

Заявление Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии об обновлении позиции по менопаузе (2017)

Rhoda H. Cobin, MD, MACE¹; Neil F. Goodman, MD, FACE²;
от имени Научного комитета по репродуктивной эндокринологии ААСЕ
Адаптировано – С.А. Шурляк

Это заявление Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) / Американского колледжа эндокринологии (АСЕ) предназначено для обновления, а не для замены предыдущих руководств по клиническому менеджменту менопаузы, опубликованных в 2011 году. В настоящем документе рассматриваются новые клинические исследования, опубликованные с тех пор, а также новая информация о возможных рисках и преимуществах препаратов, доступных для лечения симптомов менопаузы.

ААСЕ подкрепляет предыдущие рекомендации и дает дополнительные рекомендации на основе новых данных:

- Проанализирована новая информация, полученная в результате рандомизированных клинических испытаний и эпидемиологических исследований, опубликованных после 2011 года.
- Никакие предыдущие рекомендации из руководств по клиническому менеджменту менопаузы 2011 года не были отменены или изменены.
- Более новая информация усиливает рекомендации ААСЕ по использованию гормональной терапии у разных женщин.
- Более новая информация помогает в использовании различных типов эстрогенов, SERM и прогестерона, а также путей их введения.
- Более новая информация поддерживает предыдущие рекомендации против использования биоидентичных гормонов.
- Поддерживается использование негормональной терапии для симптоматического лечения симптомов менопаузы.

Новые рекомендации в этом заявлении включают:

1. Использование менопаузальной гормональной терапии у пациентов с климактерическими симптомами должно основываться на учете всех факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, возраста и времени от начала менопаузы.

2. Использование трансдермальных эстрогенов по сравнению с пероральными препаратами может уменьшить тромботические риски и, возможно, риски развития инсульта и ишемической болезни сердца.

3. Когда требуется использование прогестерона, микронизированный прогестерон считается более безопасной альтернативой.

4. У пациентов с менопаузальными симптомами, у которых существует значительный риск использования заместительной гормональной терапии (ЗГТ), использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и, возможно, других негормональных агентов может обеспечить значительное облегчение симптомов.

5. ААСЕ не рекомендует использовать биоидентичную гормональную терапию.

6. ААСЕ полностью поддерживает рекомендации Коми-

тета по лечению и борьбе с онкологией в отношении менопаузальной терапии у женщин с раком молочной железы.

7. ЗГТ не рекомендуется для профилактики сахарного диабета.

8. У женщин с ранее диагностированным сахарным диабетом использование ЗГТ должно быть индивидуализировано, с учетом возрастных, метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска.

Сокращения:

ААСЕ – Американская ассоциация клинических эндокринологов; АСЕ – Американский колледж эндокринологии; BMI – индекс массы тела; САС – кальцификация коронарных артерий; СЕЕ – конъюгированный конский эстроген; СЕРО – Comite de l'Evolution des Pratiques en Oncologie; САD – болезнь коронарных артерий; СИМТ – толщина каротидной интимы; СVD – сердечно-сосудистые болезни; FDA – Управление по контролю за продуктами и лекарствами; HDL – липопротеины высокой плотности; HT – гипертония; KEEPS – Kronos Early Estrogen Prevention Study; LDL – липопротеины низкой плотности; MBS – метаболический синдром; МРА – медроксипрогестерона ацетат; RR – относительный риск; SERM – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; SSRI – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; VTE – венозный тромбоемболизм; WHI – Women's Health Initiative.

Введение

В 2011 году были опубликованы последние клинические рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) / Американского колледжа эндокринологии (АСЕ) по лечению в менопаузе [1]. Это заявление ААСЕ / АСЕ было подготовлено в соответствии с «Протоколом для стандартизированного производства клинических руководств, алгоритмов и опросников Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии – Обновление 2014 года». Каждая рекомендация была оценена и основана на доказательствах, которые были проанализированы группой экспертов. Данное заявление не заменяет предыдущее руководство. Если не указано иное, рекомендации не изменились.

В этом заявлении основное внимание будет уделено новой информации и доказательствам, опубликованным со времени выхода последних рекомендаций «ААСЕ Medical Guidelines for Clinical Practice for Diagnosis and Treatment of Menopause».

Исследование Women's Health Initiative (WHI) в 2002 году представляло собой первое крупное рандомизированное контролируемое клиническое исследование по заместительной гормональной терапии (ЗГТ). В отличие от преды-

Эффекты постменопаузальной гормональной терапии на сердечно-сосудистые исходы в WHI-исследованиях эстроген-прогестин и только эстроген относительно возраста и времени включения в исследование

Исход	Фаза вмешательства			
	Эстроген-прогестин RR (95% CI)	P	Только эстроген RR (95% CI)	P
<i>CAD</i>				
50-59 лет	1.34 (0.82-2.19)	.81	0.60 (0.35-1.04)	.08
60-69 лет	1.01 (0.73-1.39)		0.95 (0.72-1.24)	
70-79 лет	1.31 (0.93-1.84)		1.09 (0.80-1.49)	
<i>MI</i>				
50-59 лет	1.32 (0.77-2.25)	.55	0.55 (0.31-1.00)	.02
60-69 лет	1.05 (0.74-1.47)		0.95 (0.69-1.30)	
70-79 лет	1.46 (1.00-2.15)		1.24 (0.88-1.75)	
<i>Инсульт</i>				
50-59 лет	1.51 (0.81-2.82)	.50	0.99 (0.53-1.85)	.77
60-69 лет	1.45 (1.00-2.11)		1.55 (1.10-2.16)	
70-79 лет	1.22 (0.84-1.79)		1.29 (0.90-1.86)	
<i>Легочная эмболия</i>				
50-59 лет	2.05 (0.89-4.71)	.61	1.53 (0.63-3.75)	.28
60-69 лет	1.69 (1.01-2.85)		1.72 (0.94-3.14)	
70-79 лет	2.54 (1.27-5.09)		0.85 (0.39-1.84)	
<i>Тромбоз глубоких вен</i>				
50-59 лет	3.01 (1.36-6.66)	.58	1.66 (0.75-3.67)	.93
60-69 лет	1.52 (0.97-2.40)		1.41 (0.87-2.27)	
70-79 лет	1.96 (1.19-3.24)		1.53 (0.87-2.69)	

Сокращения: CAD – заболевание коронарных артерий; CI – доверительный интервал; MI – инфаркт миокарда; RR – относительный риск. Данные из [7], Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended posts stopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013;310:1353-1368. Copyright © 2013. American Medical Association. All rights reserved.

дущих эпидемиологических, обсервационных или небольших исследований, WHI выявило отрицательное влияние ЗГТ на сердечно-сосудистый риск у женщин в постменопаузе, обнаружив при этом небольшое увеличение относительного риска рака молочной железы у женщин, получавших комбинацию эстрогена с прогестероном, но не при использовании чистых эстрогенов. AACE / ACE рассмотрели предыдущие клинические рекомендации, касающиеся менопаузы и другие результаты исследований WHI. Однако WHI ограничивался пожилыми женщинами со средним возрастом 63 года, через много лет после начала менопаузы, и теми, у кого не было вазомоторных симптомов.

После публикации руководящих принципов относительно менопаузы AACE/ACE был опубликован ряд вторичных анализов WHI. Исследование Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) оценило влияние ЗГТ на молодых женщин в постменопаузе. Также были завершены дополнительные исследования относительно рака молочной железы у женщин, получавших гормоны. Опубликованы дополнительные исследования, сравнивающие различные типы гормонов и пути их введения. Использование биоидентичного гормонального лечения обсуждалось в последнем издании руководящих принципов, но с тех пор FDA опубликовала дополнительные предупреждения относительно этой формы терапии, повторно подтверждая предыдущую рекомендацию AACE. Наконец, было расширено использование негормональных средств в лечении симптомов менопаузы. В текущем обзоре будет представлена обновленная информация по этим вопросам.

Влияние возраста на результаты

Исследование KEEPS

Это рандомизированное контролируемое клиническое исследование было основано на гипотезе о том, что критическое окно времени существует, когда риск сердечно-сосудистых заболеваний не может быть увеличен и, возможно, фактически может быть уменьшен путем применения ЗГТ, в частности, при использовании только эстрогенов. В исследовании на 9 сайтах было рандомизировано 728 женщин в возрасте от 42 до 58 лет в постменопаузе от 6 до 36 месяцев с хорошим состоянием здоровья при широких критериях исключения:

- предшествующие или текущие сердечно-сосудистые заболевания (CVD), включая инфаркт миокарда, стенокардию, застойную сердечную недостаточность, тромбоэмболическое заболевание;
- курение более 10 сигарет в день;
- индекс массы тела (BMI) >35 кг/м²;
- дислипидемия (липопротеины низкой плотности (LDL) >90 мг/дл, триглицериды >400 мг/дл);
- неконтролируемая гипертензия – НТ (систолическое артериальное давление >150 мм рт.ст. и / или диастолическое артериальное давление >95 мм рт.ст.);
- глюкоза >126 мг/дл.

Пациенты принимали либо пероральные конъюгированные эстрогены (Premarin, 0,45 мг), трансдермальный эстрадиол (Climara, 50 мкг) либо плацебо с микронизированным

Объединенные результаты двух гормональных исследований (E + P и только E) в WHI

	Контроль	CAD	OR (95% CI)	Значение P для взаимодействия
<i>MBS отсутствует</i>				04
Плацебо	217	67	1.0 референт	
HT	243	70	0.98 (0.66-1.48)	
<i>MBS присутствует</i>				
Плацебо	185	87	1.0 референт	
HT	172	135	1.72 (1.20-2.47)	

Сокращения: CAD – заболевания коронарных артерий; CI – доверительный интервал; E – эстроген; HT – гипертония; MBS – метаболический синдром; OR – отношение шансов; P – прогестерон; WHI – Women’s Health Initiative.

Скорректированный для базовой истории инфаркта миокарда, курения, возраста, образования и снижения уровня липидов с использованием логистического анализа (Wild RA и др. CHD-события в WHI-процедурах гормональной терапии: действительно ли наличие или отсутствие метаболического синдрома в исходном состоянии изменяют риск? Abstract S-3; 21st Annual Meeting of NAMS. Menopause. 2010;17:1216).

прогестероном (Prometrium, 200 мг) в течение 12 дней в месяц или плацебо для женщин с интактной маткой.

Как первичные конечные точки были выбраны прогрессирование кальцификации коронарных артерий (CAC) (измерялось с помощью компьютерной томографии) и толщина каротидной интимы (СІМТ), вторичные исследования включали провоспалительные и коагуляционные маркеры в каждой группе. Результаты были представлены по истечении 4 лет.

Предварительные результаты не показали разницы в скорости прогрессирования в СІМТ в трех группах. Статистически значимых различий с учетом очень небольших изменений в течение периода исследования и небольшого количества пациентов не наблюдалось. Однако исходные сообщения указывали на меньшую прогрессию кальцификации коронарных артерий в группах, получавших эстроген (у женщин с исходной кальцификацией коронарных артерий, равной 0); прогрессирование кальцификации коронарных артерий (определяемое как 5 единиц и более) имело место у 10,5% пациентов, получавших пероральный конъюгированный конский эстроген (СЕЕ), у 12,8% – получавших трансдермальный эстроген и у 14,3% – получавших плацебо. Для женщин с исходной кальцификацией коронарных артерий >0 соответствующие значения были равны 63, 64% и 73%.

Никакие препараты эстрогенов не повышали артериальное давление. Пероральные конъюгированные конские эстрогены увеличивали количество липопротеинов высокой плотности, уменьшали уровень липопротеинов низкой плотности, повышали уровень триглицеридов и С-реактивного белка, тогда как трансдермальный эстрадиол улучшал уровень глюкозы и чувствительность к инсулину и не влиял на другие биомаркеры. Было отмечено, что даже при наличии изменений они были довольно небольшими и оставались в нормальном диапазоне, даже при «статистической значимости».

Как и ожидалось в таком коротком исследовании с участием относительно молодых женщин без нарушений здоровья на начальном этапе, между тремя группами не было статистически значимых различий в показателях любых клинических событий, включая рак молочной железы, рак эндометрия, инфаркт миокарда, транзиторную ишемическую атаку или инсульт. Важно отметить, что в группе лечения и плацебо не было различий в распространенности венозного тромбоза [2].

В группах женщин, получавших эстрогены, по сравнению с группой плацебо, отмечено уменьшение интенсивности приливов и ночной потливости, улучшение плотности костной ткани и половой функции (за счет увеличения количества вагинальной смазки и уменьшения диспареунии) [3].

Исследование ELITE

Недавнее исследование ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) [4] проводилось для проверки гипотезы о том, что сердечно-сосудистые исходы после терапии эстрогенами связаны со временем, прошедшим от начала менопаузы до начала лечения (<6 или >10 лет). В этом 5-летнем рандомизированном двойном слепом исследовании принимали участие 643 здоровые женщины в постменопаузе, основным исходом была скорость изменения толщины каротидной интимы, измеряемая каждые 6 месяцев, вторичным исходом – болезнь коронарных артерий в конце исследования. Терапия включала прием 1 мг эстрадиола в день и прогестерон в форме 45 мг вагинального геля в течение 10 дней каждого 30-дневного цикла у женщин с маткой в сравнении с плацебо. Средний возраст в ранней постменопаузальной группе составлял 55,4 года со средней продолжительностью менопаузы 3,5 года, тогда как в более поздней группе средний возраст составлял 63,6 года при длительности менопаузы 14,5 года.

Исходная толщина каротидной интимы была выше у женщин более старшего возраста, прошедших лечение, и в их контрольной группе, чем у более молодых женщины, но базовая толщина каротидной интимы в возрастных группах была одинакова.

У пожилых женщин чаще применялись антигипертензивные и понижающие уровень липидов препараты. У женщин, принимавших эстрадиол в обеих возрастных / временных группах были более низкие уровни липопротеинов низкой плотности и более высокий уровень липопротеинов высокой плотности и триглицеридов по сравнению с женщинами, не принимавшими лечения в обеих группах. ИМТ был одинаковым в обеих группах, а курение более часто наблюдалось в более старшей группе. Тем не менее, анализ результатов показал, что частота прогрессирования толщины каротидной интимы была ниже в ранней постменопаузальной группе, получавшей эстрогены, чем в группе плацебо или группе, получавшей эстрогены в более поздний период от начала менопаузы. В то же время результаты в группе, получавшей лечение в более поздний период менопаузы, не отличались от ее плацебо-сопоставимой когорты.

Другие смешанные переменные, упомянутые выше, не повлияли на результаты. Также не было различий в кальцификации коронарных артерий.

Клинические события во время исследования включали рак молочной железы, инфаркт миокарда, венозный тромбоз, рак поджелудочной железы и мультиформную глиобластому. Среди групп не было выявлено никакой разницы в неблагоприятных исходах.

Авторы постулируют наличие дозо-эффекта на уровне

артериальной стенки для объяснения разницы между результатами, полученными у молодых женщин в текущем исследовании, по сравнению с отсутствием эффекта (положительного или отрицательного) в воздействии на толщину каротидной интимы в исследовании KEEPS.

По мнению Научного комитета AACE / ACE, в то время как эти исследования свидетельствуют о влиянии времени использования эстрогенов, они, конечно же, не изменяют предыдущие результаты достаточно сильно, чтобы предложить клинический эффект для изменения предыдущих рекомендаций относительно использования ЗГТ для защиты от сердечно-сосудистых заболеваний, но достаточно обнадеживают для предположения о меньшем вреде использования терапии эстрогенами в ранний период менопаузы по сравнению с более поздним в соответствии с результатами пост-анализа WHI.

Датское исследование остеопороза

Дополнительные обнадеживающие данные взяты из Датского исследования по профилактике остеопороза (Danish Osteoporosis Prevention Study).

В общей сложности 502 женщины в возрасте от 45 до 58 лет в ранней постменопаузе после рандомизации получали трехфазный эстрадиол и норэтистерона ацетат или только 2 мг эстрадиола (предыдущая гистерэктомия), и соответственно 504 женщины, не получавшие ЗГТ (контрольная группа). Фаза вмешательства продолжалась 11 лет, и дальнейшее наблюдение продолжалось до 16 лет. Первичная комбинированная конечная точка включала смерть, госпитализацию в стационар в связи с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда.

После 10 лет вмешательства первичная комбинированная конечная точка зафиксирована у 16 женщин в группе лечения по сравнению с 33 в контрольной группе (отношение риска (HR) 0,48; доверительный интервал 95% (CI): 0,26–0,87; P=0,015), 15 умерли по сравнению с 26 в контрольной группе (HR 0,57; 95% CI: 0,30–1,08; P=0,084).

Рак любого типа имел место в 36 случаях в группе лечения по сравнению с 39 в контрольной группе (HR 0,92; 95% CI: 0,58–1,45; P=0,71), а рак молочной железы – у 10 пациентов в группе лечения по сравнению с 17 в контрольной группе (HR 0,58; 95% CI: от 0,27 до 1,27; P=0,17).

HR для тромбоза глубоких вен (2 в группе лечения против 1 в контрольной группе) составлял 2,01 (95% CI: 0,18–22,16), а для инсульта (11 в группе лечения против 14 в контрольной группе) – 0,77 (95% CI: 0,35–1,70).

Через 16 лет снижение первичной комбинированной конечной точки все еще присутствовало и не ассоциировалось с увеличением случаев любого вида рака [5]. Хотя составная конечная точка не была заранее определена и в исследовании не было возможности изучить безопасность, наблюдения имеют клиническое значение [6].

Повторный анализ WHI: сердечно-сосудистые исходы

Признавая разницу в клинических результатах ЗГТ, общую WHI, когда женщины стратифицировались по возрасту и длительности менопаузы, комитет WHI создал модель стратификации риска ЗГТ, имея в виду, что существует группа женщин, для которых ЗГТ предполагает меньший риск сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1) [7].

Было выявлено несколько характеристик, которые изменяют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин при ЗГТ.

Как показано ниже, оптимальными кандидатами для использования ЗГТ являются женщины в возрасте менее 60 лет с недавним началом менопаузы (в течение 10 лет), имею-

щих благоприятный профиль липидов (LDL <130 мг/дл или отношение LDL/HDL <2,5), отсутствие метаболического синдрома и отсутствие генотипа фактора V Leiden [8]. Кроме того, недавно полученные данные свидетельствуют о том, что женщины с высоким риском венозной тромбоземболии должны либо избегать системной ЗГТ, либо выбирать трансдермальный, а не пероральный путь введения.

Дополнительная корректировка на наличие или отсутствие метаболического синдрома в популяции WHI приводит к обнаружению отношения шансов для болезни коронарных артерий (CAD) 0,98 (95% CI: от 0,66 до 1,48) у женщин без метаболического синдрома, принимавших либо чистые эстрогены, либо в сочетании с прогестероном, в сравнении с группой плацебо, тогда как женщины с метаболическим синдромом имели коэффициент шансов 1,72 (95% CI: 1,2–2,47) (табл. 2). Этот анализ предлагает дальнейшие рекомендации в отношении женщин, которые могут подвергаться большему риску сердечно-сосудистых побочных эффектов при ЗГТ, и большей безопасности для тех, у которых нет метаболического синдрома [9].

Клиническое влияние KEEPS, WHI И ELITE: Эти исследования обнадеживают врачей и их пациентов, которым требуется гормональная терапия для лечения симптомов менопаузы в молодом возрасте.

Рекомендация: использование менопаузальной гормональной терапии у женщин с симптоматикой в ранней постменопаузе должно основываться на учете всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, возраста и времени от начала менопаузы.

Влияние вазомоторных симптомов на результаты

Хотя в прошлом утверждалось, что наличие вазомоторных симптомов может отражать лучшую сосудистую целостность и исключение этих женщин из WHI может привести к предвзятым результатам в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний, эта теория не была подтверждена данными.

Фактически, в популяции относительно молодых женщин в ранний период менопаузы, прошедших скрининг на участие в исследовании KEEPS, ни уровни эстрогена, ни вазомоторные симптомы не предсказывали исходную кальцификацию коронарных артерий или утолщение каротидной интимы [10]. Вазомоторные симптомы не предсказывали неблагоприятные коронарные исходы при гипертонии у молодых женщин или женщин, недавно вступивших в менопаузу. При сравнении в исследовании Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) с более старой популяцией неблагоприятное влияние на коронарные артерии и гипертонию было более выраженным у пациентов с вазомоторными симптомами [11].

Более частые приливы были сопоставлены с более высокими уровнями утолщения каротидной интимы и частотой выявления бляшек при ультразвуковом исследовании сонной артерии независимо от других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и уровня эндогенного эстрадиола среди некурящих женщин в менопаузе [12].

В полногеномном поиске ассоциаций (*Genome-Wide Association Studies*) проводилась оценка данных, собранных у 17 695 участников в возрасте от 50 до 79 лет с европейскими, латиноамериканскими и африканскими родословными в WHI и некоторых его субисследованиях, о связи между 14 однонуклеотидными полиморфизмами (SNPs) в тахикининном рецепторе 3-го локуса 4-й хромосомы и предрасположеннос-

тью к вазомоторным симптомам у женщин в менопаузе. Это открытие еще не подтверждено на момент написания этой статьи. До получения дополнительной информации о функциональной роли указанных SNPs и физиологических различиях между женщинами с и без этой разницы невозможно связать генетические изменения с возможными различиями в сердечно-сосудистых заболеваниях и приливах [13].

Примечание (С.А. Шурьяк): *Genome-Wide Association Studies* – Полногеномный поиск ассоциаций – направление биомедицинских исследований, связанных с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками. Часто под полногеномным поиском ассоциаций подразумевают только поиск связей между однонуклеотидными полиморфизмами и заболеваниями человека, однако термин употребим и к другим организмам. Основная цель полногеномного поиска ассоциаций заключается в идентификации генетических факторов риска, чтобы дать обоснованный прогноз о предрасположенности к заболеванию, а также выявлению биологических основ восприимчивости к болезни для разработки новых стратегий профилактики и лечения.

Менопаузальная эстрогенная терапия: влияние пути введения на венозный тромбоз / нарушение мозгового кровообращения

Начиная с публикации последних рекомендаций ААСЕ / АСЕ по менопаузе, накоплены дополнительные данные, которые, как правило, поддерживают использование трансдермального пути введения эстрогенов.

Влияние на коагуляцию

Поскольку пероральные эстрогены метаболизируются в печени, их концентрация там выше, что приводит к большей стимуляции продуцирования печеночного прокоагулянта. В связи с этим ожидается, что уровни прокоагулянта будут выше при пероральном лечении по сравнению с трансдермальными эстрогенами. Исследования коагуляции *in vitro* с использованием плазмы реципиентов перорального и трансдермального эстрогенов подтверждают более высокую активность тромбина, низкую активность плазмина и более высокий уровень тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза в пероральной группе по сравнению с трансдермальной группой [14]. Использование пероральных эстрогенов приводит к нефизиологическому соотношению эстрон / эстрадиол от 5:1 до 7:1 по сравнению с соотношением 1:1 при использовании трансдермального эстрогена, что аналогично нормальному предклимактерическому соотношению. Также происходит меньшая стимуляция продукции глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к более высоким уровням свободного эстрадиола при трансдермальном пути введения эстрогена [15]. На основании этих данных было выдвинуто предположение, что трансдермальный путь введения может быть показан для женщин с сахарным диабетом, гипертонией и другими сердечно-сосудистыми факторами риска, а также для женщин более старшего возраста [16].

Венозный тромбоз (VTE)

Мета-анализы обсервационных исследований показали более высокий риск клинических тромбозных событий при использовании пероральных эстрогенов по сравнению с трансдермальными. По сравнению с теми, кто не использовал эстрогены, отношение шансов первого эпизода VTE у пользователей пероральных эстрогенов составляло 2,5 (95% CI: от 1,9 до 3,4), тогда как у пользователей трансдермального эстрогена – 1,2 (95% CI: от 0,9 до 1,7), с самым большим риском в первый год использования по сравнению с последующими годами. Предыдущее использование пероральных эстрогенов не обуславливало более высокий риск. В этом

исследовании не было различий в риске VTE при приеме только пероральных эстрогенов или в сочетании с прогестероном. Результаты девяти рандомизированных контролируемых исследований подтвердили повышенный риск VTE для женщин с использованием перорального эстрогена (относительный риск (RR) 2,1; 95% CI: от 1,4 до 3,1). Комбинация пероральных эстрогенов и тромбогенных мутаций или ожирения еще больше повышала риск VTE, тогда как трансдермальный эстроген не обуславливал дополнительный риск даже для женщин с первичным высоким риском VTE [17].

В наблюдательном исследовании с 1 млн женщин в постменопаузальный период в Великобритании за 3,3 млн пациенто-лет наблюдения было зарегистрировано 2200 женщин с VTE со значительными вариациями в зависимости от типа МГТ. По сравнению с никогда не применявшими МГТ, применение комбинированной терапии пероральными эстрогенами / прогестероном обуславливало больший риск, чем монотерапия эстрогенами (RR=2,07; 95% CI: 1,86–2,31 против RR=1,42; 95% CI: 1,21–1,66). Не отмечено повышенного риска при трансдермальной терапии только эстрогенами (RR=0,82; 95% CI: 0,64–1,06). Среди пользователей комбинированной пероральной эстроген-прогестинной терапии риск VTE варьировал в зависимости от типа прогестина со значительными большими рисками для препаратов, содержащих медроксипрогестерона ацетат. Риск VTE был в два раза выше, чем в первые два года использования. Аналогичные отношения риска были отмечены для тромбоза глубоких вен без легочной эмболии [18].

Нарушение мозгового кровообращения / болезнь коронарных артерий (CVA / CAD)

Согласно обзору WHI, пероральный эстрадиол по сравнению с конъюгированными конскими эстрогенами (CEE) показал значительно более низкий риск (HR) для инсульта с ограничением статистической мощности в анализе. Трансдермальный эстрадиол ассоциировался с умеренным, но существенно меньшим риском развития болезни коронарных сосудов (CAD) по сравнению с пероральными конъюгированными конскими эстрогенами (CEE) (HR 0,63; 95% CI: 0,37–1,06). Для других исходов сравнение не показало заметных различий по дозам, рецептуре или методу введения эстрогенов. Абсолютные риски сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин были значительно ниже у женщин более ранней возрастной группы [19].

В популяционном исследовании случай–контроль оценивали влияние на риск инсульта путей введения и дозы эстрогена при сравнении 15 710 пациентов с инсультом и 59 958 пациентов без приема ЗГТ. Общая частота инсульта составила 2,85 / 1000 лет. Скорректированное отношение частоты инсульта, связанного с текущим использованием трансдермальной ЗГТ, составило 0,95 (95% CI: 0,75–1,20) по сравнению с отсутствием ЗГТ. Риск развития инсульта не увеличивался при использовании низкодозированных эстрогеновых пластырей (RR 0,81; 95% CI: 0,62–1,05) по сравнению с отсутствием использования, тогда как риск при использовании высокодозированных пластырей был увеличен (RR 1,89; 95% CI: 1,15–3,11). Для текущих пользователей пероральной ЗГТ как с низкой, так и высокой дозой эстрогенов, с или без прогестогена зафиксирована более высокая частота инсультов, чем у лиц, не принимавших ЗГТ (отношение рисков 1,28; 95% CI: 1,15–1,42) [20].

В недавнем анализе данных WHI после корректировки относительно возраста, систолического артериального давления, курения, потребления алкоголя, ИМТ, расы / этнической принадлежности, сахарного диабета и кардиоваскулярной патологии риск субрахноидального кровоизлияния был

выше среди женщин, сообщивших об активном использовании МГТ, по сравнению с теми, кто не принимал лечения (1,5 РР; 95% СІ: от 1,0 до 2,2) [21].

Рекомендация: *Использование трансдермальных препаратов эстрогенов следует рассматривать как менее вероятное для возникновения тромботического риска и, возможно, риска инсульта и болезни коронарных артерий (CAD).*

Исследование BREAST

Последующее наблюдение в исследовании WHI по кумулятивным событиям за 13 лет (5,6 года вмешательства, только остаточное наблюдение) подтвердило данные фазы вмешательства о риске рака молочной железы у женщин при использовании ЗГТ (то есть существует значительный риск терапии с использованием комбинированного конъюгированного эстрогена / медроксипрогестерона ацетата по сравнению с плацебо, с HRs 1,24 на этапе вмешательства и 1,28 – для кумулятивных событий). Однако при использовании только конъюгированных эстрогенов относительный риск для леченых женщин по сравнению с плацебо составлял 0,79 как в ходе кумулятивного наблюдения, так и после вмешательства [7]. Таким образом, на основании результатов WHI было выдвинуто предположение, что поскольку результаты по раку молочной железы хуже у женщин, принимающих комбинированные эстроген-прогестагенные препараты, содержащие синтетический медроксипрогестерона ацетат, микронизированный пероральный прогестерон, идентичный эндогенному прогестерону, может быть более безопасной альтернативой. В наблюдательном исследовании был отмечен сниженный риск развития гистологического и гормонзависимого инвазивного рака молочной железы при использовании комбинации микронизированного прогестерона и эстрогена в сравнении с использованием синтетических прогестагенов. Однако для установления долговременной безопасности необходимо проведение дополнительных исследований [22]. Аналогичным образом, использование норэтистерона ацетата в качестве прогестина в датском исследовании остеопороза [5] не было связано с увеличением риска рака молочной железы.

В исследовании, проведенном Национальным институтом здравоохранения и Американской ассоциацией пенсионеров (NIH-AARP) у женщин в постменопаузе, развитие рака молочной железы у женщин в возрасте от 60 до 69 лет было несколько выше среди получавших МГТ (предположительно конъюгированные конские эстрогены, конъюгированные конские эстрогены в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом), чем среди тех, кто не принимал МГТ (HR для >10 лет менопаузальной гормональной терапии 1,57; 95% СІ: 1,43–1,73) [23].

Роль прогестерона в риске / пользе защиты эндометрия при МГТ

Исследования показали, что лучшей защитой от гиперплазии и рака эндометрия является непрерывный, а не циклический прием прогестогенов независимо от их химической природы [24]. Есть, однако, противоречивые данные, касающиеся относительной безопасности эндометрия при различных типах прогестагенов.

В большом европейском многоцентровом эпидемиологическом исследовании пользователи монотерапии эстрогенами, по сравнению с никогда не использовавшими МГТ, имели повышенный риск развития рака эндометрия (HR 2,52; 95% СІ: 1,77–37,7). Применение комбинированной эстроген-прогестагенной терапии было связано с большим риском, чем ее отсутствие, но со значительно меньшим риском, чем при монотерапии эстрогенами (HR 1,41; 95% СІ: 1,08–1,83),

при этом риск варьировал в зависимости от режима, длительности применения и типа прогестина.

Использование последовательной комбинированной гормональной терапии было положительно связано с риском (HR 1,52; 95% СІ: 1,00–2,29), в то время как использование непрерывного комбинированного лечения было обратно пропорционально риску (HR 0,24; 95% СІ: 0,08–0,77), хотя этот вывод был основан только на трех случаях.

Ассоциация с риском также зависела от типа прогестин-составляющей: препараты, содержащие микронизированный прогестерон, были связаны со значительно повышенным риском, в то время как содержащие прогестерон или производные тестостерона не были связаны с риском гиперплазии и рака эндометрия [25]. Признается, что хотя циклический прием прогестерона не может быть таким же эффективным для защиты эндометрия, как непрерывный прием прогестерона, не все женщины переносят непрерывный режим. Тщательный мониторинг состояния эндометрия может обусловить раннее вмешательство для тех немногих пациентов, у которых может развиваться гиперплазия при циклическом режиме МГТ. Применение внутриматочных систем (ВМС) с прогестинами также может быть использовано для профилактики гиперплазии эндометрия с минимальными системными эффектами.

Было высказано предположение, что использование вагинального пути введения прогестерона может быть ценным за счет снижения его системного влияния на молочные железы, предлагая при этом большую защиту для эндометрия. Последовательное введение 300 мг/день вагинального микронизированного прогестерона индуцировало полную секреторную трансформацию эндометрия у женщин в пременопаузе [26]; при использовании дозы 100 мг/день (вместе с 25 мкг эстрадиола) не выявлено гиперплазии эндометрия, а у некоторых пациенток развилась вагинальная атрофия [27]. Внутриматочные системы с прогестинами могут также использоваться для профилактики гиперплазии эндометрия с минимальными системными эффектами [28].

Сердечно-сосудистые заболевания / венозный тромбоэмболизм

Различные прогестины в разной степени могут быть связаны с тромбоэмболическим риском. Так, в когортном исследовании E3N с участием 80 308 женщин в постменопаузе со средним сроком наблюдения 10,1 года [29] наблюдался значительно повышенный риск тромбоза при приеме норпрегнанов (HR 1,8) по сравнению с прогестероном (HR 0,9), прегнанами (HR 1,3) и производными 19-нортестостерона (HR 1,4). В общем, использование медроксипрогестерона ацетата, по-видимому, связано с большим риском в отношении сердечно-сосудистых эффектов, артериального давления, венозного тромбоэмболизма, возможно, инсульта и рака молочной железы, хотя краткосрочное использование (менее 5 лет), по-видимому, не связано со значительным увеличением риска [30]. Микронизированный прогестерон по сравнению с МРА может показывать лучшие результаты в отношении сердечно-сосудистых эффектов, артериального давления, венозного тромбоэмболизма, возможно, инсульта и рака молочной железы.

Рак молочной железы

Данные эпидемиологических исследований гормональной терапии в постменопаузе постоянно иллюстрируют, что добавление любого прогестина к эстрогену увеличивает риск развития рака молочной железы по сравнению с приемом одних только эстрогенов. В исследовании, проведенном Kerlikowske и соавторами [31], использование эстрогена и прогестина в течение больше 5 лет было связано с более вы-

соким риском развития рака молочной железы (RR 1,49; 95% CI: 1,36–1,63) без увеличения риска для тех, кто не использовал МГТ или принимал только эстрогены. Эта взаимосвязь была подтверждена мета-анализом [32] четырех рандомизированных исследований, в котором сообщалось о среднем относительном риске (RR) 0,79 (95% CI: от 0,61 до 1,02) для инвазивного рака молочной железы среди тех, кто принимал эстрогены, и 1,24 (95% CI: от 1,02 до 1,50) среди получавших комбинированную эстроген-прогестинную терапию.

Французское исследование E3N [33] оценило и сравнило связь между различными режимами гормональной терапии и риском рака молочной железы у 80 377 женщин в постменопаузе, средний возраст которых составлял 53,1 года при длительности постменопаузы в среднем 8,1 года. Эстрогены сочетались с различными прогестогенами, включая прогестерон, дидрогестерон, медрогестон, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат, промегестон, номегэстрола ацетат, норэтиндрона ацетат и медроксипрогестерона ацетат.

Комбинации эстроген-прогестерон и эстроген-дидрогестерон были связаны с отсутствием или незначительным увеличением риска, тогда как все другие комбинации эстроген/прогестоген показали значительно повышенные риски, большинство из которых были статистически значимыми, но не сильно отличались между препаратами.

Эти исследования и другие поддерживают концепцию, согласно которой только эстроген не инициирует или не способствует раку груди. Только тогда, когда прогестоген воздействует на ткани, стимулированные эстрогенами, наблюдается увеличение риска рака молочной железы. Учитывая вышеприведенное, обсуждение вопроса о добавлении прогестагенов к терапии эстрогенами для профилактики рака эндометрия, использование микронизированного прогестерона может быть лучшим выбором. Для подробного обзора химии и фармакологии прогестинов смотрите ссылку [34].

Рекомендация: Когда требуется использование прогестерона, микронизированный прогестерон считается более безопасной альтернативой.

Когнитивные функции

Исследование с участием 1768 женщин показало, что использование гормональной терапии в течение 5 лет после менопаузы было связано с 30% снижением риска развития болезни Альцгеймера в более позднем возрасте, особенно если продолжительность использования МГТ составляла 10 лет или больше. Это контрастирует с увеличением риска развития болезни Альцгеймера для женщин, которые начали использовать терапию позже [35].

Продолжающееся исследование KEEPS Cognitive and Affective, в котором участвовало 700 женщин, является первым многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым двойным слепым с параллельными группами клиническим исследованием, которое будет посвящено основным проблемам, связанным с МГТ, поднятым исследованиями WHI и Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). Исследование предназначено для оценки:

- 1) когнитивной пользы или вреда, связанного с МГТ, инициированной в течение «критического периода» (в отличие от поздней постменопаузальной МГТ, исследованной в WHIMS),
- 2) дифференцированных когнитивных эффектов различных эстрогенов (конъюгированные эквин-эстрогены против эстрадиола),
- 3) предпочтительного пути введения эстрогенов (пероральный или трансдермальный),
- 4) связи циклического приема микронизированного прогестерона с когнитивной пользой,

5) идентификации наиболее чувствительных психометрических показателей для характеристики потенциальных эффектов эстрогенов в отношении когнитивных функций и настроения.

Данные этого исследования помогут определить потенциальную пользу МГТ, начатую вскоре после менопаузы, относительно когнитивных функций, параллельно с другими вопросами, связанными со сроками, типом медикаментов и МГТ и сердечно-сосудистыми последствиями [2].

Диабет и толерантность к глюкозе

В то время как естественная менопауза не связана с повышенным риском развития сахарного диабета, известно, что частота метаболического синдрома / инсулинорезистентности увеличивается с возрастом. Некоторые исследования показали, что преждевременная менопауза или предменопаузальная овариоэктомия увеличивает риск сахарного диабета 2-го типа. В обсервационных исследованиях МГТ оказывала нейтральное или благоприятное воздействие на уровень глюкозы у пациентов с ранее существовавшим сахарным диабетом 2-го типа. Трансдермальные эстрогены также подтвердили этот эффект, хотя в небольших исследованиях пероральный казался лучше трансдермального эстрогена.

У субъектов без сахарного диабета данные наблюдательных исследований также предполагали нейтральное или слегка благоприятное влияние эстрогена на метаболизм глюкозы. В рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, включая HERS (женщины с известным сердечно-сосудистым заболеванием), уровень глюкозы в крови не повышался с течением времени у женщин, получавших эстрогены, а прогрессирование повышенного натощак уровня глюкозы в начале исследования до сахарного диабета наблюдалось у меньшего количества женщин в группе, получавшей эстроген, по сравнению с контролем.

В исследовании WHI с течением времени наблюдалось снижение заболеваемости сахарным диабетом на 21% у женщин, получавших комбинированную эстроген-прогестагеновую терапию. Стратификация по возрасту показала, что эффективность в отношении глюкозы при комбинированной МГТ ограничена женщинами в возрасте от 50 до 69 лет. У пожилых женщин, получавших МГТ, наблюдался несколько больший риск, чем в контрольной группе.

В исследовании WHI в группе, получавшей только эстрогены, заболеваемость сахарным диабетом была на 12% меньше, чем при контроле во всех возрастных группах. Как упоминалось ранее, у более молодых женщин без сахарного диабета в более коротком испытании KEEPS никакие эффекты при использовании конъюгированных эстрогенов не наблюдалось, тогда как у пациентов при применении трансдермальных эстрогенов наблюдалось умеренное снижение уровня сахара в крови.

Ни одно исследование не рассматривало проблему диабетических микро- или макрососудистых осложнений. Кроме того, поскольку у пациентов с сахарным диабетом, как известно, имеется больший риск сердечно-сосудистых заболеваний, информация о сердечно-сосудистых и инсультных исходах, обсуждавшаяся ранее, имеет решающее значение. Аналогичным образом, поскольку риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, получающих МГТ, был выше у женщин с метаболическим синдромом, следует проявлять осторожность при лечении этой подгруппы женщин с или без сахарного диабета [36].

Рекомендация: МГТ не рекомендуется для профилактики сахарного диабета.

Рекомендация: У женщин с ранее диагностированным сахарным диабетом использование МГТ должно быть индивидуализировано, принимая во внимание возрастные, метаболические и сердечно-сосудистые факторы риска.

Общие составляющие биоидентичных гормональных препаратов

Триэстроген: эстриол, эстрон, эстрадиол (соотношение 8:1:1) 1,25-2,5 мг/день
Биэстроген: эстриол, эстрадиол (соотношение 4:1 или 9:1) 1,25-2,5 мг/день
Эстриол / прогестерон (от 2 до 8 мг/день + 100-200 мг/день)
Тестостерон
Дегидроэпиандростерон
Адаптировано из JA, Ko MG, Pruthi S. Bioidentical hormone therapy. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2011;86:673-680, с разрешения Elsevier.

Биоидентичные гормоны

В последней версии рекомендаций по менопаузе AACE / ACE предупреждают от использования биоидентичной замены гормонов, отметив, что нет доказательств, подтверждающих надежную безопасность при использовании этих препаратов, часто отсутствует согласованность содержания смешанных продуктов, что приводит к получению либо меньшего либо большего количества биологически активного гормона (табл. 3). Власти отметили, что отсутствуют контролируемые исследования, которые подтверждают утверждения о лучшей эффективности и, что самое важное, проблеме безопасности [37].

AACE считает, что практикующие врачи и их пациенты должны знать опубликованное свидетельство FDA по теме биоидентичных гормонов. Официальные представители FDA дали показания перед Сенатским специальным комитетом по проблемам старения 19 апреля 2007 года. FDA больше всего беспокоило, что необоснованные заявления были сделаны как в отношении безопасности, так и эффективности этих продуктов и что рекламные материалы содержат неточную информацию и неадекватно предупреждают потребителей о потенциальных рисках замены гормонов. «FDA также не осведомлено о достоверных доказательствах, свидетельствующих о превосходстве смешанных биоидентичных продуктов над препаратами, одобренными FDA. Аналогичным образом, FDA не располагает информацией о том, что побочные эффекты и риски смешанных биоидентичных продуктов отличаются от тех, которые были одобрены FDA. Таким образом, заявления в отношении безопасности, эффективности и превосходства смешанных биоидентичных продуктов не были подтверждены FDA и могут ввести в заблуждение пациентов и практиков... Отсутствие предупреждений и информации о рисках может рассматриваться пациентами как скрытое доказательство того, что смешанные биоидентичные продукты более безопасны, чем препараты, одобренные FDA, в то время как нет данных для поддержки этого вывода» [38].

FDA предоставило последнее обновление информации для потребителей на своей веб-странице [39].

Лечение приливов

Комбинация селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM) / конъюгированные эквин-эстрогены (CEE)

Vazedoxifene, SERM с эффективностью в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза, доступен в сочетании с конъюгированными эквин-эстрогенами (CEE).

Только один SERM похож на ралоксифен в предотвращении переломов, но связан с риском приливов и тромбозом глубоких вен. Кажется, что нет никакого влияния на эндометрий, и данные, полученные в исследовании на животных, не указывают на увеличение риска возникновения рака молочной железы, но надежных данных относительно использования у людей пока нет.

Комбинация SERM / CEE снижала частоту возникновения приливов и уменьшала сухость влагалища по сравнению только с SERM; однако риск тромбоза глубоких вен остается и не ясно, являются ли эти два агента аддитивными в этом эффекте. Риск инсульта в связи с эстрогенами сохраняется. Клинические испытания не продемонстрировали повышенного риска гиперплазии эндометрия, поэтому использование прогестина с этой комбинацией считается ненужным [40–42].

Фитоэстрогены

Хотя добавление фитоэстрогенов было доступно, и они продвигались для лечения симптомов менопаузы, и их физиологическая активность как эстрогенов или антиэстрогенов не требует описания, поскольку они считаются пищевыми добавками, это вызывает беспокойство, особенно у женщин, которые имеют противопоказания к использованию эстрогенов (например, пациентов с раком молочной железы). Фитоэстрогены встречаются, естественно, в пищевых продуктах, включая изофлавоны, пренилфавоноиды, кумасты и лигнаны.

Для каждого из этих множеств соединений необходимо учитывать его химическую структуру по сравнению с физиологическим эстрадиолом, независимо от того, действует ли это соединение как агонист или антагонист эстрогена и как он взаимодействует с типами эстрогеновых рецепторов, присутствующих в различных тканях, особенно молочной железе и матке.

В кишечнике генетические различия в составе микробиома могут также влиять на метаболизм и действие диетических или дополнительных фитоэстрогенов, принимаемых перорально. Наконец, длительность воздействия этих соединений в течение жизни женщины может повлиять на их эффекты, поскольку это, как представляется, связано с физиологией эстрадиола (см. выше). Несколько исследований *in vitro* и *in vivo* на животных изучили физиологические эффекты; однако было проведено несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований достаточной мощности и продолжительности, чтобы сделать выводы о влиянии фитоэстрогенов на приливы и другие симптомы менопаузы, а также их долгосрочных эффектов в отношении молочных желез, матки, головного мозга, сердечно-сосудистых заболеваний и функций щитовидной железы. Подробный обзор этой темы смотрите в ссылке [43].

Негормональное лечение

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) были использованы с умеренным успехом в лечении приливов у женщин, которые не могут или не хотят использовать эстрогены. Объединенные данные индивидуального уровня из трех рандомизированных клинических исследований, в том числе по 899 пациентам в перименопаузальный и постменопаузальный периоды, по меньшей мере, с 14 неприятными вазомоторными симптомами в неделю, сравнивали

эффекты между приемом 0,5 мг эстрадиола и 75 мг венлафаксина или приемом от 10 до 20 мг эсциталопрама с тремя нефармакологическими вмешательствами. В обоих случаях селективные ингибиторы обратного захвата серотонина были столь же эффективны, как и эстроген. Для снижения эффекта плацебо женщины, частота вазомоторных симптомов которых снизилась более чем на 50% в течение трехнедельного периода скрининга, были исключены. Успех такого подхода находит свое отражение в том, что снижение частоты вазомоторных симптомов от исходного уровня в группах плацебо (от 14 до 34%) было на нижнем конце диапазона по сравнению с другими вазомоторными симптомами [44]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оба агента превосходили плацебо, но были равны друг другу. Объединенный анализ всех трех стратегий «Менопаузальные стратегии: поиск длительных ответов на симптомы и здоровье» (то есть MsFLASH) показал значительное уменьшение количества приливов (54%) для эсциталопрама, эстрадиола (48%) и венлафаксина (49%). Наблюдалось минимальное улучшение сексуального желания при приеме эстрадиола, чем при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, тогда как венлафаксин показал лучшую активность, чем эстрадиол в терапии аноргазмии, боли и сухости влагалища. Улучшение качества и продолжительности сна было минимальным и одинаково улучшалось обеими формами терапии. В отдельном исследовании было показано, что прием пароксетина в дозе 7,5 мг в день уменьшает приливы без увеличения массы тела или сексуальной дисфункции [45].

У пациентов с раком молочной железы флуоксетин и пароксетин не должны использоваться, поскольку они ингибируют действие тамоксифена [46].

Габапентин

В трехмесячном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 900 мг габапентина оказывали лучший эффект относительно приливов, чем плацебо [47]. Дополнительное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, оценивавшее эффект приема в течение 6 месяцев гастроретентивного габапентина (1800 мг/сут) у 600 женщин с 7 или более умеренными или сильными приливами в день, показало эффективность по сравнению с плацебо как для уменьшения приливов, так и для улучшения сна, хотя в группе, получавшей препарат, наблюдались головокружения (12,7% против 3,4%), головная боль (9,3% против 8,1%) и сонливость (6,0% против 2,7%), проявления большей части которых уменьшались через несколько недель [48].

Использование негормональной терапии для лечения приливов может быть индивидуализировано согласно предпочтениям пациента. В относительно короткий период четырехнедельного исследования венлафаксин (75 мг) и габапентин (900 мг) сравнивались у 66 женщин, из которых 56 высказали свои предпочтения: 68% из них предпочли венлафаксин, тогда как 32% – габапентин [49]. Поскольку предыдущие и последующие исследования использовали более высокие дозы обоих агентов в течение более длительного срока, вполне вероятно, что в клинической практике терпение и регулярные обсуждения вопросов с пациентами могут давать разные результаты у отдельных женщин.

Особое внимание при негормональной терапии приливов следует уделять взаимодействию лекарственных средств.

В недавнем обзоре The Comité de l'évolution des Pratiques en Oncologie (СЕРО) рекомендовано:

1. Для пациентов с раком молочной железы, получающих тамоксифен:

а) использование венлафаксина, циталопрама, клонидина, габапентина и прегабалина считается эффективным для лечения приливов,

б) следует избегать использования пароксетина и флуоксетина, учитывая, что они могут снизить эффективность тамоксифена.

2. Для пациентов с раком молочной железы, не получающих тамоксифен:

а) использование венлафаксина, пароксетина, циталопрама, клонидина, габапентина и прегабалина считается эффективным для лечения приливов,

б) флуоксетин не используется для лечения приливов, учитывая недостаточное количество доказательств его терапевтической эффективности.

3. У выживших после рака молочной железы сертралин, фитоэстрогены, цимицифумга (клопогон кистевидный) и зверобой не должны использоваться для лечения приливов [50].

Рекомендация: У пациентов с симптомной менопаузой, у которых есть значительный риск проведения МГТ, использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и, возможно, других негормональных агентов может способствовать значительному уменьшению.

Рекомендация: ААСЕ полностью поддерживает рекомендацию СЕРО, перечисленные выше.

Цимицифуга (клопогон кистевидный)

Постоянное использование этого фитопрепарата в качестве нерегулируемого растительного вещества требует постоянной переоценки не только его предполагаемой эффективности в лечении симптомов менопаузы, но также и его безопасности. Многочисленные исследования были опубликованы с использованием различных рецептур в различных тестовых системах. Некоторые экстракты имели эстрогенную активность, несмотря на отсутствие способности связываться с рецепторами эстрогенов, один экстракт проявлял активность селективного модулятора эстрогеновых рецепторов (SERM), а несколько экстрактов проявляли аддитивную / синергическую активность [51].

Изменчивые эффекты в исследованиях на клеточных линиях рака молочной железы у мышей и крыс могут отличаться от таковых в рецепторах эстрогенов у человека, оставляя сомнения в достоверности эффектов этого растительного вещества [52, 53]. Недавний обзор и мета-анализ исследований у человека включали 14 рандомизированных контролируемых исследований, 7 неконтролируемых исследований и 5 наблюдательных исследований. Данные эффективности были противоречивыми, но в целом цимицифуга показала лучший ответ по сравнению с исходным уровнем, но не по сравнению с плацебо. В двух наблюдательных исследованиях не было обнаружено никакой ассоциации между цимицифугой и риском развития рака молочной железы, тогда как в двух исследованиях сообщалось о значительном снижении риска возникновения первичного рака молочной железы среди женщин в постменопаузе (скорректированное соотношение шансов 0,47; 95% CI: 0,27–0,82) и риска рецидива (скорректированное отношение рисков 0,75; 95% CI: 0,63–0,89). Семнадцать исследований не показали значительного влияния на уровни циркулирующего гормона или пролиферацию в тканях, чувствительных к эстрогенам. Этот последний вопрос значим, поскольку исследования in vivo на людях были краткосрочными, тогда как анализы in vitro значительно различаются по методологии [54].

Для женщин, у которых эстрогенное воздействие должно быть сведено к минимуму (например, у тех, кто имел или подвергается высокому риску заболевания раком молочной железы), рекомендации по применению или против использования цимицифуги являются критическими. Французский онкологический комитет советует не использовать цимицифугу у пациентов, перенесших рак молочной железы [55].

ААСЕ поддерживает рекомендацию СЕРО до получения более подробных данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, et al. AACE medical guidelines for clinical practice for diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract.* 2011;17(suppl 6).
- Wharton W, Gleason CE, Mill VM, Asthana S. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEEPS cognitive and affective sub study (KEEPS Cog). *Brain Res.* 2013;1514:12-17.
- NAMS 23rd Annual Meeting, Orlando, Florida, October 3-6, 2012. Available at: <http://www.menopause.org/annual-meetings/2012-meeting/keeps-report>. Accessed May 25, 2017.
- Hodis HN, Mack WJ, Henderson WW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016;374:1221-1231.
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofte CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012;345:e6409.
- Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Stefanick ML. Study had insufficient power to investigate safety. *BMJ.* 2012;345:e8146.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended posts stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310:1353-1368.
- Bassuk SS, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. *Clin Chem.* 2014;60:68-77.
- Wild RA, Wu C, Curb JD, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause.* 2013;20:254-260.
- Wolff EF, He Y, Black DM, et al. Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS). *Fertil Steril.* 2013;99:1385-1391.
- Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause.* 2009;16:639-643.
- Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, et al. Menopausal hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Stroke.* 2016;47:2910-2915.
- Crandall C, Manson JE, Hohensee C, et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's Health Initiative Study. *Menopause.* 2017;24:252-261.
- Pojax I, Borowiecka M, Wilamowska A, Nowak P. Coagulation and fibrinolytic parameters in women and the effects of hormone therapy; comparison of transdermal and oral administration. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:165-168.
- Slater CC, Zhang C, Hodis HN, et al. Comparison of estrogen and androgen levels after oral estrogen replacement therapy. *J Reprod Med.* 2001;46:1052-1056.
- L'Hermite M. HRT optimization using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. *Climacteric.* 2013;16(suppl 1):44-53.
- Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe G, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336:1227-1231.
- Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2277-2286.
- Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2014;21:260-266.
- Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ.* 2010;340:c2519.
- Qureshi AI, Malik AA, Saeed O, Defillo A, Sherr GT, Suri MF. Hormone replacement therapy and the risk of subarachnoid hemorrhage in postmenopausal women. *J Neurosurg.* 2016;124:45-50.
- Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1260-1268.
- Brinton LA, Smith L, Gierach GL, et al. Breast cancer risk in older women: results from the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Causes Control.* 2014;25:843-857.
- Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe I, Smits J, Van Steirteghem A. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod.* 1990;5:537-543.
- 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;172:1394-1403.
- Biberoglu EH, Tanrakulu F, Erdem M, Erdem A, Biberoglu KO. Luteal phase support in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study of 300 mg versus 600 mg intravaginal progesterone tablet. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32:55-57.
- Fernández-Murga L, Hermenegildo C, Tarn JJ, García-Pérez MB, Cano A. Endometrial response to concurrent treatment with vaginal progesterone and transdermal estradiol. *Climacteric.* 2012;15:455-459.
- Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD000402.
- Canonica M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:340-345.
- Stanczyk FZ, Bhavnani BR. Reprint of "Use of medroxyprogesterone acetate for hormone therapy in postmenopausal women: Is it safe?" *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:151-159.
- Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol.* 2003;21:4314-4321.
- Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update.* 2005;11:545-560 [Erratum 2006;12:331].
- Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2005;114:448-454.
- Stanczyk FZ, Haggood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev.* 2013;34:171-208.
- Shao H, Breitrner JC, Whitmer RA, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology.* 2012;79:1846-1852.
- Stuenkel CA. Menopause hormone therapy and diabetes. *Climacteric.* 2017;20:11-21.
- Files JA, Ko MG, Pruthi S. Bioidentical hormone therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:673-680.
- Galsou SK. Pharmacy Compounding/Compounding of Bio-identical Hormone Replacement Therapies. Available at: <https://www.fda.gov/newsevents/testimony/ucm154031.htm>. Accessed May 31, 2017.
- Available at: <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forwomen/ucm118624.htm>.
- Sharifi M, Lewiecki EM. Conjugated estrogens combined with bazedoxifene: the first approved tissue selective estrogen complex therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7:281-291.
- Mirkin S, Komm BS. Tissue-selective estrogen complexes for postmenopausal women. *Maturitas.* 2013;76:213-220.
- Rosen HN, Rosen CJ, Mulder JE. Selective estrogen receptor modulators. Up to Date. 2017.
- Rietjens IM, Lousse J, Beekmann. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017;174:1263-1280.
- Guthrie KA, LaCroix AZ, Ensrud KE, et al. Pooled analysis of six pharmacologic and nonpharmacologic interventions for vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126:413-422.
- Carroll DG, Lisenby KM, Carter TL. Critical appraisal of paroxetine for the treatment of vasomotor symptoms. *Int J Womens Health.* 2015;7:615-624.
- Binkhorst L, Mathijssen RH, van Herksukel MP, et al. Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139:923-929.
- Saadati N, Mohammadjafari R, Natanj S, Abedi P. The effect of gabapentin on intensity and duration of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Glob J Health Sci.* 2013;5:126-130.
- Pinkerton JV, Kagan R, Portman D, Sathyanarayana R, Sweeney M. Phase 3 randomized controlled study of gastro-retentive gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. *Menopause.* 2014;21:567-573.
- Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010;28:5147-5152.
- L'Espérance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer.* 2013;21:1461-1474.
- Overk CR, Yao P, Chen S, et al. High-content screening and mechanism-based evaluation of estrogenic botanical extracts. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2008;11:283-293.
- Gaube F, Wolff S, Pusch L, Kroll TC, Hamburger M. Gene expression profiling reveals effects of *Cimicifuga racemosa* (L.) NUTT. (black cohosh) on the estrogen receptor positive human breast cancer cell line MCF-7. *BMC Pharmacol.* 2007;7:11.
- Mercado-Feliciano M, Cora MC, Witt KL, et al. An ethanolic extract of black cohosh causes hematological changes but not estrogenic effects in female rodents. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;263:138-147.
- Bolle P, Mastrangelo S, Perrone F, Evandri MG. Estrogen-like effect of a *Cimicifuga racemosa* extract subfraction as assessed by in vivo, ex vivo and in vitro assays. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;107:262-269.
- Fritz H, Seely D, McGowan J, et al. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther.* 2014;13:12-29.