



РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО МЕНОПАУЗЕ В ОТНОШЕНИИ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА И МГТ, 2016*

БЕЗОПАСНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ЭНДОМЕТРИЯ И КРОВОТЕЧЕНИЯ

Практически все врачи знают о том, что кровотечение в постменопаузе – это «рак эндометрия» до тех пор, пока не доказано обратное, хотя этот диагноз будет подтвержден лишь у 1–14% таких пациенток [1] (1+). Обследование эндометрия у любой пациентки с кровотечением в постменопаузе, не принимающей никаких препаратов либо принимающей МГТ или СМЭР, требует оценки.

За последние несколько лет оценка состояния эндометрия претерпела изменения с признанием того, что патология эндометрия не всегда носит глобальный характер, поэтому «слепая» биопсия эндометрия при получении отрицательного результата не является столь же значимой и надежной, как при получении положительного [2]. Взятие образцов «вслепую» по-прежнему остается адекватным первым шагом обследования. Однако при получении отрицательного результата на рак или сложную атипическую гиперплазию эндометрия техниками, необходимыми для разграничения общих и локальных процессов, являются соногистерография с введением физиологического раствора или гистероскопия, предпочтительно в условиях кабинета врача [2]. Было показано, что «слепое» взятие образцов эндометрия весьма эффективно в тех случаях, когда рак занимает более 50% поверхности эндометрия [3] (2++).

Что касается МГТ, взаимосвязь между монотерапией эстрогенами и гиперплазией/неоплазией эндометрия хорошо известна [4] (1+). Риск, связанный с монотерапией эстрогенами, зависит от дозы и продолжительности лечения [5] (2++). Было показано, что добавление прогестерона в виде непрерывного комбинированного или циклического режима снижает риск неоплазии эндометрия, связанный с терапией эстрогенами [6] (1++). Сдерживание прогрессирования индуцированной эстрогенами пролиферации в гиперплазии будет зависеть от дозы и продолжительности применения прогестерона. Монотерапия эстрогенами в течение 1 года давала 20% частоту развития гиперплазии [7] (1+). Циклическое приме-

нение прогестерона в течение более чем 10 дней в месяц снижает этот показатель до значений, характерных для плацебо [6], тогда как непрерывный комбинированный режим МГТ редко связан с гиперплазией эндометрия (1++). В исследовании WHI при применении непрерывной комбинированной МГТ отмечалось статистически незначимое 19% снижение частоты гиперплазии эндометрия в сравнении с плацебо [8] (1+).

В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) была показана адекватная защита эндометрия на фоне применения МГТ с последовательным или непрерывным использованием микронизированного прогестерона [7] (1+). Однако в проспективном когортном исследовании EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) отмечено больше случаев рака эндометрия при применении последовательной комбинированной МГТ, включающей эстрадиол/микронизированный прогестерон: ОШ 2,42 (95% ДИ 1,53–3,83) [9] (2++). Возможным объяснением этого является меньшая приверженность терапии при применении комбинации эстрадиол/микронизированный прогестерон, поскольку было два отдельных компонента МГТ. Сообщалось о том, что внутриматочная система с левоноргестрелом более эффективна, чем последовательное применение МГТ, но сравнима с другими режимами с синтетическими прогестеронами с точки зрения защиты эндометрия у женщин в перименопаузе и постменопаузе, принимающих эстрогены [10] (1+).

Позже был представлен режим, комбинирующий СМЭР бazedоксифен с ККЭ, в качестве свободной от прогестерона альтернативы для МГТ и женщин с маткой [11] (1+). Попытки скомбинировать другие СМЭР с эстрогенами привели к неприемлемо высокой частоте развития гиперплазии эндометрия [12] (1+). Поскольку добавление прогестерона, особенно в последовательном режиме, может сопровождаться нежелательными побочными эффектами, были предприняты попытки назначать «длинные циклы» применения прогестерона, что дало смешанные результаты, но в них использовались различные режимы. В од-

R.J. BABER

профессор, акушер-гинеколог, Сиднейская школа медицины при Сиднейском университете, глава клиники менопаузальных и менструальных нарушений при Королевской больнице Северного побережья, генеральный секретарь и президент Международного общества по менопаузе, экс-президент Австралийского общества менопаузы, г. Сидней, Австралия

N. PANAY

старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии, Имперский колледж Лондона, Великобритания, главный редактор журнала Climacteric

A. FENTON

акушер-гинеколог, отделение гинекологии Женской больницы г. Крайстчерч, Новая Зеландия, главный редактор журнала Climacteric

**и рабочая группа
Международного общества
по менопаузе**

Контакты:

Rodney Baber
Sydney Medical School
Edward Ford Building A27
The University of Sydney
NSW 2006 Australia
тел.: +61 2 9439 3058
e-mail:
rodney.baber@sydney.edu.au

Продолжение.

Предыдущие части читайте в
№№ 3(29), 4(30), 2016.

* Опубликовано в журнале
Climacteric 19.2 (2016): 109–150.
DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166

ном из исследований при сравнении длинного цикла (12 недель) с традиционным (4 недели) отмечено увеличение частоты неоплазии [13] (2+). В другом исследовании при простом сравнении результатов со стороны пациенток с «приемлемым уровнем гиперплазии» было выявлено, что применение длинными циклами (12 недель) является приемлемым [14] (2-).

Также в качестве МГТ широко применяется тиболон. Однако он доступен не во всех странах. В крупном эпидемиологическом исследовании показано статистически значимое, почти в 3 раза, увеличение частоты рака эндометрия в сравнении с никогда не применявшимися МГТ женщинами в течение среднего периода наблюдения 9 лет [15] (2+). Однако в других исследованиях показано, что тиболон не вызывает гиперплазию или карциному эндометрия у женщин в постменопаузе и связан с более приемлемым профилем влагалищных кровотечений, чем ККЭ + МПА в непрерывном комбинированном режиме [16] (1+).

Применение СМЭР, хотя они не являются формой МГТ, растет. Поэтому они заслуживают упоминания в данном документе. Тамоксифен, первый СМЭР, имеет небольшую, но определенную связь с неоплазией эндометрия [17] (1+). Поэтому практически по всем остальным СМЭР проведены программы оценки безопасности в отношении их воздействия на матку. Ралоксифен и базедоксифен в низких и средних дозах оказывают схожее с плацебо влияние на постменопаузальный эндометрий [18, 19] (1+). В более высоких дозах (30–40 мг в сутки) базедоксифен, по-видимому, уменьшает толщину эндометрия. Оспемифен, одобренный для перорального лечения вульвовагинальной атрофии/урогенитального синдрома в менопаузальном периоде, показал безопасность в отношении матки [20, 21] (1+). Лазофоксифен, одобренный в Европейском Союзе, но не в США, и никогда не распространявшийся коммерчески, показал свою безопасность в отношении эндометрия в 5-летнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по остеопорозу [22] (1+).

Ключевые положения

- Кровотечение в постменопаузе – это «рак эндометрия, пока не доказано обратное», хотя лишь у 1–14% таких пациенток действительно развивается рак (А).
- Слепая биопсия эндометрия приемлема для начального обследования, но надежна только в случаях, когда рак занимает более 50% поверхности эндометрия (В).
- Адекватная доза микронизированного прогестерона, по-видимому, составляет 200 мг в сутки в течение 10–14 дней при последовательной терапии и 100 мг в сутки при непрерывном комбинированном режиме, когда доза эстрадиола составляет 2 мг/50 мг и менее (В).
- Более высокие дозы прогестерона могут потребоваться для защиты эндометрия, если применяются более высокие дозы эстрадиола, а также у женщин с высоким индексом массы тела. ✓
- Монотерапия эстрогенами связана с повышением риска гиперплазии и рака эндометрия, которое зависит от продолжительности лечения и дозы (А).
- Для защиты эндометрия нужны адекватные доза и продолжительность приема прогестагена (А).

РАК ЯИЧНИКОВ

В рекомендациях IMS 2013 года сказано, что «долгосрочная монотерапия эстрогенами может быть связана с небольшим атрибутивным риском¹ рака яичников, равным 0,7 на 1000 женщин в течение 5 лет применения, в то время как при применении комбинированной эстроген-прогестагенной терапии отмечается значимо меньший риск, либо он полностью отсутствует» [1].

Впоследствии был опубликован мета-анализ 52 исследований, сфокусированный прежде всего на 17 исследованиях последующего наблюдения, в котором был сделан вывод, что МГТ (как монотерапия эстрогенами, так и в комбинации эстроген+прогестаген) повышает риск рака яичников в 1,2–1,4 раза, как в целом, так и при применении в настоящее время, либо если МГТ последний раз использовалась менее 5 лет назад, и даже если терапия продолжалась менее 5 лет [2] (2+). Повышенный риск был связан с серозными или эндометриоидными опухолями. Атрибутивный риск при применении в течение 5 лет в возрасте 50 лет был представлен одним дополнительным случаем на 1000 пациенток, получающих МГТ, и одной дополнительной смертью на 1 700 пациенток.

Кроме того, утверждалось, что повышенный риск «вполне может быть в значительной мере или полностью причинным», и это утверждение вызвало серьезный общественный резонанс. Тем не менее, обоснованность этих данных была поставлена под сомнение по следующим причинам:

- вероятность того, что симптомы еще не диагностированного рака яичников (например, диспареуния, мочевые симптомы) были отнесены к проявлениям менопаузального периода и привели к применению МГТ;
- то есть рак яичников «вызвал» текущее или предшествовавшее применение МГТ, а не наоборот;
- вероятность того, что пациентки с раком, получавшие МГТ, реже выбывали из последующего наблюдения, чем пациентки без рака;
- включение в мета-анализ неизвестного количества женщин с удаленными яичниками, не имевших риска;
- отсутствие информации относительно наличия в анамнезе гистерэктомии у 66% женщин;
- сомнительная классификация гистологических подтипов рака яичников;
- низкие абсолютные величины взаимосвязи, для которых было невозможно провести различие между систематической ошибкой и причинно-следственной связью;
- невозможность оценить влияние дозы;
- отсутствие влияния продолжительности терапии;
- противоречивые результаты в 52 исследованиях;
- отсутствие экспериментальных данных в поддержку того, что МГТ вызывает канцерогенез яичников.

Опубликованные расчеты показателя риска были поставлены под сомнение. Соавторы рекомендаций IMS 2013 года А. Gompel и Н. Burger подсчитали относительно рака яичников и МГТ, что у женщин в возрасте 50–54 лет абсолютный риск равен примерно 1 на 10 000 женщин в год, с исходной частотой 1,2 на 1000 за 5 лет и абсолютным приращением 0,55 на 1000 за 5 лет [3]. Для формулировки окончательного утверждения ОР рака яичников необходимы дополнительные данные хорошего качества.

¹ Добавочный (атрибутивный, attributable) риск определяется как заболеваемость у лиц, подвергавшихся воздействию фактора риска, минус заболеваемость у лиц, не подвергавшихся этому воздействию. Если допустить, что исходная заболеваемость связана с другими причинами, то добавочный риск – это дополнительные случаи развития заболевания, обусловленные воздействием фактора риска (прим. ред.).

Ключевое положение

➤ На основании существующих в настоящее время данных взаимосвязь между МГТ и раком яичников остается неизвестной.

РАК ЛЕГКИХ

По частоте заболеваемости рак легких занимает у женщин второе место среди раковых заболеваний, но среди ведущих причин смертности от рака среди женщин более развитых стран он превосходит РМЖ [1, 2]. Основными факторами риска являются преклонный возраст и курение (2++).

Крупное проспективное наблюдательное исследование, проведенное в Китае, показало, что заболеваемость раком легких может быть выше у тех женщин, у которых исходно менопауза уже наступила, чем у менструирующих женщин того же возраста [3] (2+). В исследовании случай-контроль, проведенном в Италии, обнаружено, что наступление менопаузы в возрасте старше 51 года было связано со снижением риска рака легких (ОШ 0,49; 95% ДИ 0,31–0,79), и что применение МГТ также имело благоприятное влияние (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,31–0,95 в сравнении с теми, кто никогда ее не использовал) [4] (2–). Данный риск значимо не менялся среди женщин с более длительным приемом МГТ. Мета-анализ 18 исследований различного типа (РКИ, исследований типа случай-контроль, когортных исследований, регистров больных раком) показал общее преимущество применения МГТ когда-либо (ОР 0,80, 95% ДИ 0,72–0,89) [5] (2++). Однако уменьшение риска отмечалось у принимавших только эстрогены, в то время как при применении комбинации Э + П значимого влияния не было. Авторы отметили, что значимые различия были обнаружены при проведении анализов только после того, как были объединены курящие и некурящие женщины, различные режимы гормональной терапии и гистологические подтипы соответственно.

В крупном наблюдательном проспективном исследовании, проведенном в Калифорнии, был сделан вывод об отсутствии взаимосвязи между приемом МГТ и риском рака легких после внесения поправок на курение, гистологию опухоли, тип менопаузы и гормональный препарат [6] (2+). На самом деле в клинических исследованиях WHI были сделаны такие выводы [7, 8]: в группе монотерапии эстрогенами получено ОШ 1,17, 95% ДИ 0,81–1,69; в группе Э + П – ОШ 1,23, 95% ДИ 0,92–1,63, но в группе комбинированной МГТ от рака легких умерло больше женщин, чем в группе плацебо (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,16–2,52) (1+). Дальнейшие анализы результатов исследования WHI (обзор результатов двух клинических исследований WHI с расширенным наблюдением после вмешательства [9] и совместный анализ данных наблюдательного исследования WHI и данных клинического исследования [10]) привели к одинаковым выводам об отсутствии общего влияния. В двух подгруппах в более позднем исследовании все же показана значимая взаимосвязь: женщины, ранее в течение 5 лет использовавшие Э + П, имели сниженный риск всех видов рака легких (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,72–0,98), схожее снижение риска развития немелкоклеточного рака легких было зарегистрировано для применявшихся ранее гормонов на протяжении от 5 до 10 лет (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,71–0,99). Менопауза в более позднем возрасте была также связана со снижением риска (1+).

Обобщая все сказанное выше, следует отметить, что данные о МГТ и раке легких противоречивы и не указывают на четкую связь МГТ с патогенезом или исходом злокачественных опухолей легких.

Ключевые положения

➤ Ни одно из двух клинических исследований WHI (монотерапия эстрогенами или Э + П) не показало значимого увеличения частоты развития рака легких среди использующих гормональную терапию в сравнении с плацебо (А).

➤ В клиническом исследовании WHI в группе Э + П риск смерти от рака легких был выше. Однако не выявлено влияния на смертность среди женщин в возрасте 50–59 лет (А).

➤ Объединение данных клинических и наблюдательных исследований WHI позволило выявить подгруппы, в которых МГТ обеспечивала защитный эффект: в отношении всех видов рака легких – предшествующее применение Э + П в течение менее 5 лет; в отношении немелкоклеточного рака легких – предшествующее применение МГТ в течение 5–10 лет (В).

➤ Курение в данном контексте также является важным фактором риска: при анализе объединенных данных клинического и наблюдательного исследования WHI курящие женщины в настоящее время имели повышенный риск, связанный с применением Э + П в течение 10 и более лет (В).

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Колоректальный рак – один из ведущих типов рака у женщин. Частота его развития варьирует в различных регионах мира, при этом скорректированный по возрасту диапазон составляет от 3 до 33 случаев на 100 000 женщин [1] (2+). Частота его возникновения сильно увеличивается с возрастом; в развитых странах средний возраст на момент диагностирования равен 70 годам. Влияние могут оказывать многие факторы риска (семейный анамнез, курение, ожирение, питание и образ жизни и др.), МГТ также упоминается в этом контексте. В очень крупном проспективном наблюдательном Исследовании здоровья медсестер (США) обнаружено, что ОР колоректального рака у принимающих в данный момент гормоны составил 0,65 (95% ДИ 0,50–0,83) [2] (2++). В мета-анализе 18 эпидемиологических исследований МГТ и колоректального рака сообщается о 20-процентном снижении (ОР 0,80, 95% ДИ 0,74–0,86) риска рака толстой кишки и 19-процентном снижении (ОР 0,81, 95% ДИ 0,72–0,92) риска рака прямой кишки у женщин в постменопаузе, когда-либо принимавших гормональную терапию, в сравнении с женщинами, никогда не принимавшими гормоны [3] (2++).

Оба рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследования WHI предоставили данные относительно рака толстой кишки и МГТ, которые не соответствовали предыдущим наблюдательным исследованиям. С одной стороны, исследование по применению Э + П у женщин с маткой показало положительное влияние (ОР = 0,63; 95% ДИ 0,43–0,92) для принимающих гормоны [4], но, с другой стороны, значимого влияния монотерапии эстрогенами на частоту развития колоректального рака у женщин с удаленной маткой не было (ОР 1,08; 95% ДИ 0,75–1,55) [5] (1+).

Сниженный риск в исследовании по применению Э + П относился главным образом к локальному заболеванию, а там, где частота заболевания была выше, имело место большее вовлечение лимфоузлов и более запущенная стадия рака на момент диагностирования среди женщин, применявших МГТ.

В последующие годы были опубликованы дополнительные данные проектов WHI, объединяющие результаты клинического и наблюдательных исследований [6] либо клинические исследо-

вания с несколькими дополнительными годами последующего наблюдения после прекращения терапии [7]; в них был сделан вывод о незначимом эффекте или об отсутствии клинически важного эффекта.

Следует отметить, что все проведенные в США исследования использовали один конкретный гормональный препарат, а именно ККЭ и МПА. В крупном наблюдательном исследовании, проведенном во Франции, в котором большинство женщин принимали отличные от МПА эстрадиол и прогестагены, применяемая когда-либо МГТ (все типы и пути введения) не была связана с риском аденомы или рака. Вместе с тем когда-либо применяемая монотерапия эстрогенами была связана с повышенным риском аденомы (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,05–1,41), в то время как риск рака был снижен (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,56–0,94) [8] (2++).

Тиболон – другой тип неэстрогенной МГТ, часто назначаемый в Европе. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием женщин с остеопорозом получены обнадеживающие результаты в отношении риска рака толстого кишечника, при этом ОР составил 0,31 (95% ДИ 0,10–0,96) [9] (1+).

В целом влияние МГТ на риск рака толстого кишечника представляется позитивным, но данные в отношении монотерапии эстрогенами противоречивы. МГТ не следует применять с единственной целью профилактики колоректального рака.

Ключевые положения

- В большинстве наблюдательных исследований показано уменьшение риска колоректального рака у женщин, использующих пероральную МГТ (B).
- В трех мета-анализах сообщалось о сниженном риске колоректального рака при применении МГТ, при этом позитивный эффект сохранялся в течение 4 лет после прекращения терапии (A).
- Результаты рандомизированного исследования WHI показали, что монотерапия эстрогенами не влияет на риск колоректального рака (A).
- В РКИ WHI при применении терапии Э + П риск колоректального рака был снижен (ОР 0,56; 95% ДИ 0,38–0,81). Это относилось главным образом к локальному заболеванию, а там, где отмечался распространенный рак, было большее вовлечение лимфоузлов и более запущенная стадия в момент диагностирования у женщин, применявших МГТ (A).
- На сегодняшний день данные о влиянии непероральной МГТ на риск колоректального рака ограничены.
- В исследовании по оценке влияния тиболона на частоту возникновения переломов (Long-term Intervention on Fractures, LIFT) было показано, что тиболон снижал риск рака толстого кишечника у женщин в возрасте 60–79 лет (A).
- МГТ не следует применять с единственной целью профилактики колоректального рака (D).

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки – это четвертый из наиболее часто встречающихся раков во всем мире у женщин и седьмой самый часто встречающийся рак в целом, при этом в 2012 году было диагностировано более 527 000 новых случаев (8% от всех случаев у женщин и 4% от всех случаев). Показатели заболеваемости раком шейки матки самые высокие в Восточной Африке и самые низкие – в Западной Азии, Австралии, Новой Зеландии и Север-

ной Америке [1] (2++). В западных странах пик заболеваемости раком шейки матки приходится на возраст 30–35 лет, после чего она неуклонно снижается до второго пика заболеваемости в пожилом возрасте. Национальные программы скрининга во многих развитых странах привели к значительному уменьшению показателей заболеваемости, в частности, заболеваемость среди женщин старше 45 лет значительно снизилась с середины 1970х годов [1].

Шейка матки – часть женского репродуктивного тракта, которая весьма чувствительна к эстрогенам (1++). Однако роль эстрогенов в развитии рака шейки матки, который тесно связан с инфицированием вирусом папилломы человека, до настоящего времени плохо изучена.

Изучение корреляции между МГТ и риском рака шейки матки затруднено в гораздо большей степени, чем оценка гормональных контрацептивов, по двум основным причинам: во-первых, МГТ используется преимущественно в богатых странах, где риск рака шейки матки был значительно снижен с помощью внедрения цитологического скрининга, и, во-вторых, использующие МГТ имеют большую склонность обследоваться более интенсивно, чем не использующие этот вид терапии. Долгосрочные когортные исследования показали отсутствие повышения риска рака шейки матки при применении МГТ [2] (2++). Единственные относительно объективные данные, касающиеся применения МГТ и рака шейки матки, а также предраковых изменений получены в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях – WHI и в исследовании влияния на сердце эстроген-прогестагеной заместительной терапии (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, HERS) (1+). В исследовании WHI (группа комбинированной терапии) цитологические результаты оценивались в течение 6-летнего периода последующего наблюдения, при этом годовой показатель выявления цитологических отклонений был значимо выше в группе МГТ, чем в группе плацебо (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,2–1,6), но не выявлено различий в частоте плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени, которые были бы сравнимы с цервикальной интраэпителиальной неоплазией II/III степени и раком шейки матки [3]. Недостаточно высокая частота выявления цитологических отклонений (ОШ 1,4; 95% ДИ 0,9–2,0) получена в исследовании HERS среди женщин группы МГТ, но так же, как и в исследовании WHI, риск рака шейки матки не был повышен [4].

Любая связь между применением МГТ и аденокарциномой шейки матки остается неясной. Недавно в ретроспективном регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии и изучавшем состояние женщин в постменопаузе (n = 243 857), которые в течение 5 лет принимали МГТ, было выявлено увеличение риска аденокарцином (стандартизованный коэффициент заболеваемости составил 1,83; 95% ДИ 1,24–2,59), в то время как риск плоскоклеточной карциномы уменьшался (стандартизованный коэффициент заболеваемости составил 0,34; 95% ДИ 0,16–0,65) [5] (2+). Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Ключевые положения

- В РКИ WHI и в исследовании HERS не было увеличения риска рака шейки матки при применении МГТ (A).
- Долгосрочные когортные исследования показали отсутствие повышения риска рака шейки матки при применении МГТ (B).

РАК ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярная карцинома – это редкое злокачественное заболевание, и вопрос какой-либо ее взаимосвязи с МГТ затрагивало мало исследований. Изучение данных, полученных в ходе исследований типа случай-контроль, проведенных в Италии, показало ОШ 0,2 (95% ДИ 0,1–0,8) для когда-либо применявших МГТ ($n = 3$) в сравнении с никогда ее не применявшими ($n = 102$) [1] (2+).

Однако в недавнем исследовании при обобщении данных, полученных в 11 когортах в США с оценкой 800 000 женщин, не выявлено влияния МГТ в целом и при проведении анализа в зависимости от возраста наступления естественной менопаузы, предшествующего или текущего применения МГТ, типа гормонов и продолжительности их приема [2] (2+). Вместе с тем исследователи выявили, что двусторонняя овариэктомиа была связана со значительным увеличением риска гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ 2,67; 95% ДИ 1,22–5,85). Они предположили, что выявленные ранее положительные взаимосвязи исчезнут, если сделать надлежащие корректировки на овариэктомию.

Ключевые положения

- ☞ Четкая связь между применением МГТ и гепатоцеллюлярной карциномой отсутствует (С).
- ☞ Двусторонняя овариэктомиа может быть связана с повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы (С).

Рак желудка, пищевода и желчного пузыря

В наблюдательном проспективном исследовании, проведенном в Шанхае (Китай) риск был повышен только у 2,1% женщин в постменопаузе, получавших МГТ, при этом частота развития рака желудка в этой подгруппе была сходна с таковой среди никогда не принимавших МГТ [3] (2+).

В этом исследовании также обнаружено, что увеличение времени, прошедшего после наступления менопаузы, и более короткий период фертильности были связаны с повышенным риском рака желудка. Это может соответствовать предыдущим исследованиям, которые показали защитное влияние МГТ в популяциях с более высокой частотой применения гормонов. Когортное исследование случай-контроль, проведенное в Великобритании, показало, что текущее применение МГТ было связано со сниженным риском рака желудка (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,33–0,96), как и применение МГТ в прошлом (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,09–0,70) [4] (2–). Действительно, мета-анализ семи наблюдательных исследований (когортных и типа случай-контроль) выявил аналогичную взаимосвязь [5]: сравнение когда-либо применявших МГТ пациенток с никогда ее не применявшими показало значительное снижение риска рака желудка (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,92) (2+).

Хотя гендерные различия в восприимчивости к раку пищевода предполагают роль эстрогенов, проведено относительно мало исследований, в которых оценивалась бы возможная связь с МГТ. Анализ 299 пациентов с раком пищевода не выявил взаимосвязи между риском опухоли и МГТ (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,41–3,32) [4] (2–). Тем не менее, мета-анализ восьми когортных исследований различного типа показал положительное влияние с 28-процентным снижением объединенного риска рака у

принимавших гормоны (ОР 0,72; 95% ДИ 0,60–0,86) [6] (2++). В то время как хорошо известно, что частота заболеваний желчного пузыря может быть даже на 50% выше у женщин, получающих пероральную МГТ, сообщения о взаимосвязи рака желчного пузыря и МГТ отсутствуют. Одно исследование, проведенное в Италии, показало повышение риска среди тех, кто когда-либо применял МГТ (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,1–9,3), при этом частота рака имела тенденцию к повышению с увеличением длительности МГТ [7] (2–).

Ключевые положения

- ☞ Существует мало исследований, в которых бы оценивалась связь между раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта, менопаузой и применением МГТ.
- ☞ МГТ может быть связана со снижением риска рака желудка (С).

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СЕКСУАЛЬНОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ В МЕНОПАУЗЕ

Здоровое старение имеет большое значение для качества жизни в целом и сексуального благополучия, а сексуальность все еще важна для многих пожилых женщин в менопаузальном периоде и за его пределами [1]. Менопаузальные симптомы тесно связаны с качеством жизни [2] (1+). Как возраст, так и сниженные уровни половых гормонов оказывают негативное влияние на сексуальную функцию, при этом значительно увеличивается сухость во влагалище/диспареуния и значимо снижается желание и либидо [3–6] (2++). Хирургическая менопауза с большей вероятностью приводит к сексуальной дисфункции, особенно сниженному сексуальному влечению, что связано с более глубокой эндокринной недостаточностью [7] (2++). Психологические факторы и отношения в социуме очень важны, поскольку они оказывают влияние на клиническую значимость сексуальных симптомов и уровень стресса у женщин в постменопаузе (2++). Особое внимание следует уделять женщинам с естественной менопаузой в более молодом возрасте, поскольку бремя преждевременной менопаузы включает в себя несколько биопсихосоциальных аспектов, влияющих на качество жизни и сексуальное благополучие, включая в некоторых случаях горе бесплодия [8] (2+). Ятрогенная менопауза у перенесших РМЖ и у женщин с другими злокачественными новообразованиями крайне разрушительна в контексте качества жизни и сексуального благополучия, и это тот вопрос, который требует дальнейшего изучения в свете складывающейся реальности перенесших рак пациенток [9] (2+).

Необходимо в обязательном порядке использовать соответствующие вопросы для оценки сексуального благополучия, поскольку женщины могут быть не готовы самостоятельно начать разговор о сексуальном интересе, поведении и активности, но они, как правило, ценят, когда об этом спрашивает врач. Валидированные методы (самостоятельно заполняемые анкеты/ежедневники и журналы событий/интервью) можно использовать должным образом с целью диагностики женской сексуальной дисфункции и получения информации о сексуальных концепциях и взаимоотношениях, принимая во внимание биопсихосоциальную модель [10] (2+).

Определение уровней циркулирующих половых стероидов обычно не приносит пользы, а диагностика андрогенного дефи-

цита у здоровых женщин не должна в первую очередь основываться на определении уровней андрогенов, поскольку данные об их корреляции со специфическими признаками и симптомами в настоящее время противоречивы [11] (1+).

Ключевая роль вульвовагинальной атрофии (ВВА), именуемой NAMS и Международным обществом по изучению сексуального здоровья женщин (International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH) урогенитальным синдромом менопаузы, всегда должна учитываться, поскольку два наиболее частых симптома, сухость влагалища и диспареуния, могут вызвать значительные изменения в других областях сексуального ответа (желание, возбуждение, удовлетворенность оргазмом), а также дисфункции тазового дна [12–14] (2++).

Многосторонний характер женской сексуальности ограничивает возможность оценки чистого влияния МГТ на женскую сексуальную дисфункцию. Тем не менее, МГТ эстрогенами в виде монотерапии или в комбинации с прогестагенами связана с небольшим или умеренным улучшением сексуальной функции, в частности, уменьшением боли, при применении у женщин с менопаузальными симптомами или в ранней постменопаузе (в течение 5 лет аменореи) [15–19] (1+). Тиболон, синтетический стероид, относящийся к селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов, полезен в лечении женщин в постменопаузе с женской сексуальной дисфункцией [20] (1+). Гормональная и негормональная терапия и/или психосексуальные методики должны быть индивидуализированы и адаптированы в зависимости от анамнеза женщины и текущих потребностей, также принимая во внимание наличие партнера, его общее и сексуальное здоровье и качество интимных отношений [15] (2++).

Ключевые положения

При рассмотрении вопроса качества жизни и сексуального благополучия необходимо учитывать возраст, тип и время, прошедшее после менопаузы, ВМС и изменение настроения, общее состояние здоровья, включая лекарственные препараты, применяемые по поводу хронических заболеваний, а также внутриличностные факторы и межличностные отношения (А).

Не полагайте, что секс не важен для пожилых женщин, и всегда пытайтесь «растопить лед» в клинической практике, задавая очень простые открытые вопросы для облегчения диалога относительно сексуального здоровья (В).

Диагностируйте и в установленном порядке лечите признаки и симптомы урогенитального синдрома менопаузы/ВВА во избежание формирования порочного круга между болью, связанной с сексуальностью, и другими проявлениями женской сексуальной дисфункции (В).

Всегда принимайте во внимание биопсихосоциальную модель, если сексуальные симптомы менопаузы имеют клиническое значение, чтобы определить оптимальный план лечения (С).

ТЕРАПИЯ АНДРОГЕНАМИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Причины андрогенной недостаточности у женщин

У женщин уровни тестостерона и предшественников андрогенов, андростендиона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и ДГЭА сульфата (ДГЭА-С), достигают пика на третьем и четвертом десятилетиях жизни и затем снижаются с возрастом, при этом наибо-

лее выраженное снижение отмечается в годы приближающейся менопаузы [1, 2] (2++). К патологическим причинам низкого уровня тестостерона у женщин относятся первичная яичниковая недостаточность, двусторонняя овариоэктомия в любом возрасте, гипопитуитаризм, надпочечниковая недостаточность и ятрогенное подавление функции яичников.

Исследование роли тестостерона у женщин было затруднено неточностью его измерения при обнаруженных низких физиологических уровнях. Использование жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии позволило определить тестостерон при низких его уровнях, но проблема вариабельности результатов разных анализов сохраняется даже при использовании этой методики [3]. К другим факторам, ограничивающим интерпретацию уровня тестостерона у женщин, относятся синтез тестостерона в периферических тканях-мишенях, в результате чего его содержание в сыворотке крови не может точно отражать воздействие андрогенов на ткани, а также то, что индивидуальные различия в чувствительности рецепторов андрогенов могут изменять эффекты тестостерона.

Тестостерон и сексуальная функция у женщин

В двух недавних крупных независимых исследованиях показана сильная взаимосвязь между уровнями общего и свободного тестостерона, андростендиона и ДГЭА и сексуальным желанием у женщин в возрасте 19–65 лет [4], а также между тестостероном и частотой мастурбации, сексуальным желанием и возбуждением у женщин в возрасте 42–52 лет при включении в 10-летнее исследование последующего наблюдения [5]. Эти исследования дают наиболее надежные данные относительно взаимосвязи между андрогенами и женской сексуальной функцией (2+).

Терапия тестостероном в лечении сексуальной дисфункции у женщин

Основное показание для применения тестостерона – лечение уменьшенного сексуального влечения, заставляющего женщину испытывать значительные страдания (ранее определялось как расстройство со сниженным сексуальным желанием [6]). До рассмотрения вопроса о проведении терапии тестостероном необходимо решить проблемы, связанные с другими причинами нарушенного сексуального желания и/или возбуждения. К ним относятся диспареуния, депрессия, побочные эффекты лекарственных препаратов, проблемы взаимоотношений и другие проблемы со здоровьем, влияющие на женщину или ее партнера.

Крупные плацебо-контролируемые РКИ неизменно показывают преимущества непрерывной терапии тестостероном у женщин с диагнозом сниженного сексуального желания, со статистически значимым улучшением сексуального удовлетворения, желания, возбуждения, удовольствия и оргазма (1++). Эти эффекты были отмечены у женщин с естественной и хирургической менопаузой, с одновременным применением МГТ и без, а также у женщин в пременопаузе в позднем репродуктивном возрасте [7–9]. Тестостерон также эффективен в ведении пациенток с нарушениями желания и возбуждения, связанными с приемом антидепрессантов [10].

Совсем недавно сниженное сексуальное желание и нарушение полового возбуждения были повторно классифицированы как единое целое: расстройство полового влечения и возбуждения [11]. Поскольку возбуждение и желание неразрывно связа-

ны между собой, а терапия тестостероном улучшает как желание, так и возбуждение, женщины, отнесенные к этой категории, должны вестись как женщины, у которых ранее было диагностировано сниженное сексуальное желание.

Андрогенные побочные эффекты терапии тестостероном зависят от дозы и могут быть предотвратимы путем применения подходящих для женщин доз и лекарственных форм. В настоящее время отсутствуют данные крупных плацебо-контролируемых РКИ о том, что трансдермальное применение тестостерона в надлежащих дозах приводит к нежелательным сердечно-сосудистым или метаболическим эффектам либо влияет на эндометрий [12, 13]. Доступные данные не указывают на повышение риска РМЖ при применении трансдермального тестостерона; до сих пор не опубликованы результаты ни одного крупного исследования с данной конечной точкой [7, 12].

Интравагинальный тестостерон в лечении вульвовагинальной атрофии

Предварительные исследования показывают, что интравагинальное применение тестостерона может стать альтернативой для лечения ВВА (1–). Рецепторы андрогенов, ароматаза (которая превращает тестостерон в эстрадиол) и 5 α -редуктаза 1-го и 2-го типа (преобразуют тестостерон в дигидротестостерон) присутствуют во всем урогенитальном тракте [14]. Было показано, что интравагинальное применение тестостерона в виде монотерапии или совместно с вагинальным эстрогеном уменьшает диспареунию, улучшает сексуальное желание, увлажнение половых путей и удовлетворение по сравнению с плацебо [15, 16]. Положительное влияние отмечено при его применении три раза в неделю [16].

Результаты этих исследований обнадеживают, но требуются более крупные исследования, прежде чем использование интравагинального тестостерона можно будет рекомендовать в клинической практике.

Тестостерон в лечении других аспектов женского здоровья

Было показано, что терапия тестостероном оказывает положительное влияние на состояние костей, при этом в наблюдательных исследованиях высказано предположение, что более высокие уровни тестостерона связаны со сниженным риском переломов. Данные РКИ относительно переломов отсутствуют. Тестостерон не показан для профилактики или лечения остеопороза (2++).

В большинстве наблюдательных исследований выявлено, что низкие уровни в крови общего, свободного и биодоступного тестостерона (свободного и связанного с альбумином тестостерона) и низкие уровни глобулина, связывающего половые гормоны, сопряжены с большей вероятностью атеросклеротического поражения сонных артерий, сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности [17–19]. Было показано, что тестостерон является вазодилататором у женщин в постменопаузе [20, 21], а в одном небольшом РКИ по терапии тестостероном у женщин с застойной сердечной недостаточностью продемонстрированы благоприятные сердечно-сосудистые эффекты [22]. Однако терапия тестостероном не должна применяться для профилактики или лечения ССЗ у женщин (2+).

РКИ указывают на благоприятное, но небольшое влияние трансдермального тестостерона на когнитивные функции у жен-

щин в постменопаузе [7, 23, 24]. Хотя эти данные обосновывают дальнейшие исследования в этой области, они не поддерживают применение тестостерона для профилактики когнитивных нарушений (1–).

Системная терапия ДГЭА у женщин

РКИ не показали преимуществ системной терапии ДГЭА перед плацебо с точки зрения улучшения сексуальной функции и метаболического здоровья у женщин в постменопаузе [12, 25]. Было показано, что пероральное применение ДГЭА оказывает незначительное позитивное влияние на связанное со здоровьем качество жизни и депрессию у женщин с надпочечниковой недостаточностью, но не на половую функцию [26] (1+).

Интравагинальный ДГЭА в лечении вульвовагинальной атрофии

Ежедневное интравагинальное применение ДГЭА показало благоприятное влияние на диспареунию и симптоматическую ВВА [27], но эти эффекты не сохраняются, когда ДГЭА используется два раза в неделю [28] (1–).

Ключевые положения

- Уровни андрогенов у женщин снижаются с возрастом, при этом нет значительного изменения, связанного с естественной менопаузой (А).
- Существуют убедительные доказательства того, что андрогены влияют на сексуальную функцию женщины, и что терапия тестостероном может быть полезной для женщин, которые утратили сексуальное желание и/или возбуждение (А).
- До рассмотрения вопроса о терапии тестостероном женщины должны быть в полной мере обследованы для выявления других поддающихся лечению причин сексуальной дисфункции, которые должны быть устранены (А).
- Терапию тестостероном следует рассматривать как клиническое исследование, которое не нужно продолжать, если женщина не ощутила значительного улучшения через 6 месяцев (А).

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ И ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Имеется ограниченное количество данных высокого качества относительно влияния нефармакологических методов и изменения образа жизни на ВМС.

Роль альтернативных методов терапии в ведении пациенток в менопаузальном периоде, как с целью облегчения симптоматики, так и для профилактики отдаленных осложнений, остается противоречивой. Исследования и мета-анализы не показали закономерной эффективности альтернативных методов лечения или безрецептурных препаратов в уменьшении тяжести или частоты приливов или ночной потливости [1] (1+).

В небольших рандомизированных исследованиях и мета-анализах препараты изофлавоноидов, полученных из сои и красного клевера, а также средства традиционной китайской медицины показали переменную эффективность в сравнении с плацебо [1–3] (1–). Терапия препаратами цимицифуги и зверобоя продырявленного была связана с развитием побочных эффектов и взаимодействий с лекарственными препаратами, поэтому должна применяться с осторожностью и с соответствующими

медицинскими рекомендациями [4, 5] (1+). Требуется дополнительные данные более крупных рандомизированных исследований для подтверждения эффективности и безопасности альтернативных методов лечения.

Медитация, релаксация, управляемое дыхание, когнитивно-поведенческая терапия и тренировка осознанности подают надежды с точки зрения ведения пациенток с приливами, но до сих пор имеется необходимость в проведении рандомизированных исследований адекватной мощности [6, 7] (1+). Рандомизированные исследования по изучению акупунктуры не показали четкого положительного влияния на ВМС, хотя в недавнем мета-анализе показана небольшая польза [8–10] (1–). Было выявлено, что гипноз уменьшает частоту возникновения ВМС и улучшает качество сна [11] (1–).

Хотя физические упражнения оказывают положительное влияние на настроение, здоровье сердечно-сосудистой и костной систем, фактические данные свидетельствуют о том, что они играют небольшую роль в ведении пациенток с вазомоторной нестабильностью [12]. В действительности у некоторых женщин это может усугубить тяжесть симптомов (1+).

Было показано, что блокада звездчатого ганглия уменьшает ВМС на 50% в течение нескольких месяцев. По-видимому, она является безопасной и хорошо переносимой техникой лечения ВМС [13] (1+).

Ключевые положения

❖ Необходимо объяснять женщинам, что альтернативные методы лечения имеют ограниченные доказательства эффективности и безопасности и не контролируются регуляторными органами (В).

❖ Управляемое дыхание, когнитивно-поведенческая терапия, тренировка осознанности, акупунктура, гипноз и блокада звездчатого ганглия могут быть полезными методиками при рассмотрении вопроса лечения ВМС (А).

БИОИДЕНТИЧНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Термин «биоидентичная» означает наличие той же молекулярной структуры, которую имеет субстанция, образующаяся в организме [1]. Поэтому эстрадиол и прогестерон, используемые в препаратах, которые производятся фармацевтическими компаниями и тщательно контролируются со стороны регулирующих органов, являются биоидентичными формами МГТ.

Биоидентичная гормональная терапия (БГТ) – неадекватно определяемый термин, часто используемый как инструмент маркетинга для описания экстемпоральных гормональных препаратов, содержащих смеси различных гормонов (в том числе эстрадиол, эстрон, эстриол, прогестерон, тестостерон и ДГЭА), которые обычно готовятся в аптеках с производственным отделом, но не подвергаются таким же строгим стандартам производства, контроля качества и нормативного контроля, как зарегистрированные препараты фармацевтической категории [1, 2] (2+). Биоидентичные гормоны не являются натуральными. Они синтезируются в лабораториях из растительного сырья таким же способом, который используется при производстве регулируемых гормональных препаратов (2+). Реклама и рекламные утверждения, направленные на безопасность и эффективность экстемпоральной БГТ, не подтверждены медицинскими доказательствами (2+).

Сторонники БГТ часто ошибочно утверждают, что их препараты производятся для удовлетворения индивидуальных потребностей женщин на основании уровней гормонов в крови или слюне. Данная концепция ошибочна с научной точки зрения, так как соотношения эстрона и эстриола к исходному эстрадиолу в организме остаются относительно постоянными, в зависимости от активности фермента в клетках, и врачам бесполезно выписывать рецепты на все три гормона в попытке сделать то, что тело делает естественным образом [1].

Имеются данные о связи рака эндометрия с эстроген-содержащей БГТ. Прогестерона, используемого в этих препаратах, может быть недостаточно для ингибирования индуцированной эстрогенами стимуляции эндометрия (3).

Порой утверждается, что анализы слюны на гормоны являются средством оценки потребности организма в гормонах и определения индивидуальных доз. Данные, достоверно подтверждающие эти заявления, отсутствуют (2+).

Экстемпоральная БГТ не дает никаких доказанных преимуществ перед аналогичными контролируруемыми препаратами и не обеспечивает достаточной защиты для пациентки, предлагаемой строгим регулированием и надзором. Все гормоны, содержащиеся в этих препаратах, доступны в виде безопасных контролируемых препаратов. Все основные научные, клинические и регулирующие органы в области женского здоровья выступают против использования этих препаратов [3–7]. Клиницист, назначающий эти препараты, подвергается риску судебных медицинских разбирательств в будущем.

Ключевые положения

❖ Назначение экстемпоральной БГТ не рекомендуется по причине отсутствия контроля качества и регуляторного надзора за этими препаратами, наряду с отсутствием доказательств ее безопасности и эффективности (В).

❖ Исследование уровней гормонов в сыворотке крови или слюне для оптимизации применяемой МГТ не рекомендуется, поскольку эти уровни имеют небольшую ценность при выборе начальных доз препаратов или в мониторинге эффективности (В).

❖ Женщинам, обращающимся с просьбой о назначении им экстемпоральной БГТ, следует рекомендовать рассмотреть регулируемые препараты, содержащие гормоны, структурно идентичные тем, которые образуются в организме. Последние доступны в широком диапазоне доз и способов применения (В).

ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ: ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Механизмы, лежащие в основе ВМС, до сих пор до конца не поняты. Лечение ВМС без гормонов возможно и может быть единственным вариантом при наличии у женщин противопоказаний к терапии эстрогенами или прогестероном. Многие фармакологические средства уменьшают частоту и интенсивность приливов; однако результаты прямых сравнений с гормональной терапией или между негормональными средствами ограничены. Каждый фармакологический метод имеет свои специфические побочные эффекты.

К препаратам, которые доказанно облегчают ВМС, относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН), некоторые противоэпилептические препараты и другие препараты центрального действия. Хотя каждая из перечислен-

ных групп препаратов показала свою эффективность в клинических исследованиях, существует очень мало исследований с прямым сравнением применения негормональных средств в лечении приливов [1–4] (1++).

Эффективность ряда СИОЗС, СИОЗСН и габапентина была показана в плацебо-контролируемых исследованиях [5–14] (1++). Все клинические исследования средств, ориентированных на ВМС, характеризуются соответствующим эффектом плацебо, который может сам по себе уменьшать приливы до 50% [15] (1++).

Информация о влиянии негормональных препаратов по сравнению с терапией эстрогенами ограничена данными по габапентину и венлафаксину. Было показано, что высокие дозы габапентина (300 мг три раза в сутки) снижают приливы аналогично применению 0,625 мг эстрогена [16]. Однако применение габапентина в этой дозе сопровождается значительными побочными эффектами. Также в рандомизированном исследовании было показано, что венлафаксин (75 мг/сут) уменьшает приливы подобно низким дозам перорального эстрадиола (0,5 мг) [17]. Прямое сравнительное исследование показало, что венлафаксин (37,5 мг в сутки, с увеличением дозы до 75 мг, капсулы с контролируемым высвобождением) имел схожую с габапентином (300 мг один раз в сутки, с увеличением дозы до 300 мг три раза в сутки) эффективность, но переносился лучше при применении у пациенток с РМЖ. Оба препарата снижали частоту и тяжесть приливов (на 66%), но побочное действие было более выраженным у габапентина [18] (1++).

Габапентин, благодаря его седативному эффекту, может быть особенно полезен пациенткам с приливами в ночное время, с ночной потливостью и неоднократными пробуждениями. Для таких женщин был предложен прием одной дозы габапентина перед сном, и данная схема лечения может помочь уменьшить побочные эффекты (4).

Сравнения исследований по венлафаксину, десвенлафаксину, пароксетину, циталопраму и эсциталопраму позволяют предположить, что эти молекулы обладают сходной эффективностью в отношении ВМС [10] (1++).

Сертралин и флуоксетин не были связаны со значительным уменьшением приливов в плацебо-контролируемых исследованиях, поэтому они не рекомендуются для лечения ВМС [7, 19–21] (1++).

По данным мета-анализа десяти исследований, клонидин, агонист α_2 -адренергических рецепторов, немного более эффективен, чем плацебо, в уменьшении приливов [2] (1++). Применение клонидина связано со значительными побочными эффектами (сухость во рту, головокружение, запор, гипотензия и седативное действие), что ограничивает его клиническое применение. Трансдермальные препараты могут превосходить пероральные за счет более стабильных уровней в крови и могут способствовать повышению приверженности терапии (4).

Женщины с РМЖ в анамнезе представляют собой важную категорию больных, у которых негормональные методы лечения являются полезными для лечения ВМС. СИОЗС/СИОЗСН уменьшают приливы до 50% у таких пациенток, и это во многих случаях является приемлемым уровнем. Аналогичная эффективность отмечается у женщин, принимающих тамоксифен [22] (1+).

СИОЗС ингибируют активность CYP2D6 – фермента, преобразующего тамоксифен в его активный метаболит, эндоксифен. Пароксетин и флуоксетин являются самыми сильными ингиби-

торами CYP2D6, в то время как венлафаксин, десвенлафаксин, циталопрам и эсциталопрам оказывают меньшее воздействие [23–26]. Вопрос какого-либо влияния взаимодействия СИОЗС или СИОЗСН с CYP2D6 на рецидивы или выживаемость при РМЖ является спорным, однако это следует учитывать при выборе терапии для лечения приливов у таких пациенток. Если есть необходимость в применении СИОЗС/СИОЗСН, следует отдавать предпочтение средствам, которые меньше влияют на метаболизм тамоксифена, например, венлафаксину и циталопраму. СИОЗС не влияют на действие ингибиторов ароматазы и могут безопасно использоваться у женщин, получающих данные препараты (4).

Продолжительность лечения ВМС негормональными средствами следует периодически пересматривать, как и при применении гормональной терапии. В начале лечения обычно требуется постепенное увеличение дозы препарата с целью минимизации побочных эффектов. Аналогичным образом отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение как минимум 2 недель во избежание появления симптомов отмены (4).

Ключевые положения

- Венлафаксин, десвенлафаксин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам эффективно уменьшают приливы у женщин в постменопаузе (А).
- Следует избегать применения пароксетина у женщин, получающих тамоксифен (А).
- Габапентин эффективен, но обладает большим количеством побочных эффектов по сравнению с СИОЗС/СИОЗСН (В).

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ

После менопаузы в эпителии влагалища и урогенитального тракта появляются гистологические и функциональные изменения, которые обусловлены снижением уровней эстрогенов, при этом более половины всех женщин в постменопаузе столкнутся с симптомами, связанными с атрофией тканей. NAMS/ISSWSH предложили новое определение для ВВА. Она была названа урогенитальным синдромом менопаузы для того чтобы более точно описать комплекс урогенитальных симптомов и признаков, связанных с менопаузой, и устранить отрицательное влияние термина «атрофия» [1].

Женщины плохо осведомлены о том, что ВВА является хроническим состоянием, существенно влияющим на сексуальное здоровье и качество жизни, и что существует эффективное и безопасное лечение [2, 3].

Все топические препараты эстрогенов (кремы, пессарии, таблетки, вагинальное кольцо) эффективно уменьшают признаки и симптомы атрофии влагалища, но они немного отличаются в своем профиле побочного действия [5–8] (1++). Также было показано, что оспемифен (СМЭР, полученный из торемифена) эффективен в лечении атрофии вульвы и влагалища [9–13] (1++). Средства для увлажнения влагалища и лубриканты, а также регулярная половая жизнь могут быть полезны для таких женщин. Средства для увлажнения влагалища могут быть так же эффективны, как и топические препараты эстрогенов, и должны предлагаться женщинам, желающим избежать применения гормональной терапии [14] (1+).

Ключевые положения

- ❖ Медицинские работники должны проявлять инициативу, чтобы помочь своим пациенткам сообщить о симптомах, связанных с ВВА, и подобрать адекватное лечение в случаях, когда вагинальный дискомфорт является клинически значимым (B).
- ❖ Лечение следует начинать рано (прежде чем произошли необратимые атрофические изменения); его необходимо продолжать для сохранения полученных преимуществ (B).
- ❖ Принципы лечения у женщин с установленным диагнозом ВВА включают восстановление физиологии урогенитального тракта и облегчение симптомов; если ВВА является единственным симптомом, следует отдавать предпочтение местному применению эстрогенов (B).
- ❖ При выборе метода топического применения эстрогенов следует руководствоваться предпочтениями пациентки (D).
- ❖ Местная терапия эстрогенами минимизирует степень системной абсорбции, и хотя вагинальное введение при длительном применении может повышать уровни эстрогенов в плазме крови, наблюдаемые уровни не выше нормального диапазона (≤ 20 пг/мл) для женщин в постменопаузе (B).
- ❖ В случае локального применения соответствующей низкой дозы эстрогенов дополнительное использование прогестагена не требуется, хотя данных по их длительному применению (более 1 года) недостаточно (B).
- ❖ Если эстрогены не эффективны или их использование нежелательно, симптомы сухости во влагалище можно облегчить путем применения вагинальных лубрикантов и увлажняющих средств, также следует рекомендовать половую жизнь на регулярной основе (C).
- ❖ Существует мало данных об использовании вагинальных эстрогенов у женщин с гинекологическими гормонально-зависимыми формами рака, поэтому их следует применять с осторожностью (D).
- ❖ Применение локальных эстрогенов у женщин, получающих тамоксифен или ингибиторы ароматазы, требует тщательного консультирования и обсуждения с пациенткой и онкологами (D).
- ❖ Препараты эстриола или тестостерона могут быть приемлемым вариантом для таких пациенток, но необходимы дополнительные исследования (C).

НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Урогенитальные методы

Ежедневное топическое применение ДГЭА является перспективным методом лечения ВВА и сопутствующих сексуальных симптомов благодаря его благоприятному профилю безопасности у женщин с противопоказаниями к МГТ [1]. Однако эффективность, по-видимому, теряется при применении поддерживающей терапии два раза в неделю [2] (1++).

Оспемифен – СМЭР, недавно одобренный для перорального применения в дозе 60 мг, показан для системного лечения связанной с ВВА умеренной и тяжелой диспареунии у женщин, которые плохо переносят или не желают применять местные или системные препараты эстрогенов [3] (1++).

Положительный каскадный эффект в отношении других показателей половой функции был документально подтвержден. Другой СМЭР, лазофоксифен, находится на стадии изучения.

Системная терапия

Комбинированный препарат ККЭ 0,45/базедоксифен 20 мг (тканеспецифический эстрогеновый комплекс) недавно был одобрен для контроля ВМС [4] (1++). Он является потенциально полезным средством для женщин, которые плохо переносят влияние прогестагенов. Данная комбинация способствовала уменьшению плотности молочных желез, но требуются дополнительные данные для подтверждения ее влияния на заболеваемость РМЖ [5].

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ НА ВОСПРИЯТИЕ МГТ

Существует иерархия научных данных, которая должна быть принята во внимание при формулировке выводов из любого научного исследования. В целом (от самого высокого стандарта или уровня доказательности до самого низкого) стандарты доказательности складываются из данных высококачественных РКИ, РКИ более низкого качества, когортных исследований, других наблюдательных исследований, таких как повторяемые структурные выборки, исследования типа случай-контроль, серии случаев и отчеты о случаях, а также, в последнюю очередь, мнений экспертов. Тем не менее, даже данные РКИ и когортных исследований необходимо интерпретировать с осторожностью, особенно в отношении МГТ (см. табл. 1).

Наблюдательные исследования (например, Исследование здоровья медицинских сестер) в основном используются для формирования гипотезы и не могут продемонстрировать причинно-следственную связь. Во многих наблюдательных исследованиях по МГТ обычно присутствуют следующие систематические ошибки:

- ❖ систематическая ошибка отбора – МГТ назначается более здоровым женщинам;
- ❖ систематическая ошибка, связанная с неточным воспоминанием – на воспоминание о предшествующей гормональной терапии могут оказать влияние последующие исходы;
- ❖ систематическая ошибка профилактики – более интенсивное наблюдение и лечение женщин, которым назначена МГТ;
- ❖ систематическая ошибка приверженности терапии – пациенты с большей приверженностью (даже по отношению к плацебо) имеют лучшие исходы;
- ❖ систематическая ошибка, связанная с выживанием – МГТ может быть прекращена по причине заболевания;
- ❖ систематическая ошибка распространенности заболеваемости – ранние нежелательные эффекты МГТ могут быть не обнаружены, если пациентка умерла до того, как вошла в когорту.

РКИ (например, WHI) используются главным образом для проверки гипотез, для доказательства или опровержения причины и следствия. Их уровень доказательности может быть снижен по причине таких факторов, как плохая приверженность терапии, превышение показателя выбывания, предусмотренного дизайном исследования, утрата заслепления, отклонение от протокола, неприемлемое обобщение данных по конкретному препарату на весь класс препаратов и некорректное обобщение результатов на группы пациентов, в отношении которых данное исследование имело недостаточную мощность. Исследование WHI было разработано для оценки исходов, связанных с применением МГТ у женщин, у которых после менопаузы прошло более 10 лет. Его результаты были обобщены для женщин в воз-

расте, близком к менопаузе, которые не были в нем должным образом представлены, и в отношении которых ряд данных WHI свидетельствует о существенных различиях в пользу в более молодом возрасте. Кроме того, в исследовании WHI изучалась только одна форма перорального эстрогена и одна форма перорального прогестагена. Обобщение этих результатов на другие дозы, другие соединения и другие пути введения выходит за пределы надлежащей методологии, тем более что данные, полученные в исследованиях другого дизайна, от оценки гистологии, метаболизма до когортного исследования, предполагают значимые различия в дозах, соединениях и способах введения.

Совет международных научно-медицинских организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) ВОЗ классифицировал частоту лекарственных реакций, которые могут быть связаны с влиянием МГТ или терапии эстрогенами (табл. 4). Однако эти показатели частоты не обязательно соответствуют статистической значимости. Редкие находки в крупных РКИ и наблюдательных исследованиях могут быть статистически значимыми по причине большого размера выборки, но могут иметь небольшую клиническую значимость в применении к конкретному пациенту в клинических условиях. Невозможность предоставить клинический контекст часто является проблемой в понимании и интерпретации результатов исследования.

Таблица 4. Классификация частоты лекарственных реакций CIOMS ВОЗ

Лекарственные реакции	Частота
Очень частые	> 1/10 (> 10%)
Типичные (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%)

ВЫВОДЫ И НЕОБХОДИМЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Представленные рекомендации IMS, основанные на фактических данных, предназначены для стимулирования оптимальной помощи всем женщинам в среднем и более старшем возрасте. Учитывая быстрый рост количества женщин среднего и зрелого возраста, крайне важно продолжать исследования, касающиеся женщин среднего возраста, с целью оптимизации качества их жизни и долгосрочного благополучия.

Основные принципы достижения этой цели заключаются в следующем:

- Преимущества и риски МГТ в значительной мере зависят от индивидуальных обстоятельств.
- Проведенные в течение последнего десятилетия исследования показали, что риски могут быть минимизированы, а преимущества – максимально увеличены путем выбора оптимального режима в оптимальный период времени.
- Безопасность МГТ зависит главным образом от возраста и времени, прошедшего после менопаузы.
- Здоровые женщины в возрасте до 60 лет не должны быть чрезмерно обеспокоены профилем безопасности МГТ.
- Новые данные и повторные анализы более старых исследований относительно возраста женщины показывают, что для большинства женщин имеется множество потенциальных преимуществ МГТ, если она применяется по четким показаниям, а риски немногочисленны, если терапия начинается в течение нескольких лет после наступления менопаузы.

➤ Данные исследований позволяют четко предположить, что с точки зрения любого увеличения риска РМЖ более значим именно прогестагенный компонент МГТ, а не эстроген.

➤ Современные прогестагены, натуральный прогестерон и СМЭР оптимизируют влияние на метаболизм и молочные железы.

➤ Недавние рандомизированные исследования, например, Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) и исследования, в которых используются суррогатные конечные точки для отдаленных осложнений, например, Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) и Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) подтверждают теорию «окна терапевтических возможностей» в раннем менопаузальном периоде, когда можно избежать вреда и достичь пользы.

➤ Растет количество данных, свидетельствующих о преимуществах первичной профилактики остеопоротических переломов и ишемической болезни сердца, а также о снижении общей смертности среди женщин, у которых МГТ была начата в период, близкий к менопаузе.

Ключевые мероприятия

➤ Со стороны управлений здравоохранения/регуляторных органов: поощрение изменения политики в отношении менопаузы и МГТ.

➤ Врачи, назначающие терапию: расширение образования и профессиональной подготовки специалистов в области здравоохранения с целью оптимизации ведения пациенток в менопаузальном периоде.

➤ Средства массовой информации: позитивное отражение данных с акцентом на преимуществах и меньшее внимание рискам.

➤ Фармацевтическая промышленность: отказ от негативных коммерческих и исследовательских решений и поощрение исследования и разработки новых схем.

➤ Женщины в менопаузальном периоде: улучшение доступа к информации, позволяющей сделать осознанный выбор и повышение проактивной уверенности в поддержании здоровья в менопаузальном периоде.

➤ МГТ: уточнение различий в действии и профилях риска с целью максимизировать преимущества и минимизировать побочные эффекты.

Список литературы доступен по адресу:

http://reproduct-endo.com.ua/lit_kons.html

**Для расчета количества кальция
в своем рационе можно
воспользоваться кальциевым
калькулятором, который
доступен по ссылке:
www.calcium-d3.com.ua**

РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО МЕНОПАУЗЕ В ОТНОШЕНИИ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА И МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, 2016

R.J. Baber, профессор, акушер-гинеколог, Сиднейская школа медицины при Сиднейском университете, глава клиники менопаузальных и менструальных нарушений при Королевской больнице Северного побережья, генеральный секретарь и президент Международного общества по менопаузе, экс-президент Австралийского общества менопаузы, г. Сидней, Австралия

N. Panay, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии, Имперский колледж Лондона, Великобритания, главный соредактор журнала *Climacteric*

A. Fenton, акушер-гинеколог, отделение гинекологии Женской больницы г. Крайстчерч, Новая Зеландия, главный соредактор журнала *Climacteric*
и рабочая группа Международного общества по менопаузе

Международное общество по менопаузе (International Menopause Society) в 2016 году подготовило данные рекомендации по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии, чтобы помочь медицинским работникам оптимизировать тактику ведения женщин в период менопаузального перехода и в последующем.

Термин «менопаузальная гормональная терапия» используется для обозначения различных видов лечения, включая применение эстрогенов, прогестагенов и комбинированных препаратов. На сегодня менопаузальная гормональная терапия является наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии.

В рекомендации Международного общества по менопаузе от 2016 года впервые включены степени рекомендаций, уровни доказательности и принципы надлежащей практики, в дополнение к отдельным спискам литературы для различных разделов. Там, где это возможно, рекомендации основаны на подтверждающих их доказательствах и связаны с ними, кроме тех случаев, когда доказательства хорошего качества отсутствуют. Особое внимание было уделено данным, опубликованным начиная с 2013 года, когда рекомендации Международного общества по менопаузе обновлялись в последний раз. Был проведен тщательный поиск соответствующих публикаций с использованием ключевых слов, специфичных для каждой области специализации, касающейся физиологии и медицины менопаузального периода. Также была взята информация из международных консенсусных заявлений, опубликованных такими органами, как Международное общество по менопаузе, Европейское общество по менопаузе и андропаузе (European Menopause and Andropause Society) и Североамериканское общество по менопаузе (North American Menopause Society).

Данные рекомендации были подготовлены экспертами, являющимися преимущественно членами Международного общества по менопаузе, при поддержке ключевых соавторов там, где это было признано целесообразным. При подготовке этих международных рекомендаций эксперты принимали во внимание географические отличия в медицинской помощи, распространенности заболеваний и характерных для разных стран подходах к ведению менопаузального периода со стороны медицинского сообщества, органов здравоохранения и общественности. Также учитывались различия в доступности и статусе регистрации лекарственных средств для менопаузальной гормональной терапии и других лекарственных препаратов.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, здоровье в зрелом возрасте, Международное общество по менопаузе, заместительная гормональная терапия, рекомендации.

РЕКОМЕНДАЦІЇ МІЖНАРОДНОГО ТОВАРИСТВА З МЕНОПАУЗИ ЩОДО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ЗРІЛОГО ВІКУ І МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ, 2016

R.J. Baber, професор, акушер-гінеколог, Сіднейська школа медицини при Сіднейському університеті, керівник клініки менопаузальних і менструальних порушень при Королівській лікарні Північного узбережжя, генеральний секретар і президент Міжнародного товариства з менопаузи, экс-президент Австралійського товариства менопаузи, м. Сідней, Австралія

N. Panay, старший викладач кафедри акушерства і гінекології, Імперський коледж Лондона, Великобританія, головний співредактор журналу *Climacteric*

A. Fenton, акушер-гінеколог, відділення гінекології Жіночої лікарні м. Крайстчерч, Нова Зеландія, головний співредактор журналу *Climacteric*
і робоча група Міжнародного товариства з менопаузи

Міжнародне товариство з менопаузи (International Menopause Society) в 2016 році підготувало дані рекомендації щодо стану здоров'я жінок зрілого віку і менопаузальної гормональної терапії, щоб допомогти медичним працівникам оптимізувати тактику ведення жінок в період менопаузального переходу і в подальшому.

Термін «менопаузальна гормональна терапія» використовується на позначення різних видів лікування, включаючи застосування естрогенів і комбінованих препаратів. Менопаузальна гормональна терапія на сьогодні є найбільш ефективним методом лікування вазомоторних симптомів і урогенітальної атрофії.

До рекомендацій Міжнародного товариства з менопаузи від 2016 року вперше увійшли ступені рекомендацій, рівні доказовості та принципи належної практики, на додаток до окремих списків літератури для різних розділів. Там, де це можливо, рекомендації засновані на доказах, що їх підтверджують і пов'язані з ними, крім тих випадків, коли докази хорошої якості відсутні. Особливу увагу було приділено даним, опублікованим починаючи з 2013 року, коли рекомендації Міжнародного товариства з менопаузи оновлювалися востаннє. Був проведений ретельний пошук відповідних публікацій із використанням ключових слів, специфічних для кожної області спеціалізації, яка стосується фізіології та медицини менопаузи. Також була взята інформація з міжнародних консенсусних заяв, опублікованих такими органами, як Міжнародне товариство з менопаузи, Європейське товариство з менопаузи і андропаузи (European Menopause and Andropause Society) та Північноамериканське товариство з менопаузи (North American Menopause Society).

Дані рекомендації були підготовлені експертами, які переважно є членами Міжнародного товариства з менопаузи, за підтримки ключових співавторів там, де це було визнано доцільним. Під час підготовки цих міжнародних рекомендацій експерти брали до уваги географічні відмінності в медичній допомозі, поширеності захворювань і характерних для різних країн підходах до ведення менопаузи з боку медичної спільноти, органів охорони здоров'я та громадськості. Також враховувалися відмінності в доступності та статусі реєстрації лікарських засобів для менопаузальної гормональної терапії й інших лікарських препаратів.

Ключові слова: менопаузальна гормональна терапія, здоров'я у зрілому віці, Міжнародне товариство з менопаузи, замісна гормональна терапія, рекомендації.

2016 IMS RECOMMENDATIONS ON WOMEN'S MIDLIFE HEALTH AND MENOPAUSE HORMONE THERAPY

R.J. Baber, Professor of Obstetrics and Gynaecology at Sydney Medical School, The University of Sydney and heads the Menopause and Menstrual disorders clinic at Royal North Shore Hospital, General Secretary and President elect of the International Menopause Society and a Past President of the Australasian Menopause Society

N. Panay, senior lecturer, Obstetrics and Gynecology Department, Imperial College London, United Kingdom, editor in chief of the journal *Climacteric*

A. Fenton, Gynecology Department, Christchurch Women's Hospital, New Zealand, editor in chief of the journal *Climacteric*
and the IMS Writing Group

The International Menopause Society (IMS) has produced these new 2016 recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy to help guide health-care professionals in optimizing their management of women in the menopause transition and beyond. The term menopause hormone therapy has been used to cover therapies including estrogens, progestogens and combined regimens. Menopausal hormone therapy today is the most effective treatment for vasomotor symptoms and urogenital atrophy.

For the first time, the 2016 International Menopause Society recommendations now include grades of recommendations, levels of evidence and 'good practice points', in addition to section-specific references. Where possible, the recommendations are based on and linked to the evidence that supports them, unless good-quality evidence is absent. Particular attention has been paid to published evidence from 2013 onwards, the last time the International Menopause Society recommendations were updated. Databases have been extensively searched for relevant publications using key terms specific to each specialist area within menopause physiology and medicine. Information has also been drawn from international consensus statements published by bodies such as the International Menopause Society, the European Menopause and Andropause Society and the North American Menopause Society.

The recommendations have been produced by experts derived mainly from the International Menopause Society, with the assistance of key collaborators where deemed advantageous. In preparing these international recommendations, experts have taken into account geographical variations in medical care, prevalence of diseases, and country-specific attitudes of the public, medical community and health authorities towards menopause management. The variation in availability and licensing of menopause hormone therapy and other products has also been considered.

Keywords: menopause hormone therapy, midlife health, International Menopause Society, hormone replacement therapy, hormone replacement therapy, recommendations.