

УДК 618.173-02:612.621.31]-085.357

Менопаузальна гормональна терапія (Огляд літератури)

Т.Г. Романенко, Г.М. Жалоба, Н.В. Єсип

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Практикуючі акушери-гінекологи звикли розглядати здоров'я жінки з позицій підтримки її репродуктивного потенціалу, допомоги у його реалізації. Куди менше уваги приділялося стану справ після згасання власне репродуктивної функції. Цілком обгрунтовані зміни в організмі у період так званого менопаузального переходу довгий час залишалися поза фокусом спеціаліста, і вирішення проблем, з якими стикалася жінка, лягало на плечі її самої та її родини. Тим не менше світова тенденція до постаріння населення та зростаюча роль професійної, культурної активності цих жінок вимагають поглиблених знань про даний процес і віднайдення ефективних терапевтичних заходів для ліквідації небажаних проявів менопаузальної перебудови організму задля покращання якості життя жінок. Менопаузальна гормональна терапія у ході досліджень отримує міцну доказову базу щодо ефективності її застосування, однак фахівцями часто недооцінюються чи переоцінюються її можливості у конкретних клінічних випадках. Тому знання про основні напрями застосування методу, а також перестороги та протипоказання до його використання повинні бути добре відомими лікарю та доступно пояснені пацієнтці.

Ключові слова: перименопауза, клімактеричний синдром, менопаузальна гормональна терапія, уrogenітальна атрофія, остеопороз, серцево-судинні захворювання, венозний тромбоемболізм.

Menopause hormone therapy (Literature review)

Т.Н. Романенко, Г.М. Жалоба, Н.В. Єсип

Practitioners in the fields of obstetrics and gynecology get used to look at the women's health from the point of view of maintaining her reproductive potential and assistance in its fulfillment. Less attention is paid to the problem of reproductive function's descent. Common changes during the menopausal transition were out of specialists' focus and women were left with no choice but to deal with those problems on their own. Nevertheless, global tendency of population ageing and growing awareness about the importance of professional and cultural activities of these women makes it important to deepen the knowledge of this subject and find out effective therapeutical methods for the liquidation of pathological manifestations of menopausal transition and improving life quality. Menopause hormone therapy received strong evidence to prove its effectiveness. However, specialists often underestimate or overestimate its potential in several clinical cases. Consequently, information about this method, precautions and contraindications should be well known for doctors and explained to their patients.

Key words: perimenopause, climacteric syndrome, menopause hormone therapy, urogenital atrophy, osteoporosis, cardiovascular diseases, venous thromboembolism.

Менопаузальная гормональная терапия (Обзор литературы)

Т.Г. Романенко, Г.М. Жалоба, Н.В. Єсип

Практикующие акушеры-гинекологи привыкли рассматривать здоровье женщины с позиций поддержания ее репродуктивного потенциала, помощи в его реализации. Намного меньше внимания уделяют состоянию пациентки после угасания репродуктивной функции. Вполне обоснованные изменения в организме в период так называемого менопаузального перехода долгое время оставались вне фокуса специалиста, и решение проблем, с которыми сталкивается женщина, ложились на плечи ее самой и ее близких. Тем не менее мировая тенденция к старению населения и растущая роль профессиональной и культурной активности этих женщин ставит требование углубить знания о данном процессе и найти эффективные терапевтические меры для ликвидации нежелательных проявлений менопаузального перехода с целью улучшения качества жизни женщин. Менопаузальная гормональная терапия в ходе исследований получает мощную доказательную базу касательно эффективности ее применения, однако многие специалисты часто недооценивают или переоценивают возможности метода в конкретных клинических условиях. Поэтому знания об основных направлениях использования метода, осложнениях, а также противопоказаниях к его применению должны быть хорошо известны врачам и понятно разъяснены пациентке.

Ключевые слова: перименопауза, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, уrogenітальная атрофия, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, венозный тромбоемболізм.

Поняття «перименопауза» охоплює процес переходу від репродуктивного віку до пострепродуктивного з втратою дітородної та згасанням гормональної функцій. Власне останній займає до 1/3 життя окремих жінок у популяції [1], розуміння чого є особливо важливим для розгортання заходів щодо підтримання популяційного здоров'я. Постменопауза разом із періодом менопаузального переходу є часом, протягом якого у жінки поряд із встановленою соціальною позицією, високими професійними якостями на підставі набутого досвіду та фінансовою стабільністю виявляють як типові для клімактеричного синдрому захворювання органів репродуктивної сфери, так і екстрагенітальну патологію, пов'язану чи не пов'язану зі згасаннями гормонпродуцувальної функції яєчників. При цьому згасання їхньої синтезувальної активності є однією з ключових ланок більшості патогенетичних процесів, які суттєво знижу-

ють якість життя жінок у цей період і яких об'єднують поняттям «клімактеричний синдром» [2].

Поділ основних проявів клімактеричного синдрому базується на різному часі їхньої появи протягом пострепродуктивного періоду життя (мал. 1) [3, 4]. Зокрема, до ранніх належать вазомоторні та емоційно-психічні прояви. Згодом проявляються уrogenітальні розлади, а у більш пізній період – серцево-судинні захворювання та остеопороз. У загальноновизнаній шкалі стадій репродуктивного старіння (табл. 1), переглянутій групою вчених у 2011 р. (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW) [5], можна прослідкувати появу даних симптомів за 1–3 роки до власне менопаузи. І оскільки як термін виникнення, так й інтенсивність означених симптомів у різних пацієнток можуть бути різними, практикуючий лікар повинен володіти усім арсеналом знань та доступних методів їхньої корекції залежно від скарг та стану конкретної жінки.

Стадії репродуктивного згасання жінки (STRAW+10) [5]

Стадія	Менархе					Остання менструація (0)				
	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Термінологія	Репродуктивний період				Перехід до менопаузи		Постменопауза			
	Ранній	Розквіт	Пізній		Ранній	пізній	Рання		Пізня	
Тривалість	Різна				Різна	1–3 р.	2 роки (1+1)		3–6 р.	Решта життя
Основні критерії – менструальний цикл	Нерегулярний або регулярний	Регулярний		Незначні зміни тривалості, об'єму	Різна тривалість, стабільні (≥7 днів) зміни тривалості	Аменорея ≥60 днів				
Симптоми						Вазомоторні ймовірні	Вазомоторні Дуже ймовірні			Збільшення проявів атрофії сечостатевого тракту

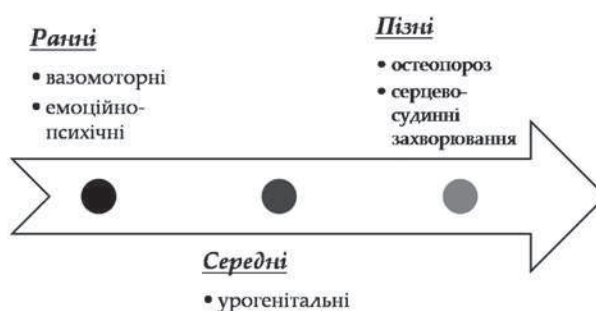
На сьогодні застосовують різні підходи до ведення пацієнток з проявами клімактеричного синдрому. Вони включають у себе зміну способу життя, використання фітотерапії та практик нетрадиційної медицини, симптоматичне лікування лікарськими засобами та менопаузальну гормональну терапію (МГТ) – захід, спрямований на патогенетичну основу розвитку перименопаузальних змін – дефіцит гормонпродукувальної функції яєчників. Підставами для зміщення фокусу саме у напрямку останньої слугували не лише патофізіологічне обґрунтування її ефективності, а й конкретні результати популяційних досліджень. Зокрема, глобальна програма «Ініціатива за здоров'я жінок» (Women Health Initiative, WHI) встановила зниження загальної смертності на 30% серед пацієнток, у яких МГТ була розпочата до 60 років з терміном від настання менопаузи до 10 років [6]. Аналогічно довготривале вивчення цього питання програмою з попередження остеопорозу у Данії (Danish Osteoporosis Prevention Study, DOPS) виявило зниження загальної смертності серед жінок, які приймали МГТ у віці до 60 років з терміном від настання менопаузи до 10 років [7].

Менопаузальна гормональна терапія: ключові моменти та можливості корекції ранніх проявів клімактеричного синдрому

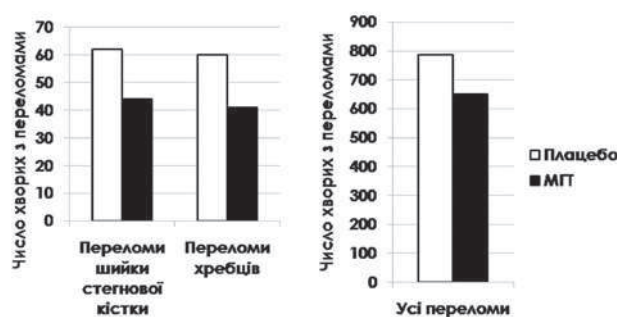
Залежно від етапу згасання репродуктивної функції МГТ може здійснюватися комбінацією естрогену та прогестину у циклічному чи безперервному режимі. У випадку хірургічної менопаузи доцільне використання лише естрогеновмісних препаратів у безперервному режимі [8]. Стосовно доступних лікарських форм, то на фармацевтичному ринку наявні препарати для парентерального, перорального, трансдермального та місцевого (вагінального) використання. Кожен з них має свої переваги та недоліки у конкретній клінічній ситуації. Однак у будь-якому випадку такі світові організації, як Міжнародна асоціація менопаузи (International menopause society, IMS), Європейське товариство андропаузи і менопаузи (EMAS), Північноамериканське товариство менопаузи (NAMS), єдині у погляді на те, що ранній початок терапії є основою її успіху [8–10].

Це цілком обґрунтовано і з позицій максимальної ефективності такої терапії щодо ранніх проявів клімактеричного синдрому. До них відносять такі вазомоторні прояви, як [3]:

- приливи
- підвищена пітливість
- головний біль
- зміни артеріального тиску



Мал. 1. Прояви клімактеричного синдрому [3, 4]



Мал. 2. Частота виявлення переломів хребців та шийки стегнової кістки у пацієнток при застосуванні МГТ [20]

- пропасниця
 - прискорене серцебиття.
- Емоційно-психічні розлади включають таке [3]:
- дратівливість
 - сонливість
 - слабкість
 - тривожність
 - депресію
 - забудькуватість
 - неухважність.

Більшість з них суттєво впливають на якість життя жінки, позбавляючи можливості повноцінної особистісної та професійної реалізації.

Вивчення даної проблеми протягом останніх десятиліть привело до висновку, що саме МГТ – найефективніший метод корекції даних порушень. Згідно з твердженням IMS, МГТ достовірно може покращувати якість життя жінок, у тому числі полегшувати прояви емоційно-психічних порушень у перименопаузальний період [8], що є важливим для максимально ефективної соціальної адаптації жінки. З огляду на доведену ефективність британський Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) у своїх клінічних настановах рекомендує призначення МГТ за наявності вазомоторних та емоційно-психічних порушень [11].

Віддалені наслідки дефіциту гормонпродукувальної функції яєчників та засоби профілактики їхнього виникнення і лікування

Урогенітальна атрофія

Середні за терміном прояву симптоми базуються на ключовому патогенетичному процесі – урогенітальній атрофії і проявляються рецидивними інфекційними процесами, відчуттям сухості у піхві, диспареунією і, як наслідок, сексуальними та емоційними розладами [12]. Ведення жінок з даними проявами включає гормональні препарати, причому IMS закликає надавати перевагу формам локального уведення естрогенів за наявності зазначених вище симптомів [14, 15].

NICE пропонує призначати препарати для вагінального уведення естрогенів навіть тим жінкам, які отримують МГТ системно [11]. При цьому вони відзначають, що не рекомендується здійснювати УЗ-моніторинг стану ендометрія рутинно.

Остеопороз

Ускладнення, пов'язані з дефіцитом естрогенів, у більш пізній період зазвичай включають зниження щільності кісткової тканини. Якщо значення відповідного денситометричного показника перетне позначку у -2,5 стандартних відхилення, мова йтиме про остеопороз [16]. З даною проблемою стикаються, як з різними даними, від 13–18% до 30% жінок у постменопаузі, причому у 40% з них у результаті недостатнього запасу міцності тканин відбувається один та більше переломів протягом означеного періоду життя [17]. Окрім загального дискомфорту та соціальної дезадаптації, переломи призводять до серйозних суто медичних ускладнень. Зокрема, тривала іммобілізація є важливим фактором ризику виникнення тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) [18]. Наявні статистичні дані, згідно з якими 16% пацієнтів з переломами стегнової кістки помирають протягом наступних 3 міс від ТЕЛА та інфаркту міокарда [19]. Тому ефективне попередження розвитку та прогресування остеопорозу відіграє важливу роль у збереженні здоров'я жінки в період згасання репродуктивної функції.

Щодо конкретних терапевтичних підходів, то одним з напрямів, які активно вивчалися, є використання МГТ. Патогенетичним підґрунтям для проведення досліджень став встановлений вплив естрогенів на кісткову тканину, а саме: підвищення активності остеобластів та пригнічення активності остеобластів під дією означених гормонів [20]. Отримані статистичні дані у 2002 р. продемонстрували достовірне зниження частоти переломів хребців та шийки стегнової кістки у пацієток, які отримували МГТ, порівняно з тими, хто вживав плацебо (мал. 2) [21].

Однак подальше більш ретельне вивчення теми привело до виявлення ефективніших терапевтичних заходів. У більшості настановчих документів не включено препаратів естрогенів до схем лікування першої лінії [10, 22–25]. Відзначається, що першочергове призначення їх слід розглядати за умови наявності супутніх вазомоторних розладів у категорії жінок віком до 60 років з тривалістю постменопаузального періоду до 10 років [10], у яких ефект від такого лікування буде максимальним. Слід також пам'ятати, що протективний

ефект естрогенів на кісткову тканину є дозозалежним і регресує після припинення вживання препарату [25].

Серцево-судинні захворювання

Не менш важливою проблемою є зростаюча частота серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жінок у період менопаузального переходу та у подальші роки життя. Лікарі та пацієнти часто недооцінюють внесок ССЗ у загальну смертність, зміщуючи фокус у бік онкологічних захворювань. Відомо, що у світі кожна друга жінка помирає від інфаркту міокарда/інсульту і лише кожна 25-а – від раку грудної залози [19].

Зниження концентрації естрогенів у жінок у перименопаузі призводить до розвитку наступних патологічних процесів, які відіграють ключову роль у патогенезі ССЗ [26, 27]:

- Порушення функції ендотелія
- Підвищення тонуусу симпатичної нервової системи.
- Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Однак вивчення протективних можливостей МГТ щодо профілактики ССЗ у жінок не привело до очікуваних результатів. Публікація із Кокранівської бази даних систематичних оглядів, датована 2017 роком, резюмувала про відсутність підстав проводити первинну та вторинну профілактику серцево-судинних захворювань застосуванням препаратів естрогенів [24]. Відповідно і заключення Північноамериканського товариства менопаузи містять зауваження про те, що даних, які б дозволяли призначати МГТ для профілактики ССЗ, немає [10]. Тим не менше вплив системного застосування естрогенів на розвиток ССЗ визначається часом початку терапії з найкращими результатами для жінок у віці 50–59 років з початком МГТ у період до 10 років менопаузи, як відзначають у документі. Національний інститут здоров'я і вдосконалення допомоги Великої Британії (NICE) відзначає, що монотерапія естрогенами асоціюється з відсутністю або зниженням ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), в той час як поєднана терапія естрогенами та прогестинами асоціюється з незначно підвищенням або незмінним ризиком розвитку ІХС [11]. І все таки Європейське товариство андропаузи і менопаузи стверджує, що монотерапія естрогенами стандартними дозами знижує смертність від ІХС та в цілому у жінок віком до 60 років та протягом 10 років від настання менопаузи [9]. Суперечливість даних можна пов'язувати як з недоліками самих досліджень, у яких часто пізно призначення МГТ не здатне коригувати наявне атеросклеротичне ураження судин, так і з потенційним негативним впливом прогестинового компонента МГТ, що нівелює вплив естрогенів на серцево-судинну систему, а також змінами коагуляційного потенціалу крові під впливом власне естрогенів, про що йтиметься нижче [19].

Однак усі зазначені настанови відзначають вагомий внесок способу життя у модифікацію ризику розвитку ССЗ. Відоме твердження, що фізична активність протягом 30 хв на добу тричі на тиждень здатна знизити індивідуальний ризик розвитку ІХС на 30% [28]. При цьому зазначається, що контроль маси тіла у жінок у період постменопаузи є життєво важливим [10]. Першочерговим кроком до оптимізації маси тіла є дотримання правил здорового харчування та фізична активність [8–10]. Щодо даної проблеми, то МГТ не асоціюється зі збільшенням маси тіла і може попередити абдомінальне ожиріння у перименопаузі, як відзначає IMS [8].

Ризики застосування МГТ та можливості їхньої модифікації

Попри збільшення кількості даних на користь ефективності МГТ у купіруванні основних симптомів клімактеричного синдрому, лікарі з обережністю ставляться до призначення відповідних препаратів. Пов'язано це у першу чергу з давно відомими встановленими ризиками застосування таких гормональних препаратів. До останніх належать наступні патологічні стани [8, 29]:

- Тромботичні ускладнення
- Рак грудної залози
- Гіперплазія ендометрія та рак ендометрія
- Жовчнокам'яна хвороба та інші захворювання жовчного міхура
- Деменція.

Зокрема достовірно відомо про підвищення ризику венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у пацієток, що отримують МГТ. Навіть для таких, вік яких менше 60 років та проміжок часу менопаузи становить до 10 років (ВШ 1,74; 95% СІ: 1,11–2,73) [30]. Важливим висновком є те, що пероральна МГТ протипоказана пацієнткам з високим ризиком ВТЕ (ожиріння, тромбоз вен у минулому тощо) [10, 31]. При цьому Європейське товариство андропаузи і менопаузи відзначає, що саме пероральні, але не трансдермальні, форми естрогенів підвищують ризик виникнення ВТЕ [9]. Настанови Американської Асоціації клінічних ендокринологів (American Association Of Clinical Endocrinologists, AACE) та Американського коледжу ендокринології (American College Of Endocrinology, ACE) включають рекомендації щодо використання трансдермальних препаратів (порівняно з пероральними естрогенами), які мають меншу здатність підвищувати тромботичний ризик і, можливо, інсульту та ІХС [32]. Це явище пов'язане із відсутністю ефекту первинного проходження препарату через печінку, зниження продукування естрогену, який зумовлює виникнення побічних реакцій та відсутність модифікувального впливу препаратів на білковий та ліпідний обмін у печінці [33]. Тому IMS також рекомендує трансдермальні форми естрогенів як препарати першої лінії у жінок з ожирінням, які страждають від проявів клімактеричного синдрому [8].

У ракурсі означеного вище стаття, опублікована восени минулого року в журналі *Climacteric*, який, по суті, є вісником *International Menopause Society*, висуває наступне положення: комбінована оцінка клінічних та патологічних відомостей дає цінні та достатні підстави віддавати перевагу трансдермальним формам естрогенів під час МГТ у більшості, якщо не у всіх випадках їхнього призначення [35].

Зокрема, це особливо актуально для пацієток, які страждають на захворювання жовчного міхура. Відомо, що естрогени сприяють збільшенню секреції холестеролу у жовч, його преципітації та знижують моторну активність жовчного міхура [36, 37]. Ймовірно тому захворювання жовчного міхура у жінок виникають удвічі частіше, ніж у чоловіків [38]. Відомі фактори ризику формують правило шести F:

- жінка (female),
- фертильного віку (fertile),
- з ожирінням (fat),
- світловолоса (fair),
- віком понад 40 років (>forty),
- з обтяженим сімейним анамнезом (family history) з приводу даного захворювання [39].

Дослідження *Women's Health Initiative (WHI)* встановило, що для комбінованої МГТ додатковий ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ, холецистолітаз) становив 47 випадків на 10 000 жінок після 5, 6 років вживання, а при монотерапії естрогенами – 58 випадків на 10 000 жінок після 7 років вживання [40]. Дослідження трансдермальних форм МГТ продемонстрували нижчі ризики розвитку ЖКХ [24], однак питання потребує подальшого вивчення.

Вивчення взаємозв'язку МГТ та ризику розвитку раку

грудної залози розпочалося досить давно. Зокрема, встановлено, що комбінована МГТ асоціюється із можливим підвищенням ризику розвитку даної патології, причому ризик знижується після відміни лікування [21].

Однак у цілому ризик від використання комбінованої МГТ аналогічний або навіть нижчий, ніж від інших факторів способу життя, таких, як ожиріння, вживання алкоголю та недостатня фізична активність [41]. Ризик при використанні комбінованої МГТ можна скоригувати шляхом заміни синтетичного прогестинного компонента на мікронізований прогестерон [42].

Окремою проблемою у даному питанні є вплив прогестинного компонента на щільність тканин грудної залози, що може ускладнювати звичне скринінгове дослідження [43, 44]. Однак наслідків впливу цього фактора не визначали, тобто конкретних даних щодо погіршення прогнозу немає. Тим не менше, IMS рекомендує щорічну мамографію жінкам з підвищеною щільністю тканин грудних залоз [8].

Щодо інших рутинних обстежень, то вважається, що немає показань для більш частого призначення цитологічного дослідження шийки матки чи того самого мамографічного обстеження в неускладнених випадках [8].

Вплив МГТ на розвиток когнітивних порушень у старечому віці є неоднозначним. З одного боку, жінкам з ранньою хірургічною менопаузою доцільне призначення МГТ, у тому числі з метою корекції когнітивних порушень. Рекомендації Північно-американського товариства менопаузи наголошують на потребі розпочинати МГТ рано і продовжувати використовувати, у крайньому випадку, до медіанного віку менопаузи – 52 років – у жінок з передчасною яєчниковою недостатністю, ранньою природною чи хірургічною менопаузою [10]. Однак слід пам'ятати, що призначення комбінованої МГТ у віці понад 65 років може спричинити порушення когнітивних функцій [45].

Немає однозначності і у поглядах на тривалість застосування МГТ. Рекомендації Американського коледжу акушерства і гінекології (*The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG*) наголошують: у зв'язку з тим, що жінки у віці понад 65 років можуть страждати від вазомоторних проявів клімактеричного синдрому, рутинне припинення МГТ у даної вікової категорії пацієток не рекомендується [46]. Тим не менше, Міжнародна асоціація менопаузи рекомендує ретельно обговорити потребу призначення МГТ на термін тривалістю більше 5 років з пацієнтами, урахувавши конкретну клінічну ситуацію, дані лабораторних та інструментальних обстежень, висновки суміжних спеціалістів [8].

ВИСНОВКИ

Отже, ведення пацієтки у перименопаузальний період потребує мультидисциплінарного підходу із застосуванням не просто максимально ефективних схем, а й таких заходів, які мають мінімальний ризик ускладнень у кожному конкретному випадку. Від лікаря вимагається розуміння фармакокінетики та фармакодинаміки доступних лікарських препаратів, а також обізнаність у можливостях клініко-лабораторної діагностики для визначення протипоказань до лікування, раннього виявлення небажаних наслідків терапії та оцінювання терапевтичного успіху.

На особливу увагу заслуговує побудова довірливих взаємовідносин з пацієнткою для можливості прийняття спільного зваженого рішення щодо початку чи припинення терапії.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

Жалоба Галина Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Есьп Наталья Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mohammadalazadeh Charandabi S, Rezaei N, Hakimi S, Montazeri A, Taheri S, Taghinejad H, Sayehmiri K. Quality of life of postmenopausal women and their spouses: a community-based study. Iran Red Crescent Med J. 2015 Mar 31;17(3):e21599.
2. Татарчук Т.Ф., Исламова А.О., Ефименко О.А. Климатерический синдром как первое клиническое проявление менопаузы / Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 1 (21). – С. 52–54.
3. Барна О. М. Особливості перебігу раннього кліматеричного періоду в жінок / О.М. Барна, О. С. Каневський, М. П. Двудіт // Медицина транспорту України. – 2005. – №1. – С. 78–80.
4. Вихляева Е. М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормональной терапии // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 51–56.
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric 2012;15:105–14; Fertil Steril 2012;97:843–51; J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1159–68; Menopause 2012;19:387–95.
6. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297:1465–1477.
7. Schierbeck LL, Rejmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ. 2012 Oct 9;345:e6409.
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016 Apr;19(2):109-50.
9. Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-López FR, Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Rees M. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). Maturitas. 2016 Jul;89:63-72.
10. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2018 Nov;25(11):1362-1387.
11. Lumsden MA. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management. Climacteric. 2016 Oct;19(5):426-9.
12. Kao A et al. Dyspareunia in postmenopausal women: a critical review. Pain Res Manag. 2008; 13(3):243–254.
13. Lynch C. Vaginal estrogen therapy for the treatment of atrophic vaginitis. J Women's Health (Larchmt). 2009; 18(10):1595–1606.
14. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the IMS Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric. 2010;13:509–22.
15. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. Climacteric. 2015;18:121–34.
16. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; UK: 2007.
17. Melton III LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective: how many women have osteoporosis? J Bone Miner Res. 1992;7:1005–10.
18. Braithwaite I, Healy B, Cameron L, Weatherall M, Beasley R. Lower limb immobilisation and venous thromboembolism risk: combined case-control studies. Postgrad Med J. 2017 Jun;93(1100):354-359.
19. Руководство по репродуктивной медицине [Текст] / Б. Карр, Р. Блэкуэлл, Р. Азиз; пер. с англ. под общ. ред. И. В. Кузнецовой. – Москва: Практика, 2015.
20. Поворознюк В.В. Регуляція естрогенами ремоделювання костної ткани / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – №1. – С. 14-18.
21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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.
22. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81. Erratum in: Osteoporos Int. 2015 Jul;26(7):2045-7.
23. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsman A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ. 2010 Nov 23;182(17):1864-73.
24. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD004143.
25. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, Hope S, Kanis JA, McCloskey EV, Poole KES, Reid DM, Selby P, Thompson F, Thurston A, Vine N; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):43.
26. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Hypertension. 2004 May;43(5):918-23.
27. Fadel PJ, Wang Z, Watanabe H, Arbiqwe D, Vongpatanasin W, Thomas GD. Augmented sympathetic vasoconstriction in exercising forearms of postmenopausal women is reversed by oestrogen therapy. J Physiol. 2004;561(Pt 3):893-901.
28. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. N Engl J Med. 2002 Sep 5;347(10):716-25.
29. Wentzensen N, Trabert B. Hormone therapy: short-term relief, long-term consequences. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1806-8.
30. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 10;(3):CD002229.
31. Sood R, Faubion SS, Kuhle CL, Thielens JM, Shuster LT. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. Int J Womens Health. 2014 Jan 11;6:47-57.
32. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on menopause-2017 Update. Endocr Pract. 2017 Jul;23(7):869-880.
33. Lievertz RW. Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. Am J Obstet Gynecol. 1987 May;156(5):1289-93.
34. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. J Womens Health (Larchmt). 2012 Feb;21(2):161-9.
35. Davey DA. Menopausal hormone therapy: a better and safer future. Climacteric. 2018 Oct;21(5):454-461.
36. Everson GT, McKinley C, Kern F Jr. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. J Clin Invest. 1991;87:237-246.
37. Cirillo DJ, Wallace RB, Rod-abough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA 2005;293:330-339.
38. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. J Clin Epidemiol. 1989;42:127-36.
39. Bass G, Gilani SN, Walsh TN. Validating the 5Fs mnemonic for cholelithiasis: time to include family history. Postgrad Med J. 2013 Nov;89(1057):638-41.
40. 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;310:1353-1368.
41. 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.
42. Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. Climacteric. 2012 Apr;15 Suppl 1:18-25.
43. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. WHI Investigators. Influence 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.
44. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014;106.
45. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289:2651-2662.
46. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2014 Jan;123(1):202-16. Erratum in: Obstet Gynecol. 2016 Jan;127(1):166. Obstet Gynecol. 2018 Mar;131(3):604.

Статья поступила в редакцию 10.07.2019