

# Рекомендации международного общества по менопаузе в отношении здоровья женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии (2016)

The IMS Writing Group

Website: [www.imsociety.org](http://www.imsociety.org)

Впервые опубликовано в *Climacteric* 2016;19:109–150. Печатается с сокращениями. Адаптировано – С.А. Шурпяк

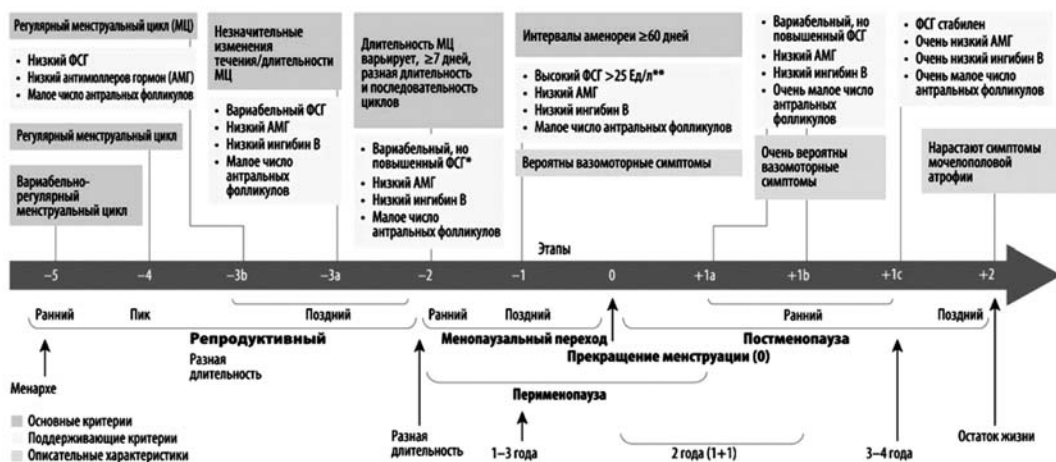
## Методология

- Основные данные и информация основываются на международных консенсусных заявлениях, опубликованных IMS, Европейским обществом по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Североамериканским обществом по менопаузе (NAMS).
- Это руководство было создано коллективом экспертов и не ограничивается исключительно членами IMS.
- Особое внимание уделялось публикациям, начиная с 2013 года.
- Использована классификация уровней доказательств,

которые подробно описаны в Руководстве № 1 Королевского колледжа акушеров и гинекологов.

- Оценка и определение уровней доказательств и рекомендаций для данного руководства изложены далее.
- Там, где это возможно, рекомендации основаны на связи с доказательствами.
- В случае отсутствия достоверных доказательств рекомендации даются на основе обширного опыта экспертов и отмечены как *рекомендации по улучшению клинической практики*. ☑

Уровни доказательств и класс рекомендаций (согласно методическим рекомендациям Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании)		
	Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++	Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++, и непосредственно применимое к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+	Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
1-	Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай–контроль или когортных исследований, или исследования случай–контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательности 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+	Правильно проведенные исследования случай–контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	
2-	Исследования случай–контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3	Неаналитические исследования, например сообщения о случае, серии случаев	
4	Мнение эксперта	



### Этапы репродуктивного старения у женщин

Основные принципы IMS, касающиеся менопаузальной гормональной терапии

- Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) остается наиболее эффективным методом терапии вазомоторных симптомов (ВС) и урогенитальных атрофий (УА).
- Другие симптомы, связанные с менопаузой, такие, как перепады настроения, боль в суставах и мышцах, а также нарушения сна, могут уменьшиться при использовании МГТ.
- Назначение индивидуализированной МГТ (в том числе препаратов андрогенов в случае необходимости) может улучшить как сексуальную жизнь, так и общее качество жизни.
- Рассмотрение вопроса о назначении МГТ должно быть частью общей стратегии, включающей также рекомендации в отношении образа жизни, диеты, физических упражнений, отказа от курения и безопасного уровня потребления алкоголя для поддержания здоровья в пери- и постменопаузе.
- МГТ должна быть индивидуализирована с учетом специфики симптомов, необходимости профилактики, личного и семейной анамнеза, результатов исследований, предпочтений и ожиданий женщины.
- Риски и преимущества МГТ отличаются с возрастом и количеством прошедших лет после последней менструации.
- Женщины со спонтанной или ятрогенной менопаузой в возрасте до 45 и особенно в возрасте до 40 лет имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. У этих женщин при отсутствии противопоказаний МГТ рекомендуется, по крайней мере, до достижения среднего популяционного возраста менопаузы.
- Во время консультирования по вопросам МГТ риски и выгоды должны обрисовываться в четких и понятных терминах, в идеале выражаться как значения абсолютного риска в реальных числах.
- МГТ не следует рекомендовать без четких показаний для ее использования.
- Женщины, принимающие МГТ, должны, по крайней мере, один раз в год приходить на медицинское консультирование с проведением объективного осмотра, необходимых лабораторных и инструментальных исследований, уточнения медицинского и семейного анамнеза. В настоящее время нет показаний к расширению скрининга с проведением маммографии или мазков из шейки матки.
- Нет никаких причин для установления обязательного лимита на длительность МГТ.
- Доза и длительность МГТ должны соответствовать целям лечения.
- Решение о прекращении или продолжении терапии должно приниматься хорошо информированной пациенткой совместно с лечащим врачом.

### Диагностика менопаузы

- Менопауза определяется как последняя менструация.
- Менопауза является ретроспективным клиническим диагнозом, поскольку последняя менструация может быть констатирована только через 12 мес аменореи.
- Менопауза является естественным и неизбежным событием, которое происходит в среднем в возрасте 51 года у белой европеоидной расы, с этническими и региональными вариациями.
- Менопауза в возрасте до 40 лет считается преждевременной.
- Точное стадирование репродуктивного старения является важным с клинической и исследовательской точки зрения.
- Критерии, которые считаются «золотым стандартом», для определения репродуктивного возраста были сформулированы Рабочей группой по стадиям старения репродуктивной системы + 10 (Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 – STRAW + 10).
- Текущие данные указывают, что критерии STRAW + 10 применимы к большинству, но не ко всем женщинам.
- Критерии не могут быть использованы при СПКЯ или первичной недостаточности яичников, а также после абляции эндометрия или гистерэктомии.

### Увеличение массы тела

#### Ключевые моменты

- Абсолютное увеличение массы тела в зрелом возрасте не может быть отнесено к менопаузе. [B]
- Гормональные изменения, которые сопровождают менопаузу, связаны с увеличением общего жира в организме и абдоминального жира, даже у стройных женщин. [B]
- Приверженность к здоровому питанию, снижение избытка калорийности в сочетании с физической активностью являются важными компонентами контроля массы тела. [A]
- Менопаузальное накопление абдоминальной жировой массы уменьшается при терапии эстрогенами, кроме того, применение эстрогенов снижает общую массу жировой ткани, улучшает чувствительность к инсулину и ассоциируется с более низким уровнем развития сахарного диабета 2-го типа. [A]

### Преждевременная недостаточность яичников

#### Ключевые моменты

- Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) определяется как первичный гипогонадизм у женщин моложе 40 лет с нормальным кариотипом и отсутствием прежде нарушений менструального цикла.
- Диагноз подтверждается при определяемых уровнях ФСГ > 40 МЕ/л минимум в двух исследованиях с интервалом в 4–6 нед.

• ПНЯ требует проведения терапии для предотвращения увеличения сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, когнитивных нарушений, деменции и паркинсонизма. [B]

• Диагностика должна включать в себя анализ гормонального статуса, исключение аутоиммунных причин, кариотипирование, исключение синдрома ломкой X-хромосомы и УЗИ органов малого таза. [X]

• Информацию относительно приливов, сухости влагалища, отсутствия либидо, артралгии, бессонницы и проблем с фертильностью следует выяснять чутко и заботливо.

• Пациенты должны быть обеспечены адекватной информацией и возможностью консультирования.

• Основным методом лечения является ГТ при отсутствии противопоказаний с использованием более высоких доз эстрогенов для женщин старше 40 лет с применением тестостерона у женщин с низким либидо. [C]

• МГТ не может рассматриваться как метод контрацепции. [X] Лечение должно продолжаться, по крайней мере, до возраста естественной менопаузы.

ЭКО с донацией ооцитов или эмбрионов имеет доказанную высокую эффективность, но неприемлемо для всех женщин с ПНЯ. [X]

### Образ жизни, физические упражнения и диета

#### Ключевые моменты

• Регулярные физические упражнения рекомендуется для уменьшения сердечно-сосудистой и общей смертности. [B]

• Оптимальным является, по крайней мере, 150 мин умеренной интенсивности физических упражнений в неделю. [B]

• При подборе интенсивности аэробной нагрузки следует учитывать возраст, гендерную специфику.

• Снижение массы тела на 5–10% достаточно для улучшения многих отклонений, связанных с синдромом инсулинорезистентности. [B]

• Следует избегать курения. [A]

• Изменения стиля жизни включают социализацию, физическую и умственную активность. [X]

• Здоровая диета должна включать в себя несколько порций фруктов и овощей в день, волокна из цельного зерна, рыбу два раза в неделю и низкое общее потребление жиров. Соль и потребление алкоголя должно быть ограничено. [X]

### Урогинекология

#### Ключевые моменты

• Такие симптомы, как сухость влагалища, болезненность, диспареуния, частое мочеиспускание, ноктурия часто наблюдаются у женщин в постменопаузе.

• Существует широкий разброс симптомов и признаков урогенитального старения.

• Урогенитальные симптомы хорошо корригируются терапией эстрогенами. [A]

• Часто требуется длительное лечение в связи с рецидивированием симптомов. При локальном использовании низких доз эстрогенов системные риски не были идентифицированы. [B]

• Системная МГТ не предотвращает развития недержания мочи и не является предпочтительным методом по сравнению с использованием местной терапии эстрогенами при лечении урогенитальных симптомов и инфекций мочевыводящих путей. [B]

• Изменения в образе жизни и тренировка мочевого пузыря рекомендуются в качестве терапии первой линии при симптоматике гиперактивного мочевого пузыря. [X]

• Антихолинергические препараты в сочетании с топической терапией эстрогенами являются первой линией медикаментозной терапии у женщин в постменопаузе с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. [A]

• Все женщины с подтвержденным стрессовым недержанием мочи могут значительно облегчить симптомы в первую очередь путем тренировки мышц тазового дна. [X]

• Дулоксетин может работать синергически с консервативной терапией.

• Некоторые женщины требуют хирургического вмешательства, на сегодня наиболее популярными процедурами являются позадилоная и трансобтураторная фиксация с помощью ленты.

• В настоящее время не признается значимость системной терапии эстрогенами у женщин с чистым стрессовым недержанием мочи. [A]

### Постменопаузальный остеопороз

#### Ключевые моменты

• Остеопороз представляет собой системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением прочности костей с повышением риска перелома при падении с высоты собственного роста.

• Остеопороз определяется значением T ≤ -2,5 балла при ДЭРА или наличием низкотравматичных переломов вследствие хрупкости костей.

• Индивидуальная 10-летняя вероятность перелома может быть оценена при помощи калькуляторов факторов риска, таких, как модель FRAX. [A]

• Пороговые критерии для вмешательств могут быть основаны на 10-летней вероятности перелома, однако будут зависеть от конкретной страны.

• Лечение может проводиться у всех пациентов с остеопоротическими переломами, или со значением T-критерия ≤ -2,5 (остеопороз), или со значением T-критерия < -1,0 > -2,5 (остеопения) при наличии дополнительных факторов риска. [A]

• Соответствующая оценка предыдущих переломов и вторичных причин остеопороза должна предшествовать любым терапевтическим вмешательствам.

• Изменения образа жизни должны быть частью любой стратегии лечения. [A]

• Выбор фармакотерапии должен основываться на балансе эффективности, риска и затрат.

• МГТ является наиболее подходящей терапией для профилактики переломов в ранней постменопаузе. [A]

### Кожа, хрящи и соединительная ткань

#### Ключевые моменты

• Эстрогены оказывают влияние на соединительную ткань всего организма. [A]

• Заметное увеличение остеоартрита у женщин после наступления менопаузы предполагает, что женские половые стероиды являются важными для гомеостаза хряща. [B]

• Деградация хрящевой ткани и необходимость хирургической замены суставов уменьшается в когорте, использующей МГТ. [A]

• Менопауза связана с рядом изменений в здоровье кожи, которые могут быть уменьшены при применении МГТ или локальной терапии эстрогенами. [A]

### Сердечно-сосудистые заболевания

#### Ключевые моменты

• У женщин в возрасте до 60 лет с недавно наступившей менопаузой без признаков сердечно-сосудистых заболеваний начало монотерапии эстрогенами снижает смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и общую смертность. [A]

• Данные о применении ежедневной непрерывной комбинированной эстроген-прогестагенной терапии являются менее надежными, однако и другие комбинированные режимы терапии, очевидно, оказывают кардиопротективный эффект, как представлено в Датском и Финском исследованиях. [A]

- Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти среди женщин, но у женщин, которые начали МГТ до 60 лет и/или до 10 лет после наступления менопаузы, в последнем Кокрановском анализе, других мета-анализах и 13-летних результатах исследования WHI отмечено стабильное снижение общей смертности. [A]

- Не рекомендуется начало МГТ после 60 лет исключительно для первичной профилактики ишемической болезни сердца. [A]

### Венозный тромбозмоблизм

#### Ключевые моменты

- Тщательная оценка личного и семейного анамнеза венозного тромбозмоблизма (ВТЭ) имеет важное значение перед назначением МГТ. [✓]

- Пероральные эстрогены противопоказаны женщинам с ВТЭ в анамнезе. [A]

- Трансдермальные эстрогены должны быть препаратами первой линии у женщин с ожирением и эпизодами ВТЭ. [B]

- Риск ВТЭ увеличивается с возрастом и при наличии факторов риска, включая врожденные и приобретенные тромбофилические нарушения. [✓]

- Риск ВТЭ возрастает при использовании пероральной МГТ, но абсолютный риск является низким у женщин в возрасте до 60 лет. [✓]

- Наблюдательные исследования указывают на более низкий риск низкодозированной трансдермальной терапии в сочетании с прогестероном, что подтверждается четким биологическим правдоподобием. [✓]

**Биологическое правдоподобие (biological plausibility)** – критерий, согласно которому наблюдаемая ассоциация, предположительно причинно-следственная, согласуется с существующими биологическими или медицинскими знаниями. Этот способ рассуждения следует применять с осторожностью, поскольку он может мешать развитию новых знаний, которые не согласуются с ранее существовавшими идеями.

- Некоторые прогестагены, такие, как МПА, производные непергананового ряда, и непрерывный комбинированный режим терапии при применении пероральной МГТ связаны с повышением риска ВТЭ. [C]

- Частота ВТЭ ниже у азиатских женщин. [C]

- Популяционный скрининг на тромбофилию не показан перед назначением МГТ. [C]

### Когнитивные функции

#### Ключевые моменты

- МГТ не следует использовать для улучшения когнитивной функции. [A]

- Здоровые женщины, рассматривающие использование МГТ при вазомоторных симптомах (ВМС) не должны быть обеспокоены тем, что МГТ отрицательно скажется на когнитивной функции. [A]

- Терапия эстрогенами может кратковременно позитивно влиять на когнитивную функцию при хирургической менопаузе при условии инициации в период овариоэктомии. [B]

- Применение здоровыми женщинами в постменопаузе пищевых добавок с фитоэстрогенами (изофлавоноидами сои) в суточной дозе, сравнимой с традиционным азиатским рационом, не оказывает общего влияния на когнитивную функцию. [A]

### Болезнь Альцгеймера и деменция

#### Ключевые моменты

- Для женщин, страдающих болезнью Альцгеймера, МГТ, иницированная после появления симптомов демен-

ции, не влияет на когнитивную функцию или замедление развития болезни. [A]

- МГТ, начатая в течение 10 лет после последнего менструального периода, ассоциируется со снижением риска болезни Альцгеймера и деменции. [B]

- МГТ с использованием эстрогенов и прогестагенов, иницированная в возрасте 65+, увеличивает риск деменции. [A]

### Другие неврологические нарушения

#### Ключевые моменты

- Невозможно определить, улучшает ли МГТ или не оказывает никакого влияния на депрессивные симптомы в ранней постменопаузе у пациенток без депрессии в анамнезе, поскольку результаты противоречивы. [A]

- Краткосрочная терапия эстрогенами может снижать выраженность симптомов депрессии, возникающих в период менопаузального перехода, и увеличивает вероятность ремиссии. [B]

- МГТ может увеличить частоту приступов у женщин с эпилепсией. [B]

- МГТ не связана с риском развития болезни Паркинсона. [B]

- Влияние МГТ на мигрень и рассеянный склероз в значительной степени неизвестны. [B]

### Рак молочной железы

#### Ключевые моменты

- Риск развития рака молочной железы, связанный с МГТ у женщин старше 50 лет, является комплексным.

- Повышенный риск связан прежде всего с добавлением синтетического прогестагена к эстрогенной терапии (непрерывный комбинированный режим ККЭ + МПА) и длительностью использования. [B]

- Риск может быть ниже при использовании микронизированного прогестерона или дидрогестерона. [C]

- Относительный риск рака молочной железы при применении МГТ низок и снижается после ее прекращения. [B]

- Недостаточно данных по безопасности для поддержки использования МГТ (монотерапии эстрогенами или эстроген-прогестагенными препаратами) у пациенток, перенесших рак молочной железы

- Риск развития рака молочной железы должен быть оценен до назначения МГТ. [D]

- Любой возможный повышенный риск развития рака молочной железы, связанный с МГТ, может быть уменьшен путем отбора женщин с более низким исходным риском, включая низкую плотность молочной железы, а также путем проведения образовательной работы относительно превентивного изменения образа жизни (снижение массы тела, уменьшение потребления алкоголя, увеличение физической активности). [D]

- У женщин, принимающих МГТ, следует проводить ежегодную маммографию. [D]

### Безопасность эндометрия и кровотечение

#### Ключевые моменты

- Кровотечение в постменопаузе – это «рак эндометрия, пока не будет доказано обратное», хотя только у 1–14% таких женщин диагностируется рак эндометрия.

- Слепая биопсия эндометрия приемлема для обследования первой линии, но информативна лишь при большой площади поражения эндометрия (более 50%). [B]

- Монотерапия эстрогенами в зависимости от дозы и длительности связана с повышенным риском развития гиперплазии и рака эндометрия. [A]

- Для защиты эндометрия требуются адекватная доза и продолжительность использования прогестагена. [A]

- Если доза эстрадиола составляет 2 мг/50 мкг или меньше, адекватными дозами микронизированного прогестерона, как представляется, являются 200 мг в сутки в течение 10–14 дней в месяц при последовательной терапии или 100 мг в сутки при непрерывном комбинированном режиме терапии. [B]
- Более высокие дозы прогестерона могут потребоваться для защиты эндометрия при использовании более высоких доз эстрадиола или у женщин с высоким индексом массы тела. [B]

### Колоректальный рак

#### Ключевые моменты

- Большинство наблюдательных исследований показали снижение риска развития колоректального рака (КРР) среди пациенток, использующих пероральную МГТ. [B]
- Три мета-анализа сообщили о снижении риска КРР при использовании МГТ с сохранением протективного эффекта на протяжении 4 лет после ее прекращения. [A]
- Результаты исследования WHI показали, что монотерапия эстрогенами не влияет на риск развития КРР. [A]
- Исследование WHI показало снижение риска развития КРР при использовании терапии Э+П, однако это относилось в основном к локальному процессу. [A]
- Данные о влиянии пероральной МГТ на риск развития КРР на сегодняшний день ограничены.
- Исследование Long-term Intervention on Fractures, LIFT, о влиянии тиболона на частоту переломов показало снижение риска развития КРР у женщин в возрасте 60–79 лет. [A]
- МГТ не должна использоваться исключительно для профилактики КРР. [D]

### Другие виды рака

#### Ключевые моменты

- В исследовании WHI не было обнаружено увеличения риска развития рака шейки матки при МГТ. [A]
- Долгосрочные когортные исследования не обнаружили увеличения риска развития рака шейки матки при использовании МГТ. [B]
- Недостаточно в настоящее время данных для выводов о взаимосвязи между МГТ и раком яичников.
- Оба клинических исследования WHI (монотерапия эстрогенами или Э + П) не показали значимого увеличения частоты развития рака легких среди принимающих МГТ в сравнении с плацебо. [A]
- В исследовании WHI в группе Э + П риск смерти от рака легких был выше, при этом не отмечено влияния на смертность среди женщин в возрасте 50–59 лет. [A]
- Не установлено четкой связи между использованием МГТ и возникновением гепатоцеллюлярной карциномы. [C]
- Двусторонняя овариоэктомия может быть связана с повышенным риском возникновения гепатоцеллюлярной карциномы. [C]
- Использование МГТ может быть связано со снижением риска развития рака желудка. [C]
- Проведено мало хороших исследований для изучения связи между раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта, менопаузой и использованием МГТ.

### Общее и сексуальное качество жизни

#### Ключевые моменты

- При рассмотрении качества жизни и сексуального благополучия следует учитывать возраст, тип и время с момента наступления менопаузы, симптомы менопаузы, общее состояние здоровья, в том числе медикаментозные препараты, которые принимаются по поводу соматической патологии, внутриличностные факторы и межличностные отношения. [A]

- Необходимы диагностика и лечение вульвовагинальной атрофии/урогенитального синдрома менопаузы с целью профилактики формирования порочного круга между болью, связанной с сексуальностью, и другими проявлениями женской сексуальной дисфункции. [B]
- При клинической значимости сексуальных симптомов менопаузы всегда необходимо учитывать биопсихосоциальную модель для разработки эффективного плана лечения. [C]

### Андрогенотерапия у женщин

#### Ключевые моменты

- Уровень андрогенов снижается с возрастом, однако нет значительных изменений, связанных с естественной менопаузой. [A]
- Существуют убедительные доказательства того, что андрогены влияют на женскую сексуальную функцию и что терапия тестостероном может быть полезна для женщин с утратой возбуждения или либидо. [A]
- Женщины должны быть в полной мере обследованы относительно других причин сексуальной дисфункции, прежде чем может рассматриваться терапия тестостероном. [A]
- Терапию тестостероном следует рассматривать в качестве клинического исследования, которое не должно продолжаться, если женщина не наблюдает позитивных эффектов в течение 6 мес. [A]

### Альтернативные методы и биоидентичная экстемпоральная гормональная терапия (БГТ)

#### Ключевые моменты

- Альтернативные методы лечения имеют ограниченные доказательства эффективности и безопасности, не контролируются регуляторными органами. [B]
- Когнитивно-поведенческая терапия, управляемое дыхание, иглоукальвание, гипноз и блокада звездчатого ганглия могут быть полезными методами, которые следует учитывать при лечении ВМС. [A]
- Экстемпоральная БГТ не рекомендуется в связи с отсутствием контроля качества этих препаратов наряду с отсутствием доказательств безопасности и эффективности. [B]
- Определение уровней гормонов в сыворотке или слюне для оптимизации МГТ не рекомендуется, поскольку они имеют небольшую ценность для улучшения менеджмента МГТ при выборе начальных доз МГТ или в мониторинге эффективности. [B]

### Фармакологические методы терапии вазомоторных симптомов

#### Ключевые моменты

- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), такие, как венлафаксин, десвенлафаксин, пароксетин, эсциталопрам и циталопрам, эффективно купируют приливы у женщин в постменопаузе. [A]
- Следует избегать применения пароксетина у женщин, получающих тамоксифен. [A]
- Габапентин эффективен в уменьшении проявлений ВМС в более высоких дозах, но имеет больше побочных эффектов, чем СИОЗСиН/СИОЗС. [B]

### Вульвовагинальная атрофия

#### Ключевые моменты

- Необходимо проводить образовательную работу с пациентами для полного уточнения симптомов вульвовагинальной атрофии (ВВА) и обращения за медицинской помощью в случае необходимости. [A]
- Лечение лучше всего начинать до развития необрати-

мых атрофических изменений и продолжать для поддержки достигнутых результатов. [B]

- Основным принципом лечения являются восстановление урогенитальной физиологии и в уменьшении проявлений симптомов.

- Когда ВВА является единственным симптомом, локальная терапия эстрогенами является предпочтительным методом. [B]

- Местная терапия эстрогенами характеризуется низким системным уровнем абсорбции эстрадиола, и даже при длительном применении уровни эстрогенов в сыворотке крови не превышают нормального диапазона (<20 пг/мл) для женщин в постменопаузе. [B]

- При применении локально низких доз эстрогенов дополнительное назначение прогестерона не требуется, однако данные о длительном применении недостаточно. [B]

- При наличии противопоказаний или неэффективности применения эстрогенов рекомендуется использование вагинальных лубрикантов и увлажняющих средств и половую жизнь на регулярной основе. [C]

- Местное применение эстрогенов у женщин, получающих тамоксифен или ингибиторы ароматазы, требует тщательного консультирования и обсуждения онкологами. [D]

- Препараты эстриола или тестостерона могут быть вариантом терапии для таких пациенток, но необходимы дополнительные исследования. [C]

- Существуют ограниченные данные о местном использовании эстрогенов у женщин с гормонально зависимыми видами рака, что требует осторожности их применения. [D]

## ВЫВОДЫ

Эти рекомендации, основанные на базе фактических данных, созданы для широкого распространения оказания оптимальной помощи всем женщинам среднего и старшего возраста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### Methodology

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Development of RCOG Green-top Guidelines (Clinical Governance Advice No. 1). <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>

### Mid-life body changes

1. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912–22.

2. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2:205–11.

3. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991;151:97–102.

4. Jacoby E, Goldstein J, Lopez A, Nunez E, Lopez T. Social class, family, and life-style factors associated with overweight and obesity among adults in Peruvian cities. *Prevent Med* 2003;37:396–405.

5. Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years, in the north of Iran: a population-based study

and regression approach. *Obes Rev* 2007;8:3–10.

6. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18664–9.

7. Pan A, Lucas M, Sun Q, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010;170:1884–91.

8. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568–75.

9. Ho SC, Wu S, Chan SG, Sham A. Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1265–74.

10. Abdounour J, Doucet E, Brochu M, et al. Effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760–7.

11. Poehlman E, Toth MJ, Gardner A. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673–8.

12. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK,

Очень важно дальнейшее продолжение исследований среди женщин среднего возраста с целью улучшения качества жизни и обеспечения долгосрочного благополучия в связи с увеличением количества женщин среднего и старшего возраста.

## Основные принципы достижения поставленной цели

- Преимущества и риски МГТ в значительной мере определяются индивидуально.

- Исследования последнего десятилетия показали, что риски могут быть минимизированы, а преимущества – максимально увеличены при выборе оптимального режима в оптимальный период времени.

- Безопасность МГТ зависит преимущественно от возраста и времени, прошедшего после менопаузы.

- Новые данные и повторные анализы предыдущих исследований относительно возраста 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.

- Полученные на сегодня данные позволяют предположить, что с точки зрения любого увеличения риска развития рака молочной железы более значим именно прогестагенный компонент МГТ, а не эстрогенный.

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

- Получено все больше данных, демонстрирующих преимущества первичной профилактики остеопоротических переломов и ишемической болезни сердца, а также снижение общей смертности среди женщин, у которых МГТ была начата в период, близкий к менопаузе.

Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226–31.

13. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann NY Acad Sci* 2000;904:502–6.

14. Wietlisbach V, Marques-Vidal P, Kuulasmaa K, Karvanen J, Paccaud F. Relation of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:432–42.

15. Rogers NH, Perle JW 2nd, Strissel KJ, Obin MS, Greenberg AS. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology* 2009;150:2161–8.

16. Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Nunez NP. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:58–66.

17. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–29.

18. Raeder MB, Ferno J, Vik-Mo AO, Steen VM. SREBP activation by antipsy-

chotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side effects? *Mol Cell Biochem* 2006;289:167–73.

19. Yuksel H, Odabasi AR, Demircan S, et al. Effects of oral continuous 17beta-estradiol plus norethisterone acetate replacement therapy on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels and body composition. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:381–7.

20. Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ. Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:395–401.

21. Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005;82:651–6.

22. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Hojgaard L, Ottesen B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res* 2001;9:622–6.

23. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1998;102:1035–40.

24. dos Reis CM, de Melo NR, Meirelles ES, Vezozzo DP, Halpern A. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas* 2003;46:59–68.

*Diagnosis of menopause*

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop-10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105–14.
2. Gelbaya TA, Nardo LG, Fitzgerald CT, Horne G, Brison DR, Lieberman BA. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges. *Fertil Steril* 2006;85:1464–8.
3. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Pub Health* 2006;96:1226–35.
4. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531–9.
5. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267–72.
6. Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, Burger HG, Mitchell ES, Sowers MF. Recommendations from a multi-study evaluation of proposed criteria for staging reproductive aging. *Climacteric* 2007;10:112–19.
7. Harlow SD, Cain K, Crawford S, et al. Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3432–8.
8. Harlow SD, Mitchell ES, Crawford S, et al. eReSTAGE Collaboration: defining optimal bleeding criteria for onset of early menopausal transition. *Fertil Steril* 2008;89:129–40.
9. Randolph JF, Jr, Zheng H, Sowers MR, et al. Change in folliclestimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the normal menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:746–54.
10. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF, 3rd. Association of antimüllerian hormone levels with obesity in late reproductive age women. *Fertil Steril* 2007;87:101–6.
11. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. e relationship between obesity and race on inhibin B during the menopause transition. *Menopause* 2005;12:559–66.
12. Huddleston HG, Cedars MI, Sohn SH, Giudice LC, Fujimoto VY. Racial

and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:413–19.

13. Randolph JF, Jr, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ. Change in estradiol and folliclestimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1555–61.
14. Randolph JF, Jr, Sowers M, Gold EB, et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1516–22.

*Premature ovarian insufficiency*

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6.
2. Ostberg JE, Story C, Donald AE, et al. A doseresponse study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol* 2007;66:557–64.
3. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002;155:339–45.
4. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, et al. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7.
5. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–71.
6. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women with underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83.
7. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6.
8. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3.
9. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update* 2015;21:787–808.
10. Pu D, Xing Y, Gao Y, Gu L, Wu J. Gene variation and premature ovarian failure: a meta analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;182:226–37.
11. Li J, Vujovic S, Dalglish R, et al. Lack of associations between ESR1 gene polymorphism and premature ovarian failure in Serbian women. *Climacteric* 2014;17:247–51.
12. Qin Y, Vujovic S, Li G, et al. Ethnic specificity of variants on the ESR1, HK3, BRSK1 genes and the 8q22.3 locus: no association with premature ovarian failure (POF) in Serbian women. *Maturitas* 2014;77:64–7.

13. La Barbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988;16:115–22.
14. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14.
15. Mishell DR Jr, Nakamura RM, Crosignani PG, et al. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:60–5.
16. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2010;94:1769–74.
17. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–61.
18. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917–31.
19. Gubbala K, Laios A, Gallos I, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014;7:69.

*Life style, diet and exercise*

1. Grindler NM, Santoro NF. Menopause and exercise. *Menopause* 2015 Sep 21. Epub ahead of print.
2. Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):38–41.

*Urogynecology*

1. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. Effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013;19:155–62.
2. Grady D, Brown JS, Vittingho E, Applegate W, Varner E, Synder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116–20.
3. Grodstein F, Lord K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;103:254–60.
4. Hendrix SL, Cochrane BR, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935–48.
5. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. Art. No: CD001405.
6. Moore K, Dumoulin C, Bradley C, et al. Adult conservative management. In

- Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. Incontinence. Paris: Health Publications Ltd, 2013:1101–228.
7. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of oestrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2004;83:892–7.
8. Robinson D, Cardozo L, Milsom I, et al. Estrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014;33:1086–91.
9. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. Incontinence. Paris: Health Publications Ltd, 2013:623–728.
10. Dmochowski R, Athanasiou S, Reid F, et al. Surgery for urinary incontinence in women. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. Incontinence. Paris: Health Publications Ltd, 2013:1307–76.
11. Sultana CJ, Walters MD. Oestrogen and urinary incontinence in women. *Maturitas* 1995;20:129–38.
12. Brandberg A, Mellstrom D, Samsioe G. Low dose oral oestrial treatment in elderly women with urogenital infections. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1987;140:33–8.
13. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: ird report of the Hormones and Urogenital erapy Committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:15–20.
14. Rees M, Pérez-López FR, Ceasu I, et al.; EMAS. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012;73:171–4.
15. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Estrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):CD005131.
16. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, et al.; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J* 2015;26:3–13.
17. Cardozo LD, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital erapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722–7.
18. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001500.

*Postmenopausal osteoporosis*

1. de Villiers TJ. Bone health and osteoporosis in postmenopausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:73–85.

2. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878–82.
  3. ISCD Combined Official Position. 2013. www.ISCD.org.
  4. Trümmli FA, Pouillins JM, Drewniak N, et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX model. *J Bone Miner Res* 2010;25:1002–9.
  5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, 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* 2002;288:321–33.
  6. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68.
  7. de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4.
  8. de Villiers TJ, Stevenson JC. The effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012;15:263–6.
  9. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–31.
  10. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443–51.
  11. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. for the LIFT Trial Investigators. Effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708.
  12. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045–52.
  13. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds.; Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington, DC: National Academies Press (US), 2011.
  14. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
  15. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151–4.
  16. Bischof-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2009;339:b3692.
  17. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
  18. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–41.
  19. Shane E, Burr D, Abrahamson B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1–23.
  20. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479–91.
  21. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637–45.
  22. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 3-year randomized, placebo- and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;12:1923–34.
  23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
  24. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. Effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68.
  25. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). European Medicines Agency. EMA/258269/2013.
  26. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
- Skin, cartilage, connective tissues*
1. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:550–3.
  2. Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C. Pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: may estrogen be a magic bullet? *Menopause Int* 2012;18:139–46.
  3. Christgau S, Tanko LB, Cloos PA, et al. Suppression of elevated cartilage turnover in postmenopausal women and in ovariectomized rats by estrogen and a selective estrogen-receptor modulator (SERM). *Menopause* 2004;11:508–18.
  4. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006;54:3194–204.
  5. Masuda Y, Hirao T, Mizunuma H. Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. *J Dermatol Treat* 2013;24:312–17.
  6. Verdier-Sévrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric* 2007;10:289–97.
  7. Surazynski A, Jarzabek K, Haczynski J, Laudanski P, Palka J, Wolczynski S. Differential effects of estradiol and raloxifene on collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Int J Mol Med* 2003;12:803–9.
- Cardiovascular disease*
1. Maruthur NM, Wang N-Y, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary artery disease risk. Results from the PREMIER trial. *Circulation* 2009;119:2026–31.
  2. Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17:540–56.
  3. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, et al. Timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012;15:217–28.
  4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13.
  5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68.
  6. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6.
  7. Salpeter SR, Cheng J, Abane L, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger women. *Ann Intern Med* 2009;122:1016–22.
  8. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77.
  9. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.
  10. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, et al. Effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:42–52.
  11. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3: CD002229.
  12. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015;22:976–83.
  13. Schierbeck LL, Rejmark L, Teng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
  14. Harman SM, Black DM, Naolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–60.
  15. Hodis HN. ELITE – Does the trial outcome confirm or refute the timing hypothesis of hormone therapy? Presented at the 14th World Congress on Menopause, May 1–4, 2014, Cancun, Mexico.
  16. Berlin IA, Andersen M, Citarella A, et al. Hormone therapy and risk of cardiovascular outcomes and mortality in women treated with statins. *Menopause* 2015;22:369–76.
- Stroke*
1. Henderson WW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric* 2012;15:229–34.
  2. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68.
  3. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3: CD002229.
  4. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519.



5. Lobo RA, Clarkson TB. Di erent mechanisms for bene t and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation. *Menopause* 2011;18:237–40.

*Coagulation, venous thromboembolism disease and MHT*

1. White RH. e epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):14–8.
2. Archer DF, Oger E. Estrogen and progestogen e ect on venous thromboembolism in menopausal women. *Climacteric* 2012;15:235–40.
3. Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res* 2014;43:21–32.
4. Roach RE, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, et al. e risk of venous thrombosis in individuals with a history of super cial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood* 2013;122:4264–9.
5. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al.; Women’s Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–80.
6. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772–80.
7. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68.
8. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014;174:25–31.
9. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–31.
10. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and ThromboEmbolism Risk Study Group. Di erential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428–32.
11. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al.; Estrogen and thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–5.
12. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscleromb Vasc Biol* 2010;30:340–5.
13. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al.; Estrogen and thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495–500.
14. Canonico M, Oger E, Conard J, et al.; Estrogen and ThromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: di erential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. e ESTHER Study. *J romb Haemost* 2006;4:1259–65.
15. Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:488–93.
16. Blondon M, Van Hylckama Vlieg A, Wiggins KL, et al. Di erential associations of oral estradiol and conjugated equine estrogen with hemostatic biomarkers. *J romb Haemost* 2014;12:879–86.
17. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. E ects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and brinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscleromb Vasc Biol* 1997;17:3071–8.
18. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. E ects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, brinolysis, in ammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *romb Haemost* 2001;85:619–25.
19. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Di erential e ects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscleromb Vasc Biol* 2003;23:1671–6.
20. Post MS, Christella M, omassen LG, et al. E ect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo controlled study in postmenopausal women. *Arterioscleromb Vasc Biol* 2003;23:1116–21.

*Central nervous sy em*

1. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:90–8.
2. Henderson VW. Gonadal hormones

- and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health* 2011;7:81–93.
3. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. E ects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: ndings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Active Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833.
4. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term e ects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 2013;173:1429–36.
5. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;14:572–9.
6. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. E ects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and a ect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802–10.
7. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. E ects of conjugated equine estrogens on cognition and a ect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152–61.
8. Ya e K, Vittingho E, Ensrud KE, et al. E ects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006;63:945–50.
9. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA, et al. E ects of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005;118:1232–9.
10. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1007–15.
11. Henderson VW. Alzheimer’s disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention a er menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:99–106.
12. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles E. e nature of the e ect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101:485–512.
13. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489–99.
14. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58.
15. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer’s disease risk: understanding discrepant

- inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138:1031–9.
16. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer’s disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103–5.
17. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Ya e K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163–9.
18. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, et al. Hormone therapy and AD dementia: new ndings from the Cache County study. *Neurology* 2012;79:1846–52.
19. Ya e K, Krueger K, Sarkar S, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344:1207–13.
20. Ya e K, Krueger K, Cummings SR, et al. E ect of raloxifene on the prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:683–90.
21. Henderson VW, Ala T, Sainani KL, et al. Raloxifene for women with Alzheimer disease: A randomized controlled pilot trial. *Neurology* 2015;85:1937–44.
22. Krejlikamp-Kaspers S, Kok L, et al. E ect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65–74.
23. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;78:1841–8.
24. Bchtemann D, Luppa M, Bramesfeld A, Riedel-Heller S. Incidence of late-life depression: a systematic review. *J A ect Disord* 2012;142:172–9.
25. Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Ya e K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322–30.
26. Schmidt PJ, Nieman L, Danace au MA, et al. Estrogen replacement in perimenopausal depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414–20.
27. Soares CD, Almeida OP, Jo e H, Cohen LS. E cacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529–34.
28. Brandes JL. e uence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1824–30.
29. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 2003;43:470–8.

30. Christianson MS, Mensah VA, Shen W. Multiple sclerosis at menopause: Potential neuroprotective effects of estrogen. *Maturitas* 2015;80:133–9.
31. Wang P, Li J, Qiu S, Wen H, Du J. Hormone replacement therapy and Parkinson's disease risk in women: a meta-analysis of 14 observational studies. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2015;11:59–66.
32. Parkinson Study Group POETRY Investigators. A randomized pilot trial of estrogen replacement therapy in postmenopausal women with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:757–60.
33. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:1447–51.
- Breast cancer**
1. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al.; WHI Investigators. In use of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243–53.
2. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–15.
3. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. Use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589–93.
4. Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:144–56.
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
6. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11.
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al.; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684–92.
8. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended followup of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–86.
9. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027–32.
10. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:717–22.
11. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al.; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135–46.
12. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among postmenopausal women in France. *PLoS One* 2013;8:e78016.
13. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol–progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65–73.
- Endometrial safety and bleeding**
1. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799–816.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Practice Bulletin no. 128. *Obstet Gynecol* 2012;120:197–206.
3. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553–5.
4. Woodru JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1213–23.
5. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131–7.
6. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000402.
7. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370–5.
8. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739–48.
9. Allen N, Tsilidis K, Key T, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394–403.
10. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011;18:1060–6.
11. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Spero L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018–24.
12. Stovall DW, Utian WH, Gass ML, et al. Effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause* 2007;14:510–17.
13. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. *Scandinavian Long Cycle Study Group. Maturitas* 1999;32:161–70.
14. Erkkola R, Kumento U, Lehmuskoski S, Mattila L, Mustonen M. No increased risk of endometrial hyperplasia with xed longcycle estrogen-progestogen therapy after ve years. *J Br Menopause Soc* 2004;10:9–13.
15. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394–403.
16. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911–18.
17. Clarke MJ. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000486.
18. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000;95:95–103.
19. Ronkin S, Northington R, Baracat E, et al. Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;105:1397–404.
20. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015;22:36–43.
21. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O; Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014;17:173–82.
22. Goldstein SR, Neven P, Cummings S, et al. Postmenopausal evaluation and risk reduction with lasofoxifene (PEARL) trial: 5-year gynecologic outcomes. *Menopause* 2011;18:17–22.
- Ovarian cancer**
1. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–72.
2. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835–42.
3. Gompel A, Burger H. A Commentary on a recent update of the ovarian cancer risk attributable to menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2015;18:376–8.
- Lung cancer**
1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
2. Weir HK, Thompson TD, Soman A, Muller B, Leadbetter S. The past, present, and future of cancer incidence in the United States: 1975 through 2020. *Cancer* 2015;121:1827–37.
3. Gallagher LG, Rosenblatt KA, Ray RM, et al. Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 2013;24:1305–14.
4. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Reproductive and hormonal factors and the risk of lung cancer: the EAGLE study. *Int J Cancer* 2013;132:2630–9.
5. Greiser CM, Greiser EM, Duren M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer – systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:198–204.
6. Clague J, Reynolds P, Sullivan-Halley J, et al. Menopausal hormone therapy does not increase lung cancer risk: results from the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:560–4.
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413–21.

8. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a posthoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243–51.

9. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68.

10. Schwartz AG, Ray RM, Cote ML, et al. Hormone use, reproductive history and risk of lung cancer: the Women's Health Initiative studies. *J Oncol* 2015;10:1004–13.

*Colorectal cancer*

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383:1490–502.

2. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128:705–12.

3. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574–82.

4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, 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* 2002;288:321–33.

5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.

6. Prentice RL, Pettinger M, Beresford SA. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1531–7.

7. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68.

8. Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, et al. Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias. *Eur J Epidemiol* 2012;27:439–52.

9. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. Effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708.

*Cervical cancer*

1. <http://www.cancer-researchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/incidence/uk-cervical-cancer-incidence-statistics> (section reviewed 11/06/2014).

2. Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:87–107.

3. Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, et al. Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:410–19.

4. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, et al. e positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000;133:942–50.

5. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen HK, Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;131:E537–43.

*Upper gastrointestinal cancers*

1. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003;105:408–12.

2. McGlynn KA, Sahasrabudhe W, Campbell PT, et al. Reproductive factors, exogenous hormone use and risk of hepatocellular carcinoma among US women: results from the Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl):1266–72.

3. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007;56:1671–7.

4. Lindblad M, Garc3a Rodriguez LA, Chandanos E, Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2006;94:136–41.

5. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:20–38.

6. Wang BJ, Zhang B, Yan SS, et al. Hormonal and reproductive factors and risk of esophageal cancer in women: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2015 Mar 23. Epub ahead of print 7. Gallus S, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C. Postmenopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. *Int J Cancer* 2002;99:762–3.

*General and sexual quality of life in the menopause*

1. Lindau ST, Gavrilova N. Sex, health, and years of sexually active life gained

due to good health: Evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. *BMJ* 2010;340:c810.

2. Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flashes and night sweats. *Climacteric* 2013;16:235–9.

3. Appa AA, Creasman J, Brown JS, et al. e impact of multimorbidity on sexual function in middle-aged and older women: beyond the single disease perspective. *J Sex Med* 2014;11:2744–55.

4. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:442–52.

5. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001;76:456–60.

6. Lonnne-Ho mann RA, Dennerstein L, Leher P, Szoeko C. Sexual function in the late postmenopause: a decade of follow-up in a population-based cohort of Australian women. *J Sex Med* 2014;11:2029–38.

7. Erekson EA, Martin DK, Ratner ES. Oophorectomy: the debate between ovarian conservation and elective oophorectomy. *Menopause* 2013;20:110–14.

8. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481–9.

9. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function in a breast cancer. *J Sex Med* 2011;8:294–302.

10. Bitzer J, Girdali A, Pfau J. A standardized diagnostic interview for hypoactive sexual desire disorder in women: standard operating procedure (SOP Part 2). *J Sex Med* 2013;10:50–7.

11. Wierman ME, Arit W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489–510.

12. Levine K, Williams R, Harmann K. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:661–6.

13. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014;17:3–9.

14. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and e North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557–63.

15. Nappi RE, Davis SR. e use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012;15:267–74.

16. Nappi RE, Domoney C. Pharmacogenomics and sexuality: a vision. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):25–30.

17. Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:875–87.

18. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2012;15:213–16.

19. Nastro CO, Lara LA, Ferriani RA, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. Art. No.: CD009672.

20. Biglia N, Ma ei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:804–14.

*Androgen therapy for perimenopausal and postmenopausal women*

1. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53.

2. Haring R, Hannemann A, John U, et al. Agespeci c reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408–15.

3. Legro RS, Schla WD, Diamond MP, et al. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5305–13.

4. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015;12:358–73.

5. Randolph JF, Jr, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:258–66.

6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.

7. Wierman ME, Arit W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489–510.

8. Davis SR, Papalia MA, Norman RJ, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treatment of decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a placebo-controlled randomized, dose-ranging study. *Ann Intern Med* 2008;148:569–77.

9. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis S. Transdermal testosterone improves mood, well being and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003;10:390–8.
10. Fooladi E, Bell RJ, Jane F, Robinson PJ, Kulkarni J, Davis SR. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:831–9.
11. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing, 2013.
12. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536–42.
13. Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008;359:2005–17.
14. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, et al. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril* 2003;79:925–31.
15. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284–90.
16. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:1262–70.
17. Sievers C, Klotsche J, Pieper L, et al. Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163:699–708.
18. Laughlin GA, Goodell V, Barrett-Connor E. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:740–7.
19. Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, et al. Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;204:255–61.
20. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath BP, Davis SR. Parental testosterone improves endothelium-dependent and independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:158–61.
21. Davison S, Ippahawong J, Blanchard J, et al. Pharmacokinetics and acute safety of inhaled testosterone in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2005;45:177–84.
22. Lellamo F, Volterrani M, Caminiti G, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1310–16.
23. Davis SR, Davison SL, Gavrilescu M, et al. Effects of testosterone on visuospatial function and verbal fluency in postmenopausal women: results from a functional magnetic resonance imaging pilot study. *Menopause* 2014;21:410–14.
24. Davison SL, Bell RJ, Gavrilescu M, et al. Testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women: Results from a pilot study. *Maturitas* 2011;70:307–11.
25. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1642–53.
26. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3676–81.
27. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923–31.
28. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, et al. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:590–607.
- Complementary therapies*
1. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001395.
2. Shakeri F, Taavoni S, Goushegiri A, Haghani H. Efficacy of red clover in alleviating menopausal symptoms: a 12-week randomized, controlled trial. *Climacteric* 2015;18:568–73.
3. Taylor-Swanson L, Omas A, Ismail R, et al. Effects of traditional Chinese medicine on symptom clusters during the menopausal transition. *Climacteric* 2015;18:142–56.
4. Lim TY, Considine A, Quaglia A, Shawcross DL. Subacute liver failure secondary to black cohosh leading to liver transplantation. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2013009325.
5. Liu Y-R, Jiang Y-L, Huang R-Q, Yang J-Y, Xiao B-K, Dong J-X. Hypericum perforatum L. preparations for menopause: a meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric* 2014;17:325–35.
6. Carpenter JS, Burns DS, Wu J, et al. Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med* 2013;28:193–200.
7. Norton S, Chilcot J, Hunter MS. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flashes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. *Menopause* 2014;21:574–8.
8. Castelo Branco de Luca A, Maggio da Fonseca A, Carvalho Lopes CM, Bagnoli VR, Soares Jr JM, Baracat EC. Acupuncture-ameliorated menopausal symptoms: single-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Climacteric* 2011;14:140–5.
9. Chiu HY, Shyu YK, Chang PC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms in breast cancer survivors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Nurs* 2015 Jun 3. Epub ahead of print.
10. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015;22:234–44.
11. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:291–8.
12. Daley AJ, Omas A, Roalke AK, et al. Effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomized controlled trial. *BJOG* 2015;122:565–75.
13. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause* 2014;21:807–14.
- Bioidentical hormone therapy*
1. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11:356–67.
2. MacLennan AH, Sturdee DW. 'bioidentical/bioequivalent' hormone scam. *Climacteric* 2006;9:1–3.
3. Endocrine Society: Position Statement: Bioidentical Hormones, October 2006: <http://www.endosociety.org>
4. Huntley AL. Compounded or confused? Bioidentical hormones and menopausal health. *Menopause Int* 2011;17:16–18.
5. Schmidt P. 2012 Hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257–71.
6. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. Committee Opinion No. 532. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120:411–15.
7. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4.
- Vasomotor symptoms: MHT and pharmacologic treatments*
1. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831–7.
2. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–71.
3. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD004923.
4. Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1171–9.
5. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059–63.
6. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827–34.
7. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of uoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578–83.
8. Evans ML, Pritts E, Vittingho E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:161–6.
9. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23:6919–30.
10. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 2008;15:655–60.
11. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010;28:3278–83.
12. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:267–74.

13. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337–45.
14. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:818–24.
15. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavoie BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001;19:4280–90.
16. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41–8.
17. Jo e H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1058–66.
18. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, crossover clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28:5147–52.
19. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, et al. Citalopram and uoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18–26.
20. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. A variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause* 2007;14:841–5.
21. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. The effectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109:823–30.
22. Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C. Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis. *Menopause* 2009;16:477–83.
23. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30–9.
24. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.
25. Noehr-Jensen L, Zwisler ST, Larsen F, Sindrup SH, Damkier P, Brosen K. Escitalopram is a weak inhibitor of the CYP2D6-catalyzed O-demethylation of (+)-tramadol but does not reduce the hypoalgesic effect in experimental pain. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:626–33.
26. Lash TL, Pedersen L, Cronin-Fenton D, et al. Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram. *J Cancer* 2008;99:616–21.
- Postmenopausal vulvovaginal atrophy*
1. Portman DJ, Gass ML; 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. *Climacteric* 2014;17:557–63.
2. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36–44.
3. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (Clarifying Vaginal Atrophy's Impact On Sex and Relationships) Survey: Implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013;10:2232–41.
4. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194–203.
5. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric* 2015;18:121–34.
6. Simon JA, Maamari RV. Ultra-low-dose vaginal estrogen tablets for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):37–43.
7. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local estrogen therapy for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD 001500.
8. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the IMS Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22.
9. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015;18:226–32.
10. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning. *J Sex Med* 2009;6:603–16.
11. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015; 18: 233–40.
12. Pinkerton JV, Omas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:142–54.
13. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-estrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomized, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014;78:91–8.
14. Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2013;16:305–12.
- Novel menopause therapies*
1. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, et al.; other participating members of the WA Prasterone Group. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015;22:950–63.
2. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, et al.; VVA Prasterone Group. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:590–607.
3. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:233–40.
4. Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric* 2013;16:618–28.
5. Smith CL, Santen RJ, Komm B, Mirkin S. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Res* 2014;16:212.