять прогестаген (например, прогестерон и дидрогестерон), который нейтрален относительно параметров коагуляции (1 ⊕⊕⊕).

Рак молочной железы

3.1f. У женщин, которые хотят применять МГТ с целью облегчения симптомов менопаузы, мы предлагаем оценить

ТАБЛИЦА 4. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СИСТЕМОЙ МГТ ИЛИ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА* ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ

В целом ЭТ не должна использоваться у женщин с любым из следующих нарушений:	Также следует быть осторожными женщинам с наличием следующих состояний:
<ul style="list-style-type: none"> Недиагностированное anomальное половое кровотечение Установленный, подозреваемый или имеющийся в анамнезе РМЖ Установленные или подозреваемые эстрогенозависимые неоплазии, в том числе рак эндометрия Активный тромбоз глубоких вен, легочная эмболия или эти состояния в анамнезе Активная артериальная тромбоземболия (например, инсульт, инфаркт миокарда) или эти состояния в анамнезе Установленная анафилактическая реакция или отек Квинке в ответ на любой ингредиент в препарате Установленная печеночная недостаточность или заболевание печени Установленный дефицит протеина С, протеина S или антитромбина, либо другие известные тромбофилические нарушения Установленная беременность или подозрение на нее 	<ul style="list-style-type: none"> Заболевания желчного пузыря (пероральная ЭТ) Гипертриглицеридемия > 400 мг/сут (пероральная ЭТ) Диабет Гипопаратиреоз (риск гипокальциемии) Доброкачественная менингиома Средний или высокий риск развития РМЖ Высокий риск ССЗ Мигрень с аурой (пероральная ЭТ) Другие состояния**

* То же касается терапии конъюгированными эстрогенами/бazedоксифеном, оспемифеном и тиболоном.

** ЭТ может вызвать обострение астмы, сахарного диабета, эпилепсии, мигрени, порфирии, системной красной волчанки и гемангиом печени, поэтому ее следует с осторожностью применять у женщин с данными заболеваниями.

¹ Определить сердечно-сосудистый риск можно с помощью соответствующего калькулятора на сайте <http://www.cvriskcalculator.com> (прим. ред.).

ТАБЛИЦА 5. ОБЫЧНО ПРИМЕНЯЮЩАЯСЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Препарат	Доза	Комментарий
Системная эстрогеновая терапия*		
Пероральные эстрогены Микронизированный 17β-эстрадиол (Е2)	0,5; 1,0; 2,0 мг/сутки	
Эстрадиола валерат**	1,5 мг/сутки	
Конъюгированный конский эстроген (ККЭ)	0,3; 0,45; 0,625 мг/сутки	Доступен в высоких дозах. Препарат использовался в исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI)
Трансдермальные эстрогены Эстрадиоловый пластырь	От 0,025 до 0,1 мг один или два раза в неделю в зависимости от препарата; 0,014 мг/нед	Соответствует таблеткам эстрадиола 0,5–2,0 мг (диффузия действующего вещества у разных пластырей может отличаться). Имеет защитное действие на костную массу у женщин старше 60 лет
Эстрадиоловый подкожный гель	0,25–1,5 мг раз в сутки	Соответствует таблеткам эстрадиола 0,5–2,0 мг. Может «передаваться» другим людям и животным путем контакта через кожу
Эстрадиоловый трансдермальный спрей	1,5 мг раз в сутки	Может «передаваться» другим людям и животным путем контакта через кожу
Вагинальное кольцо Эстрадиола ацетат	0,05–0,10 мг/сутки	Уровень эстрадиола облегчает вазомоторные проявления, продолжительность действия кольца – 90 дней
Прогестероновая терапия		
Пероральные прогестины Медроксипрогестерона ацетат (МПА)	2,5; 5; 10 мг/сутки	Препараты данной группы использовались в исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI)
Норэтиндрон	0,35 мг/сутки	
Норэтиндрона ацетат или норэтистерона ацетат	5,0 мг/сутки	
Мегестрола ацетат	20; 40 мг/сутки	
Дидрогестерон**	10 мг/сутки	
Хлормадинона ацетат**	5; 10 мг/сутки	
Медрогестон**	5 мг/сутки	
Номегестрола ацетат**	3,75; 5 мг/сутки	
Промегестон**	0,125; 0,25; 0,5 мг/сутки	
Пероральный прогестерон Микронизированный прогестерон	100; 200 мг/сутки	Препарат на арахисовом масле; не применять при аллергии на арахис. Может вызвать сонливость и должен приниматься перед сном
Внутриматочная прогестиновая система (ВМС)*** Левоноргестрел	20 мкг/сутки 6 мкг/сутки	ВМС действует 5 лет ВМС действует 3 года
Вагинальный гель прогестерона****	4%; 8%	Аппликатор 45 или 90 мг
Комбинированная гормональная терапия		
Пероральная терапия ККЭ + МПА	0,3–0,625 мг/1,5–5 мг/сутки	Циклический или непрерывный режим приема
Е2 + норэтиндрона ацетат или норэтистерона ацетат	0,5–1 мг/0,1–0,5 мг/сутки	Непрерывный режим приема
Е2 + дроспиренон	0,5–1 мг/0,25–1 мг/сутки	Непрерывный режим приема
Е2 + норгестимат	1 мг; 1/0,09 мг/сутки	Цикл: 3 дня сам по себе, 3 дня вместе с прогестероном
Е2 + дидрогестерон**	1–2 мг/5–10 мг/сутки	Циклический или непрерывный режим приема
Е2 + ципротерона ацетат**	2 мг/1 мг/сутки	Непрерывный режим приема
Е2 + МПА****	1–2 мг/2–10 мг/сутки	Непрерывный режим приема
ККЭ + базедоксифен****	0,45 мг/20 мг/сутки	Непрерывный режим приема
Трансдермальная терапия Е2 + норэтиндрона ацетат или норэтистерона ацетат	50 мкг/0,14–0,25 мг/пластырь	Дважды в неделю
Е2 + левоноргестрел	45 мкг/0,015 мг/пластырь	Раз в неделю

* Не все препараты и дозы доступны во всех странах.

** Доступен только за пределами США.

*** Не утвержден в США как протектор эндометрия при использовании эстрогена в постменопаузе.

**** Утвержденные в США показания включают лечение от умеренного до тяжелого вазомоторного синдрома и профилактики постменопаузального остеопороза. Показания в странах ЕС: лечение симптомов эстрогенодефицита у женщин в постменопаузе с маткой (если прошло как минимум 12 месяцев после последней менструации), для которых не подходит терапия прогестинсодержащими препаратами. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

ТАБЛИЦА 6. ОЦЕНКА РИСКА ССЗ У ЖЕНЩИН, ПЛАНИРУЮЩИХ ПРИМЕНЯТЬ МГТ

10-летний риск ССЗ	Годы, прошедшие с начала менопаузы	
	< 5 лет	6–10 лет
Низкий (< 5%)	Можно использовать МГТ	Можно использовать МГТ
Средний (5–10%)	Можно использовать МГТ (выбрать трансдермальные формы)	Можно использовать МГТ (выбрать трансдермальные формы)
Высокий (> 10%)*	МГТ применять не следует	МГТ применять не следует

* Высокий риск включает инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических артерий и др.

исходный риск РМЖ и принимать его во внимание при консультировании за или против МГТ, а также при выборе типа, дозы и пути введения препарата МГТ (2 ⊕⊕⊕).

3.1g. Для женщин с высоким или умеренным риском РМЖ при назначении МГТ для облегчения симптомов менопаузы мы предлагаем выбрать вместо МГТ негормональную терапию с целью уменьшения вазомоторных симптомов (2 ⊕⊕⊕).

Подбор МГТ

3.1h. Мы предлагаем применять общий подход к принятию решений о выборе препарата, его исходной дозы и пути введения в МГТ, и адаптировать терапию для каждой женщины с учетом индивидуальной ситуации, рисков и целей лечения (не классифицируемое утверждение, основанное на успешном практическом опыте).

Индивидуальный выбор гормонов

3.1i. Мы рекомендуем использовать препараты МГТ, утвержденные Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США, которые регулируются соответствующими органами за пределами Соединенных Штатов, и выступаем против индивидуального выбора гормонов (не классифицируемое утверждение, основанное на успешном практическом опыте).

3.2. Конъюгированный конский эстроген с базедоксифеном

3.2. Для симптоматических женщин в постменопаузе с маткой и без противопоказаний мы предлагаем использовать сочетание ККЭ/базедоксифен (при его доступности) с целью облегчения вазомоторных симптомов и профилактики потери костной массы (2 ⊕⊕⊕).

3.3. Тиболон

3.3a. У женщин с вазомоторными и климактерическими симптомами и без противопоказаний мы предлагаем в качестве альтернативы МГТ применять тиболон (в странах, где он доступен) (2 ⊕⊕⊕).

3.3b. Мы не рекомендуем добавлять тиболон к другим видам МГТ (1 ⊕⊕⊕).

3.3c. Мы рекомендуем не использовать тиболон у женщин с РМЖ в анамнезе (1 ⊕⊕⊕).

3.4. Тактика ведения пациенток, применяющих гормонотерапию

Мониторинг во время терапии

3.4a. У женщин с персистирующим внеплановым кровотечением при приеме МГТ мы рекомендуем исключить патологию органов малого таза, в первую очередь, гиперплазию и рак эндометрия (1 ⊕⊕⊕).

3.4b. Мы рекомендуем информировать женщину о возможном повышенном риске развития РМЖ во время и после прекращения ЭТ и подчеркивать важность прохождения соответствующего возрасту скрининга РМЖ (1 ⊕⊕⊕).

3.4c. Мы предлагаем пересматривать решение о продолжении МГТ по меньшей мере ежегодно и ориентироваться на короткую общую длительность МГТ в соответствии с целями лечения и на оценку риска у каждой конкретной женщины (не классифицируемое утверждение, основанное на успешном практическом опыте).

3.4d. Для молодых женщин с первичной недостаточностью яичников, преждевременной или ранней менопаузой, у которых нет противопоказаний, мы предлагаем применять МГТ до предполагаемого времени наступления естественной менопаузы, когда целесообразность продолжения МГТ может быть пересмотрена (2 ⊕⊕⊕).

Регулярное клиническое наблюдение (сначала в течение 1–3 месяцев после начала МГТ, а затем каждые 6–12 месяцев, в зависимости от конкретного случая и системы здравоохранения) позволяет отслеживать эффективность и побочные эффекты терапии (абдоминальная/тазовая боль, масталгия, метроррагия, увеличение веса, изменения настроения, изменение уровня артериального давления) и при необходимости корректировать лечение (табл. 7).

Прекращение МГТ

3.4e. Для женщин, готовящихся прекратить МГТ, мы предлагаем использовать совместный подход в принятии решений, чтобы выявить индивидуальные предпочтения относительно постепенной отмены или резкого прекращения лечения (2 ⊕⊕⊕).

4. Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов

4.0. Для женщин в постменопаузе с умеренными или менее выраженными приливами мы предлагаем использовать ряд мер, не включающих лекарственные средства, а именно: снизить температуру в помещении, надевать меньшее количество слоев одежды, воздерживаться от приема алкоголя и острой пищи, а также уменьшить избыточный вес и избегать стрессовых ситуаций (2 ⊕⊕⊕).

4.1. Негормональное лечение вазомоторных симптомов

4.1a. Для женщин, обращающихся за назначением фармакотерапии по поводу умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов, которым МГТ противопоказана или которые предпочитают ее не применять, мы рекомендуем использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/ингибиторы обратного захвата серотонина-

ТАБЛИЦА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ ВО ВРЕМЯ МГТ

Симптомы/состояния, возникающие после начала МГТ	Подходы к решению
Стойкие, тяжелые вазомоторные симптомы	Изменить режим приема либо скорректировать дозу эстрогена и/или прогестерона.
Приливы сохраняются после корректировки лечения	Рассмотреть другие причины приливов (табл. 2). Убедитесь в абсорбции препарата: при трансдермальной форме определить уровень эстрадиола в сыворотке крови.
Кровотечение: подход зависит от времени с момента начала менопаузы, режима МГТ, продолжительности терапии, длительности и характера кровотечения	Последовательная схема может быть более подходящей при недавно наступившей менопаузе (< 2 лет), поскольку внеплановое кровотечение при непрерывной комбинированной МГТ может осложнять терапию. При персистирующих нерегулярных кровотечениях (> 6 мес.) следует провести диагностику на наличие патологии эндометрия, ожирения, диабета, выяснить семейный анамнез рака эндометрия. Атрофический эндометрий у женщин, у которых с момента начала менопаузы прошло много времени, может ответить на увеличение дозы эстрогена, если есть необходимость в ее повышении.
Болезненность молочных желез	Обычно эффективно снижение дозы эстрогена или замена препарата прогестерона. ККЭ/базедоксифен может уменьшить симптомы. Переход на тиболон может быть полезным для женщин, у которых развивается масталгия на фоне обычной МГТ.
Базовый уровень триглицеридов >200 мг/дл	Просмотреть семейный анамнез и выявить способствующие факторы. Предпочтительна трансдермальная ЭТ. Если выбран оральные эстроген, необходимо контролировать уровень триглицеридов в течение 2 недель после начала терапии.
Гипотиреоз на фоне заместительной тиреоидной терапии	Следует проводить мониторинг уровня тиреостимулирующего гормона в течение 6–12 недель после начала оральной МГТ; может потребоваться увеличение дозы тетраидтирониона [17].

норэпинефрина или габапентин либо прегабалин в случае отсутствия противопоказаний к их приему (1 ⊕⊕⊕⊕).

4.1b. Женщинам с умеренными и тяжелыми вазомоторными симптомами, которые не отвечают или не переносят негормональную терапию (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина, габапентин, прегабалин), мы предлагаем при отсутствии противопоказаний попробовать назначить клонидин (⊕⊕⊕⊕).

4.2. Безрецептурные и альтернативные негормональные методы лечения вазомоторных симптомов

4.2. Женщин, которые хотят уменьшить вазомоторные симптомы с помощью безрецептурных или альтернативных способов лечения, мы предлагаем проконсультировать по поводу отсутствия убедительных доказательств в пользу растительных средств, цимицифуги, Ω-3-жирных кислот, красного клевера, витамина Е, и альтернативных умственных/физических техник, включая контроль тревоги, иглоукалывание, метрономизированное дыхание и гипноз (2 ⊕⊕⊕⊕).

5. ЛЕЧЕНИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА

5.1. Вагинальные увлажнители и лубриканты

5.1a. Женщинам в постменопаузе с симптомами вульвовагинальной атрофии мы предлагаем попробовать использовать как минимум дважды в неделю вагинальные увлажнители (2 ⊕⊕⊕⊕).

5.1b. Женщинам, у которых недостаточно вагинальных выделений для комфортной сексуальной активности, мы предлагаем использовать вагинальные смазки (2 ⊕⊕⊕⊕).

5.2. Вагинальная терапия эстрогеном

5.2a. У женщин без анамнеза гормоно(эстрогено)зависимого рака, желающих уменьшить проявления менопаузального урогенитального синдрома (в том числе вульвовагинальной атрофии), которые сохраняются, несмотря на использование вагинальных смазок и лубрикантов, мы

рекомендуем применять низкодозированную вагинальную ЭТ (1 ⊕⊕⊕⊕).

Вагинальные препараты эстрогена в зависимости от его дозы классифицируются как содержащие:

- 1) низкие дозы;
- 2) средние дозы;
- 3) системные дозы [18] (табл. 8).

Утверждения, основанные на практическом опыте

5.2b. У женщин с РМЖ или раком эндометрия в анамнезе, которые обращаются с симптомами менопаузального урогенитального синдрома (в том числе вульвовагинальной атрофии), но не отвечают на негормональные методы лечения, мы предлагаем совместный подход к принятию решений, включающий консультацию врача-онколога, для обсуждения использования низких доз вагинальной ЭТ (не классифицируемое утверждение, основанное на успешном практическом опыте).

5.2c. Женщинам, принимавшим ралоксифен, без анамнеза гормоно(эстрогено)зависимого рака, с симптомами менопаузального урогенитального синдрома (в том числе вульвовагинальной атрофии), которые не отвечают на негормональные методы лечения, мы предлагаем добавить низкодозированную вагинальную ЭТ (2 ⊕⊕⊕⊕).

5.2d. Женщинам, использующим низкодозированную вагинальную ЭТ, мы предлагаем не добавлять прогестерон (в добавлении прогестеронов с целью предотвращения гиперплазии эндометрия нет необходимости) (2 ⊕⊕⊕⊕).

5.2e. Для женщин, использующих вагинальную ЭТ, которые сообщают о наличии у них кровотечений или кровянистых выделений в постменопаузе, мы рекомендуем выполнить незамедлительную оценку наличия патологии эндометрия (1 ⊕⊕⊕⊕).

5.3. Оспемифен

5.3a. Для лечения от умеренной до тяжелой диспареунии, связанной с атрофией влагалища, у женщин в постменопаузе мы предлагаем применить оспемифен (при отсутствии противопоказаний к его использованию) (2 ⊕⊕⊕⊕).

ТАБЛИЦА 8. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИМЕНЯЕМЫХ В США ВАГИНАЛЬНЫХ ФОРМ ЭСТРОГЕНОВ

Тип	Доза	Уровень эстрадиола в сыворотке крови	
Низкая доза			
Силиконовое эстрадиолосодержащее влагалищное кольцо	7,5 мкг	< 20 пг/мл	
Вагинальные таблетки эстрадиола	10 мкг		
Проместриена (дифир эстрадиола) суппозитории*	10 мг		
Эстриола суппозитории*	0,5 мг		
Эстриол + прогестерона + суппозитории, содержащие <i>Lactobacillus Doderlein</i> **	0,2 мг + 2 мг + 341 мг		
Проместриена крем*	3 мг		
Эстриола крем*	0,015–0,03 мг		
Средняя доза			
ККЭ в вагинальном креме, доза > 0,3 мг			5–50 пг/мл
Эстрадиол вагинальные таблетки, 25 мкг**			Некоторые > 20 пг/мл
Высокая (системная) доза			
Эстрадиолосодержащее влагалищное кольцо	50 и 100 мкг	35–200 пг/мл	
Вагинальный эстрадиол	> 0,5 мг		
Вагинальный ККЭ	> 0,5 мг***		

* Не утвержден или не рекомендован в США.

** Больше не доступен в США.

*** Преимущественно эстрона сульфат; подавление лютеинизирующего гормона отражает системную абсорбцию.

5.3b. Женщинам с анамнезом РМЖ и наличием диспареунии применять оспемифен мы не рекомендуем (1 ⊕⊕⊕⊕).

ВЫВОДЫ

МГТ является наиболее эффективным способом лечения вазомоторных симптомов и других симптомов климактерия. Польза превышает риски для большинства симптоматических женщин в постменопаузе, возраст

которых составляет менее 60 лет, или если с момента наступления менопаузы прошло не больше 10 лет. Врачам следует индивидуализировать терапию, исходя из клинических факторов и предпочтений пациентки. Перед началом МГТ нужно провести скрининг женщины для оценки риска ССЗ и РМЖ и рекомендовать наиболее подходящий способ терапии в зависимости от соотношения риск/польза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Singh, M.
"Early age of natural menopause in India, a biological marker for early preventive health programs." *Climacteric*, 15(2012): 581–586.
- Ang, S.B., How, C.H.
"Menopause: an important milestone in women's health." *Singapore Med J*, 54(2013): 60–63.
- Gold, E.B., Crawford, S.L., Avis, N.E., et al.
"Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN." *Am J Epidemiol*, 178(2013): 70–83.
- Harlow, S.D., Gass, M., Hall, J.E., et al.
"Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop_10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." *J Clin Endocrinol Metab*, 97(2012): 1159–1168.
- Hale, G.E., Robertson, D.M., Burger, H.G.
"The perimenopausal woman: endocrinology and management." *J Steroid Biochem Mol Biol*, 142(2014): 121–131.
- Nelson, L.M.
"Clinical practice. Primary ovarian insufficiency." *N Engl J Med*, 360(2009): 606–614.
- Kalantaridou, S.N., Davis, S.R., Nelson, L.M.
"Premature ovarian failure." *Endocrinol Metab Clin North Am*, 27(1998): 989–1006.
- Portman, D.J., Gass, M.L., Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel.
"Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society." *Menopause*, 21(2014): 1063–1068.
- Santen, R.J., Allred, D.C., Ardoin, S.P., et al.
"Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement." *J Clin Endocrinol Metab*, 95(2010): 1–66.
- Weiss, N.S., Szekely, D.R., Austin, D.F.
"Increasing incidence of endometrial cancer in the United States." *N Engl J Med*, 294(1976): 1259–1262.
- Mack, T.M., Pike, M.C., Henderson, B.E., et al.
"Estrogens and endometrial cancer in a retirement community." *N Engl J Med*, 294(1976): 1262–1267.
- Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., et al.
"Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA*, 288(2002): 321–333.
- Manson, J.E., Chlebowski, R.T., Stefanick, M.L., et al.
"Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials." *JAMA*, 310(2013): 1353–1368.
- The Writing Group for the PEPi Trial.
"Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPi) Trial." *JAMA*, 273(1995): 199–208.
- Manson, J.E.
"Current recommendations: what is the clinician to do?" *Fertil Steril*, 101(2014): 916–921.
- Goff, D.C. Jr, Lloyd-Jones, D.M., Bennett, G., et al.
"2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Circulation*, 129(2014):49–73.
- Arafah, B.M.
"Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy." *N Engl J Med*, 344(2001): 1743–1749.
- Santen, R.J.
"Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels." *Climacteric*, 18(2015): 121–134.

ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА США, 2015

Cynthia A. Stuenkel, д. мед. н., профессор, Университет Калифорнии, Сан-Диего, США
Susan R. Davis, д. мед. н., профессор, Университет Монаша, школа здравоохранения и профилактической медицины, Мельбурн, Австралия
Anne Gompel, д. мед. н., профессор, Университет Париж Декарт, Париж, Франция
Mary Ann Lumsden, д. мед. н., профессор, школа медицины при Университете Глазго, Глазго, Шотландия
M. Hassan Murad, д. мед. н., профессор, клиника Майо, отделение профилактической медицины, Рочестер, штат Миннесота, США
JoAnn V. Pinkerton, д. мед. н., профессор, медицинский директор Клиники менопаузы, Университет Вирджинии, кафедра акушерства и гинекологии, Шарлоттсвилль, штат Вирджиния, США
Richard J. Santen, д. мед. н., профессор, Университет Вирджинии, кафедра здравоохранения, Шарлоттсвилль, штат Вирджиния, США

Цель этого документа заключается в создании практического руководства по тактике ведения и лечения симптомов менопаузы.

В Рабочую группу по лечению симптомов менопаузы вошли шесть экспертов, методист и медицинский редактор, которые были назначены Эндокринологическим обществом США.

Рабочая группа разработала данное основанное на доказательных данных руководство с использованием шкалы градации доказательных данных GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) для описания силы рекомендаций и качества доказательств, подготовив три систематических обзора опубликованных данных и рассмотрев несколько других существующих на сегодня мета-анализов и исследований.

Консенсус процесса основывался на коммуникации с помощью электронной почты, конференц-звонках и непосредственной встрече участников. Комитеты Эндокринологического общества, представители смежных обществ и члены Эндокринологического общества США рассмотрели и прокомментировали проект данного руководства. Черновой вариант документа также был рецензирован Обществами менопаузы Австралии и Великобритании, Европейским обществом менопаузы и андропаузы, Европейским обществом эндокринологии и Международным обществом менопаузы (соавторы руководства).

Выводы: менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является наиболее эффективным способом лечения вазомоторных симптомов и других симптомов климактерия. Польза превышает риски для большинства симптоматических женщин в постменопаузе, возраст которых составляет менее 60 лет, или если с момента наступления менопаузы прошло не больше 10 лет. Врачам следует индивидуализировать терапию, исходя из клинических факторов и предпочтений пациентки. Перед началом МГТ нужно провести скрининг женщины для оценки сердечно-сосудистого риска и риска рака молочной железы и рекомендовать наиболее подходящий способ терапии в зависимости от соотношения риск/польза.

Имеющиеся на сегодня данные не оправдывают использование МГТ с целью профилактики ишемической болезни сердца, рака молочной железы и деменции.

Для женщин, страдающих вазомоторными симптомами, которые предпочитают не использовать МГТ, или при наличии противопоказаний к ней доступны другие способы терапии. Низкие дозы вагинального эстрогена и оспемифен представляют эффективную терапию урогенитального синдрома менопаузы, а вагинальные увлажнители и лубриканты подходят тем, кто не хочет применять гормональную терапию. Все женщины в постменопаузе должны принимать надлежащие меры по изменению образа жизни.

Ключевые слова: менопауза, клиническое руководство, Эндокринологическое общество США.

ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ МЕНОПАУЗИ

КЛІНІЧНЕ ПРАКТИЧНЕ КЕРІВНИЦТВО ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ТОВАРИСТВА США, 2015

Cynthia A. Stuenkel, д. мед. н., професор, Університет Каліфорнії, Сан-Дієго, США
Susan R. Davis, д. мед. н., професор, Університет Монаша, школа охорони здоров'я та профілактичної медицини, Мельбурн, Австралія
Anne Gompel, д. мед. н., професор, Університет Париж-Декарт, Париж, Франція
Mary Ann Lumsden, д. мед. н., професор, школа медицини при Університеті Глазго, Глазго, Шотландія
M. Hassan Murad, д. мед. н., професор, клініка Майо, відділення профілактичної медицини, Рочестер, штат Мінесота, США
JoAnn V. Pinkerton, д. мед. н., професор, медичний директор Клініки менопаузи, Університет Вірджинії, кафедра акушерства і гінекології, Шарлоттсвіль, штат Вірджинія, США
Richard J. Santen, д. мед. н., професор, Університет Вірджинії, кафедра охорони здоров'я, Шарлоттсвіль, штат Вірджинія, США

Мета цього документа полягає у створенні практичного керівництва з тактики ведення і лікування симптомів менопаузи.

До Робочої групи з лікування симптомів менопаузи увійшли шість експертів, методист і медичний редактор, які були призначені Ендокринологічним товариством США.

Робоча група розробила це засноване на доказових даних керівництво з використанням шкали градаций доказових даних GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) для опису сили рекомендацій і якості доказів, підготувавши три систематичні огляди опублікованих даних і розглянувши кілька інших існуючих на сьогодні мета-аналізів і досліджень.

Консенсус процесу ґрунтувався на комунікації за допомогою електронної пошти, конференц-дзвінків та безпосередній зустрічі учасників. Комітети Ендокринологічного товариства, представники суміжних товариств та члени Ендокринологічного товариства США розглянули і прокоментували проект даного керівництва. Чорновий варіант документа також був рецензований Товариствами менопаузи Австралії та Великої Британії, Європейським товариством менопаузи і андропаузи, Європейським товариством ендокринології та Міжнародним товариством менопаузи (співавтори керівництва).

Висновки: менопаузальна гормональна терапія (МГТ) є найбільш ефективним способом лікування вазомоторних симптомів та інших симптомів клімактерію. Її користь перевищує ризики для більшості симптоматичних жінок у постменопаузі, вік яких становить менше за 60 років, або якщо з моменту настання менопаузи минуло не більше 10 років. Лікарям слід індивідуалізувати терапію, виходячи з клінічних факторів і переваг для пацієнтки. Перед початком МГТ потрібно провести скринінг жінки для оцінки серцево-судинного ризику і ризику раку молочної залози та рекомендувати найбільш оптимальний спосіб терапії залежно від співвідношення ризик/користь.

Наявні на сьогодні дані не виправдовують використання МГТ з метою профілактики ішемічної хвороби серця, раку молочної залози і деменції.

Для жінок, які страждають на вазомоторні симптоми та не бажають використовувати МГТ, або при наявності протипоказань до неї в арсеналі лікаря доступні інші способи терапії. Низькі дози вагінального естрогену і оспеміфен являють собою ефективну терапію урогенітального синдрому менопаузи, а вагінальні зволожувачі і лубриканти підходять тим, хто не хоче застосовувати гормональну терапію. Всі жінки в постменопаузі повинні вживати належні заходи щодо зміни способу життя.

Ключові слова: менопауза, клінічне керівництво, Ендокринологічне товариство США.

TREATMENT OF SYMPTOMS OF THE MENOPAUSE

ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Cynthia A. Stuenkel, MD, professor, University of California, San Diego, California
Susan R. Davis, MD, professor, Monash University, School of Public Health and Preventive Medicine, Melbourne
Anne Gompel, MD, professor, Université Paris Descartes, Paris
Mary Ann Lumsden, MD, professor, University of Glasgow School of Medicine, Glasgow
M. Hassan Murad, MD, professor, Mayo Clinic, Division of Preventive Medicine, Rochester, Minnesota
JoAnn V. Pinkerton, MD, professor, Medical Director of the Menopause Clinic, University of Virginia, Obstetrics and Gynecology, Charlottesville, Virginia
Richard J. Santen, MD, professor, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

The objective of this document is to generate a practice guideline for the management and treatment of symptoms of the menopause.

The Treatment of Symptoms of the Menopause Task Force included six experts, a methodologist, and a medical writer, all appointed by The Endocrine Society.

The Task Force developed this evidence-based guideline using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system to describe the strength of recommendations and the quality of evidence. The Task Force commissioned three systematic reviews of published data and considered several other existing meta-analyses and trials.

Multiple e-mail communications, conference calls, and one face-to-face meeting determined consensus. Committees of The Endocrine Society, representatives from endorsing societies, and members of The Endocrine Society reviewed and commented on the drafts of the guidelines. The Australasian Menopause Society, the British Menopause Society, European Menopause and Andropause Society, the European Society of Endocrinology, and the International Menopause Society (co-sponsors of the guideline) reviewed and commented on the draft.

Conclusions: menopausal hormone therapy (MHT) is the most effective treatment for vasomotor symptoms and other symptoms of the climacteric. Benefits may exceed risks for the majority of symptomatic postmenopausal women who are under age 60 or under 10 years since the onset of menopause. Health care professionals should individualize therapy based on clinical factors and patient preference. They should screen women before initiating MHT for cardiovascular and breast cancer risk and recommend the most appropriate therapy depending on risk/benefit considerations. Current evidence does not justify the use of MHT to prevent coronary heart disease, breast cancer, or dementia.

Other options are available for those with vasomotor symptoms who prefer not to use MHT or who have contraindications because these patients should not use MHT. Low-dose vaginal estrogen and ospemifene provide effective therapy for the genitourinary syndrome of menopause, and vaginal moisturizers and lubricants are available for those not choosing hormonal therapy. All postmenopausal women should embrace appropriate lifestyle measures.

Keywords: menopause, clinical guideline, US Endocrine Society.