

# Менопауза и МГТ в 2024 году: решение ключевых противоречий – проектный документ Международного общества по менопаузе

## АННОТАЦИЯ

Видение международного общества по менопаузе (IMS) заключается в том, что всем женщинам во всем мире будет предоставлен простой и равноправный доступ к научно обоснованным знаниям и медицинскому обслуживанию, что позволит им сделать полностью осознанный выбор в отношении своего здоровья в среднем возрасте. Целью настоящего проектного документа является предоставление гармоничного образовательного материала по менопаузе и менопаузальной гормональной терапии (МГТ), подготовленного экспертами IMS в преддверии Всемирного дня менопаузы 2024 года. Это достигается путем изучения антропологии и истории менопаузы, принципов и разногласий по поводу назначения МГТ, а также посредством включения этого в регуляторный и общественный контекст, связанный с менопаузой. Проектный документ также закладывает основу для предстоящих обновленных рекомендаций IMS по менопаузе и послужит концепцией для будущего этического ведения менопаузы с практической и перспективной точек зрения. Важным разделом статьи являются «5 W назначения МГТ»: «для кого предназначена МГТ»; «какие виды и дозы МГТ»; «когда следует начинать и прекращать МГТ»; «почему важна МГТ»; «где может быть доступна МГТ»? Краткое изложение ключевых моментов этой информации предназначено для медицинских работников и общественности. В резюме представлены «легкодоступные» советы по нескольким недавним спорным вопросам назначения МГТ, которые оказались в центре внимания здравоохранения и средств массовой информации.

## Введение

Целью настоящего проектного документа 2024 года является предоставление заявления о позиции Международного общества по менопаузе (IMS) в отношении менопаузы и менопаузальной гормональной терапии (МГТ), и, в частности, рассмотрение некоторых ключевых противоречий. Цель статьи – выступить концепцией, на основе которой можно будет в будущем обеспечивать этическое ведение менопаузы как с практической, так и с перспективной точек зрения.

Миссия IMS состоит в том, чтобы работать во всем мире над продвижением и обеспечением доступа к передовой медицинской помощи женщинам в период менопаузального перехода и в пострепродуктивные годы, позволяя им сохранить оптимальное здоровье и благополучие. Благодаря эффективному общению и научно обоснованному просвещению по вопросам менопаузы женщины могут получить возможность осуществлять осознанный персонализированный выбор, соответствующий их индивидуальным целям.

После многих лет пренебрежения мы, наконец, отметили давно назревшее беспрецедентное внимание, уделяемое менопаузе в популярных средствах массовой информации, что дает женщинам возможность обращаться за помощью в лечении симптомов менопаузы. Однако средства массовой информации и даже научная литература представляют полярные взгляды на ведение менопаузы. Эти противоположные мнения часто оставляют женщин в замешательстве и бессилии, а также лишёнными поддержки в период наступления менопаузы, делая их восприимчивыми к непроверенным продуктам.

Очень немногие терапевтические медицинские вмешательства вызвали столько же противоречий, как и МГТ, и очень немногие из них так же приобретали или теряли популярность. Мнения в отношении МГТ, судя по всему, обусловлены как социокультурным климатом, так и новыми данными клинических исследований. Эти социокультурные факторы включают демографию, образование, религию, убеждения, ценности, социальные классы, сексуальность и установки.

Поиск сбалансированного описания динамики менопаузы продолжается <sup>[1]</sup>. Настоящий документ призван заложить основу для этого хорошо сбалансированного описания, определяя исторический и современный контекст менопаузы и МГТ.

Цель настоящего проектного документа - предоставить комплексный набор терапевтических вариантов и доказательств эффективности и безопасности; это хорошо отражено в рекомендациях, руководящих принципах и консенсусных заявлениях. В первую очередь статья предназначена для изучения следующих вопросов:

- ключевые антропологические, эволюционные, исторические, социально-демографические и культурные проблемы, которые повлияли на восприятие того, является ли менопауза естественным этапом жизни или современным заболеванием;
- ожидания того, что менопаузу следует лечить и как ее следует лечить;
- ожидания того, насколько эффективным и безопасным должно быть такое лечение;
- факторы, которые привели к разочарованию среди женщин и замешательству среди медицинских работников (HCPs);
- что можно сделать в будущем, чтобы избежать полярности взглядов и добиться хорошо сбалансированного описания МГТ, которое расширит возможности как медицинских работников, так и женщин среднего возраста и в период менопаузы.

### **Антропологические и эволюционные взгляды на менопаузу**

Менопауза и МГТ продолжают оставаться темами серьезных споров и дискуссий, что наносит ущерб многим женщинам и обществу в целом. Перспективы и отношение к менопаузе, лежащие в основе этого противоречия, можно понять с точки зрения антропологии, эволюции, истории и современной медицины.

Стадии менопаузы были четко определены рабочей группой по стадиям репродуктивного старения (STRAW) +10<sup>[2]</sup> и классифицировались в первую очередь по регулярности менструального цикла, а гормональные маркеры имели второстепенное значение. Несмотря на то, что средний возраст естественной менопаузы часто указывается в некоторых регионах, например в Европе, как 51 год, метаанализ глобальных данных показывает, что средний возраст естественной менопаузы на самом деле составляет 48,8 года<sup>[3]</sup>. Такие исследования как исследование женского здоровья на национальном уровне (SWAN)<sup>[4]</sup> в США и других регионах, например в странах Африки к югу от Сахары<sup>[5]</sup>, показывают, что этот возраст варьируется в зависимости от многих социально-экономических и других факторов, таких как ВИЧ, а также может возникать рано и преждевременно у значительной части населения<sup>[3-5]</sup>.

Беспокоящие симптомы обычно возникают уже в перименопаузе, а часто даже до того, как женщина вступает в перименопаузу, определяемой критериями STRAW+10. Тем не менее, регулируемые государством методы лечения одобрены для женщин в постменопаузе, при этом не существует специальных одобренных методов лечения для женщин в перименопаузе. Системы здравоохранения и методы ведения менопаузы, которые в большей степени «ориентированы на симптомы», а не «на стадии», могут лучше удовлетворить потребности женщин<sup>[6]</sup>.

Более того, «подход на протяжении всей жизни» может выявить людей с риском ранней менопаузы и преждевременной недостаточности яичников, которые связаны с остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и когнитивными проблемами. Например, курение в детстве и раннем взрослом возрасте коррелирует с ранней менопаузой, тогда как регулярные физические упражнения и минимальное употребление алкоголя коррелируют со снижением риска ранней менопаузы<sup>[7]</sup>.

Многие женщины в настоящее время проводят 50% жизни в состоянии постменопаузы, и, учитывая, что в целом население мира стареет, ожидается, что к 2025 году более одного миллиарда женщин во всем мире будут находиться в возрастной группе перименопаузы или постменопаузы.

Поэтому крайне важно разработать стратегии здравоохранения для оптимизации здоровья и качества жизни женщин на этом этапе жизни. Менопауза является ключевым фактором, способствующим развитию неинфекционных заболеваний у женщин, в том числе сердечно-сосудистых, костных и когнитивных заболеваний. Поэтому необходимо, чтобы менопауза была принята во внимание в рамках «Десятилетия здорового старения» Организации Объединенных Наций<sup>[8,9]</sup>.

### **Является ли менопауза уникальной для человеческого вида?**

Три характеристики делают «естественную» менопаузу уникальной для женщины. Менопауза происходит повсеместно среди людей, доживающих до более поздних лет, происходит в середине максимальной продолжительности жизни нашего вида и в значительной степени зависит от возраста, хотя существуют некоторые различия между популяциями и географическими регионами, при этом средний возраст естественной менопаузы колеблется от 46 до 52 лет<sup>[3]</sup>.

Репродуктивное старение (биологическое старение) присуще в животном мире не только человеку. У некоторых макак-резусов и макак менструации прекращаются за 1–2 года до достижения максимальной продолжительности жизни, а также описаны единичные случаи менопаузы у некоторых обезьян в позднем возрасте, таких как карликовые шимпанзе (*Pan troglodytes*), бонобо (*Pan paniscus*), а также у некоторых видов китов<sup>[10, 11]</sup>. Ключевое различие заключается во времени: репродуктивное старение у шимпанзе и китов происходит в конце максимальной продолжительности жизни по сравнению с серединой жизни у человека.

Один из ключевых вопросов заключается в том, имеет ли менопауза какую-либо цель у человека (*Homo sapiens*). Существует ряд гипотез, объясняющих менопаузу у человека<sup>[12, 13]</sup>, и наиболее общепризнанными являются следующие:

- Гипотеза «бабушки»: эволюция длительного пострепродуктивного периода с упором на то, что бабушки воспитывают потомство своих дочерей, а не производят собственное потомство. Это позволяет их дочерям иметь больше детей, и поэтому бабушки передают свои гены долголетия большему количеству потомков, которые имеют более длительную продолжительность взрослой жизни в результате своего генетического преимущества. Эта гипотеза объясняет адаптивное значение менопаузы, но не объясняет происхождение этого признака<sup>[14]</sup>.
- Гипотеза плейотропии (от греческого pleio («многие») и tropic («влияющий») (естественного отбора): признаки с высокой адаптивной ценностью на ранних этапах жизненного пути отбираются естественным путем, например, производство и хранение яйцеклеток. Возможно, это лучшая схема для оптимизации качества воспроизводства, а для всех млекопитающих присущ приблизительный 50-летний предел<sup>[15]</sup>.
- Эпифеноменальная (не селекционистская) гипотеза: менопауза может быть просто побочным эффектом увеличения максимальной продолжительности жизни за последние несколько столетий, особенно за счет снижения заболеваемости инфекционными заболеваниями<sup>[16]</sup>.

### **Исторические взгляды на менопаузу и ее ведение**

Прекращение менструации и способность женщин к зачатию были описаны еще в пятом веке до нашей эры Гиппократом, при этом никакого конкретного лечения менопаузы не предлагалось.

Древний китайский медицинский манускрипт Хуанди Нэйцзин (黄帝内经, 475–221 до н. э.), также известный как «Трактат Жёлтого императора о внутреннем», описывает 7-летний жизненный цикл женщин. В пятом цикле, который приходится на возраст 35 лет, цвет кожи ухудшается и наблюдаются частые выкидыши, а в седьмом цикле, который приходится на возраст 49 лет, прекращаются менструации, что приводит к неспособности вынашивать детей и, следовательно, к стадии менопаузы. В первом веке нашей эры, во времена Римской империи, повествование Плиния Старшего в его «Естественной истории» способствовало развитию идеи о том, что менструация была связана с некоторыми конкретными свойствами, существенно вносящими вклад в менструальное табу<sup>[17]</sup>.

В средние века считалось, что беспокойная матка поднимается или опускается и совершает труднопереносимые действия, приводящие к слабости сердца, стеснению в груди, одышке, икоте и неприятным несчастным случаям<sup>[18]</sup>. Менопауза стала медицинским явлением в начале девятнадцатого века и все чаще была связана с патологиями и болезнями. Границы между менопаузой и последствиями старения были размыты, и врачи выявили ряд неприятных, даже смертельных жалоб, связанных с этим «заболеванием». Менопауза была связана с различными заболеваниями, которые требовали лечения, по мнению врачей-мужчин того времени, с использованием различных стратегий, включая лекарственные средства, кровопускание с помощью пиявок и хирургическое вмешательство.

После постановки диагноза менопаузы доктор Эдвард Джон Тилт, викторианский врач, рекомендовал газированные напитки, опиум и большой пластырь белладонны, наложенный на подложечную область, а также вагинальные инъекции раствора ацетата свинца с последующим назначением гидрхлората морфия, хлорного эфира и дистиллированной воды<sup>[19]</sup>.

Лишь в 1923 году ученые Эдгар Аллен и Эдвард А. Дойзи впервые выделили эстрогенные стероиды <sup>[20]</sup>, а в 1942 году был впервые запатентован препарат Премарин (моча беременной кобылы). В 1966 году в своей книге «Женственность навсегда» Роберт Уилсон рекомендовал эстроген как «лекарство» от «трагедии менопаузы». В 1968 году один из самых выдающихся акушеров и гинекологов своего времени, Дама Жозефина Барнс затронула проблему гормональных изменений во время менопаузального перехода в популярной радиопрограмме «Женский час» в Великобритании. Некоторые сочли «крайне неловким» услышать о приливах в 2 часа дня! Однако к 1970 году феминистки бросили вызов ортодоксальной медицинской модели менопаузы и начали рассматривать ее как позитивную трансформацию.

Медикизация менопаузы была воспринята как заговор геронтократии «с целью получения покорной пациентки, которую можно было бы лечить лекарственными средствами». В своей книге «Перемена» Жермен Грир заявила, что «менопауза — это время траура». Женщине в период менопаузы следует предоставить время для покоя и меланхолии» <sup>[21]</sup>.

В своей публикации «Горячие приливы, холодная наука» в 2010 году Луиза Фокскрофт заявила, что нынешнее отношение к менопаузе было достигнуто через фильтр тысяч лет безудержного шовинизма, сговора, проб, ошибок и секретности <sup>[22]</sup>.

Споры и расхождение взглядов на ведение менопаузы и МГТ еще больше усугубились после публикации крупных исследований МГТ на рубеже нового тысячелетия.

### **Влияние крупных исследований МГТ**

Первоначальные отчеты исследования «Инициативы здоровья женщин» (WHI) в США в 2002 году <sup>[23]</sup> и «исследования миллиона женщин» (MWS) в Великобритании в 2003 году <sup>[24]</sup> привели к значительному снижению использования МГТ (на 80%) из-за опасений по поводу сообщений о рисках сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы.

Результаты этих двух исследований стало шоком для общепринятого мнения. До этого МГТ рассматривалась исключительно положительно из-за благоприятных результатов обсервационных исследований, на основании которых женщин регулярно консультировали по использованию МГТ в профилактических целях, а также для облегчения симптомов <sup>[25]</sup>.

Несмотря на то, что абсолютные риски для здоровья при МГТ в исследовании WHI были редкими или очень редкими по общепринятым стандартам, эти данные были тревожно представлены в средствах массовой информации в виде процентных изменений, а не абсолютных цифр, и, как утверждалось, риски распространялись на все возрастные группы. Снижение количества назначений лекарственных средств, особенно в сфере первичной медико-санитарной помощи, привело к тому, что многие женщины «молча страдали» и искали другие способы облегчения своих симптомов.

Многочисленные последующие публикации WHI после первоначального представления отчета показали, что проблемы были в основном в старших возрастных группах <sup>[26]</sup> и, вероятно, связаны с конкретными типами и дозами гормональной терапии, используемыми в WHI. Тем не менее, многие женщины и врачи, назначавшие им лекарственные средства, по-прежнему были слишком обеспокоены, чтобы вернуться к использованию МГТ.

Последующие рандомизированные клинические исследования, такие как исследование ранней профилактической терапии эстрогеном Кронос (KEEPS) <sup>[27]</sup>, интервенционное исследование ранней и поздней терапии эстрадиолом (ELITE) <sup>[28]</sup> и датское исследование профилактики остеопороза (DOPS) <sup>[29]</sup>, сосредоточенные на использовании МГТ у женщин в обычном возрасте перехода к менопаузе с более современными типами МГТ, показали, что в этой возрастной группе риски были низкими. К сожалению, эти исследования не соответствовали масштабу WHI и, следовательно, не могли окончательно оценить влияние терапии на основные показатели исходов, такие как сердечно-сосудистые события, переломы и деменция.

Другие исследования МГТ дали результаты, противоречащие результатам WHI, но не были включены во влиятельные руководства. Например, масштабные обсервационные исследования, такие как французское когортное исследование E3N <sup>[30]</sup>, продемонстрировали более низкие риски развития рака молочной железы при использовании традиционной МГТ, идентичной для организма <sup>[31]</sup>, но эти данные были исключены из последнего анализа, проведенного Совместной группой по оценке гормональных факторов при раке молочной железы <sup>[32]</sup>. Вместо этого Совместная группа сделала акцент на риске развития рака молочной железы, а не на преимуществах МГТ, и исключила данные исследований МГТ, в которых использовался преимущественно микронизированный прогестерон, а не прогестины.

В некоторых недавних руководствах представлены отличные точки зрения, особенно по вопросу первичной профилактики, с результатами Кокрейновского метаанализа, являющегося золотым стандартом. Например, Кокрейновский обзор показал, что у пациентов, начавших МГТ менее чем через 10 лет после наступления менопаузы, смертность была ниже (относительный риск 0,70, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,52–0,95; доказательства среднего качества), как и частота ишемической болезни сердца (композитная конечная точка смертности от сердечно-сосудистых причин и нефатального инфаркта миокарда) (относительный риск 0,52, 95% ДИ 0,29–0,96; доказательства среднего качества), несмотря на то, что они оставались в группе повышенного риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (относительный риск 1,74, 95% ДИ 1,11–2,73; доказательства высокого качества) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения<sup>[33]</sup>.

Учитывая сохраняющиеся разногласия, очевидно, существует необходимость в окончательном долгосрочном рандомизированном клиническом исследовании, в котором традиционно регулируемая биоидентичная/биоподобная МГТ будет начинаться у женщин в нормальном для менопаузы возрасте и наблюдаться достаточно долго и в достаточном количестве для оценки основных показателей исхода, таких как сердечно-сосудистые заболевания и рак молочной железы. К сожалению, затраты на такое исследование будут непомерно высокими, что делает объективные рекомендации, основанные на современной литературе, еще более важными. Наилучшим компромиссным решением может быть непрерывный сбор высококачественных проспективных данных регистров наблюдений.

В настоящее время специалисты по менопаузе должны стремиться к достижению скоординированного подхода по сбору и объединению данных. Такие сообщества, как IMS, могли бы координировать такое «прочесывание» данных. Это важное мероприятие могло бы финансироваться Фондом образования и исследований IMS (EER), и IMS мог бы выступать в качестве глобального хранилища этой информации. Это также облегчит распространение информации среди медицинских работников и общественности, которую можно будет использовать для положительного влияния на клиническую практику. Тем временем будут выполнены комплексные систематические обзоры и метаанализы в связи с обновлением рекомендаций IMS 2016 года по МГТ<sup>[34]</sup>.

### **Обоснование для ведения менопаузы**

Несмотря на общее признание того, что менопауза является частью естественного прогрессирования жизненного цикла, она может быть связана с беспокоящими симптомами, которые влияют на качество личной, социальной и профессиональной жизни. Классическими симптомами менопаузы являются вазомоторные симптомы (ВМС), такие как приливы и ночная потливость, а также мочеполовые симптомы (вульвальные, вагинальные и мочевого), но при этом существует множество других симптомов, которые могут возникнуть на этом этапе жизни. Они могут быть вызваны или усугублены потерей эстрогена, но также могут зависеть от других связанных факторов, например генетических/эпигенетических, так же, как генетическая вариация в локусе TACR<sub>3</sub> связана с ВМС<sup>[35]</sup>. Среди женщин монголоидной расы такие физические симптомы, как боль в теле и суставах, а также психологические симптомы считаются более распространенными, чем ВМС<sup>[36]</sup>. Недавний систематический обзор и метаанализ данных о распространенности во всем мире показали, что дискомфорт в суставах и мышцах был наиболее распространенным симптомом, связанным с менопаузой, у 65,43% (95% ДИ 62,51–68,29)<sup>[37]</sup>.

Возникли серьезные разногласия в отношении того, что представляет собой подлинный симптом менопаузы, что, в свою очередь, привело к противоречиям в отношении того, какие результаты и наилучшие измерения следует оценивать в клинических исследованиях. Это привело к недавней разработке набора основных исходов в отношении вазомоторных и мочеполовых симптомов, связанных с менопаузой, в рамках глобальной инициативы СОММА<sup>[38, 39]</sup>.

В настоящее время имеются также убедительные доказательства того, что у женщин, предрасположенных к тяжелой форме ВМС, отмечается также более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний<sup>[40]</sup>. Хотя пока неизвестно, является ли эта связь причинно-следственной, важно, чтобы ВМС и здоровье сердца оценивались в ходе «проверки менопаузы», которая дает возможность для скрининга и может регулярно проводиться с использованием стандартизированных протоколов и алгоритмов в первичной медико-санитарной помощи, таких как те, которые предложены в наборе инструментов IMS<sup>[41]</sup>.

Разнообразие симптомов, связанных с менопаузой, может существенно влиять на физическое, психическое и когнитивное здоровье человека, а также на его личные и профессиональные отношения. В последнее время растет признание того, что эти симптомы могут оказывать значительное влияние на продуктивность в работе, приводя к снижению индивидуальной и корпоративной производительности, снижению эффективности и даже потере работы <sup>[42]</sup>. У некоторой части женщин менопауза возникает с незначительными симптомами или вообще без них, поэтому не требует лечения с этой точки зрения. Однако широкое распространение дезинформации может побудить некоторых из этих женщин обращаться к лечащим врачам с просьбой о назначении МГТ исключительно для сохранения качества кожи, ногтей и волос и/или для потенциальных преимуществ первичной профилактики, таких как здоровье сердечно-сосудистой системы и мозга, которые в настоящее время не являются показанием. Это был один из ключевых вопросов, вызвавший недавнюю полемику, учитывая, что МГТ в настоящее время не рекомендуется исключительно для первичной профилактики, хотя в ряде стран терапия одобрена для профилактики остеопороза. Применение МГТ не следует рассматривать как стратегию борьбы со старением. Это подчеркивает необходимость получения женщинами достоверной информации о том, почему и с какой целью можно или нельзя использовать МГТ.

Комплексное управление с применением биопсихосоциального подхода на этом ключевом этапе в жизни женщины позволяет оптимизировать здоровье для улучшения качества жизни. Этот подход включает первичную профилактику хронических заболеваний посредством здорового питания, активного образа жизни и профилактической иммунизации (например, пневмококковой инфекции, опоясывающего лишая), своевременного и надлежащего скрининга на хронические заболевания и рак, отказ от вредных веществ, таких как курение сигарет, отказ от чрезмерного употребления алкоголя, поддержание социальной активности и сосредоточение внимания на психическом здоровье.

Это может быть все, что требуется или все, что доступно в некоторых странах и регионах для обеспечения здорового старения, и женщины, делающие этот выбор, не должны чувствовать себя вынужденными лечить менопаузу, как описано в недавнем обзоре ведения менопаузы <sup>[43]</sup>. Однако не менее важно и то, что также не преуменьшаются тревожные симптомы и потенциальные последствия менопаузы <sup>[1]</sup>.

Менопаузу также можно эффективно контролировать с помощью научно обоснованной когнитивно-поведенческой терапии, гипнотерапии и негормональных фармакологических препаратов, о которых женщины должны знать. Эти варианты должны быть более доступными, учитывая растущее количество доказательств их пользы, особенно для тех, кто не может или предпочитает не использовать МГТ <sup>[41, 43-45]</sup>.

В настоящее время, прежде чем обращаться за профессиональной помощью, женщины используют многочисленные дополнительные методы лечения в качестве терапии первой линии для ведения менопаузы, но часто с небольшим количеством доказательств эффективности и безопасности. Несмотря на то, что эти препараты вряд ли причинят вред, иногда они могут быть связаны со значительными побочными эффектами и часто неэффективны. Продолжающиеся исследования дополнительных методов лечения оправданы, поскольку имеются некоторые положительные данные небольших клинических испытаний, но правильное регулирование продаж этих препаратов жизненно важно для обеспечения этического, безопасного и экономически эффективного ведения менопаузы <sup>[44, 45]</sup>.

## **Пять «W» назначения МГТ**

Целью этого раздела проектного документа является рассмотрение некоторых ключевых спорных вопросов, которые возникли за последние несколько лет и привели к большому замешательству среди медицинских специалистов и женщин, обращающихся за лечением проблем, связанных с менопаузой. Целью не является повторение недавних практических рекомендаций по назначению МГТ, которые уже можно найти в различных наборах инструментов и позиционных заявлениях <sup>[34, 41, 46]</sup> и которые также будут доступны в обновленных руководствах IMS и в последующем запланированном обновлении глобального консенсуса сообществ <sup>[47]</sup>.

### **Для кого предназначена МГТ?**

МГТ обычно показана женщинам с естественной и хирургической менопаузой, испытывающим беспокоящие вазомоторные и/или вульвовагинальные симптомы.

### ***Следует ли назначать МГТ женщинам без симптомов?***

Существуют серьезные разногласия относительно того, следует ли назначать МГТ женщинам, у которых нет симптомов. Несмотря на то, что МГТ в первую очередь показана для облегчения беспокоящих симптомов менопаузы, женщинам ее часто ошибочно рекламируют как «эликсир молодости».

Имеются убедительные доказательства того, что МГТ снижает заболеваемость остеопорозом и риск переломов, связанных с остеопорозом, а в некоторых странах – например, в США и Австралии – данное заболевание также является основным показанием для МГТ.

Есть также надежные данные, подтверждающие обоснованность ее применения для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, что, в свою очередь, положительно сказывается на продолжительности жизни, но в настоящее время МГТ нигде в мире не лицензирована для этих показаний.

Есть много других женщин, которым МГТ может быть полезна, но которым она не показана, согласно инструкции по применению. Например, женщины с преждевременной недостаточностью яичников и ранней менопаузой, которым может потребоваться МГТ для облегчения симптомов, но они также должны проходить ее в целях первичной профилактики.

Однако результаты исследований о влиянии МГТ на когнитивные функции и деменцию значительно менее надежны и требуют дальнейших исследований.

Все эти вопросы были всесторонне рассмотрены в последних четырех официальных документах IMS, посвященных Всемирному дню менопаузы, посвященных преждевременной недостаточности яичников <sup>[48]</sup>, здоровью костей <sup>[49]</sup>, когнитивному здоровью <sup>[50]</sup> и сердечно-сосудистому здоровью <sup>[51]</sup>.

### ***Следует ли назначать МГТ женщинам из группы высокого медицинского риска?***

Как всегда в таких ситуациях, следует сопоставлять преимущества лечения беспокоящих симптомов для качества жизни женщины и потенциальные риски, связанные с МГТ. Определение «приемлемого риска» может значительно различаться среди медицинских работников и пациентов.

Например, МГТ традиционно противопоказана женщинам с положительным по гормональным рецепторам раком молочной железы и раком эндометрия. Однако, в зависимости от степени влияния на качество жизни, а также эффективности и переносимости негормональных альтернатив, некоторые женщины могут быть готовы принять риск применения или возобновления МГТ, особенно у тех, кто проходит лечение ранней стадии рака <sup>[52]</sup>.

В случае женщин с ВТЭ в анамнезе, возможность назначения МГТ можно рассмотреть, если данное заболевание было спровоцировано определенными обстоятельствами, например, обширной операцией или длительной неподвижностью, а также можно рассмотреть возможность использования сопутствующего антикоагулянта для профилактики ВТЭ.

В настоящее время реализуются проекты по разработке медицинских критериев приемлемости МГТ в соответствии с руководством по контрацепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), чтобы предоставить конкретные дифференцированные рекомендации для различных сценариев клинических случаев. Эти руководящие принципы медицинских критериев приемлемости, вероятно, будут полезны в будущем, но все еще находятся в разработке и требуют всеобщего консенсуса и применения <sup>[53, 54]</sup>.

### **Какие существуют типы и дозы МГТ?**

Факторы, определяющие тип и дозу МГТ, обычно назначаемые медицинскими специалистами, включают следующее:

- предпочтения пациента;
- наличие или отсутствие матки;
- потребности в противозачаточных средствах;
- тип и тяжесть симптомов;
- сопутствующие заболевания.

Алгоритмы назначения препаратов в недавно опубликованных наборах рекомендаций <sup>[41]</sup> очень четко определяют назначение лекарственных средств с учетом этих факторов.

Целью настоящего раздела является критический анализ некоторых разногласий, возникших в последнее время в отношении рекомендуемого типа и дозы МГТ.

### ***Имеет ли значение тип эстрогена?***

Есть четыре типа эстрогенов, которые естественным образом синтезируются у человека; эстрон, эстрадиол, эстриол и эстетрол. Согласно некоторым утверждениям, особенно среди тех, кто продвигает комбинированную биоидентичную гормональную терапию, замена этих эстрогенов в правильных пропорциях важна для оптимизации эффективности и безопасности МГТ. Это утверждение не было доказано и остается одной из многих проблем, связанных с безопасностью и эффективностью комбинированной биоидентичной гормональной терапии.

Регулируемая системная МГТ обычно включает конъюгированные эквин-эстрогены (СЕЕ), эстрадиол и валерат эстрадиола. Совсем недавно эстрол исследовался в клинических испытаниях в качестве средства лечения ВМС и, вероятно, будет выведен на рынок, как и в качестве противозачаточного средства. Вагинальная МГТ обычно содержит эстрадиол, эстриол или, в последнее время, дегидроэпиандростерон (прастерон).

Системный пероральный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (оспемифен) и CO<sub>2</sub> и эрбиевый лазер также предлагаются для лечения симптомов вульвовагинальной атрофии (ВВА)/генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС). Несмотря на обнадеживающие результаты наблюдательных и неконтролируемых исследований, контролируемые рандомизированные клинические исследования лазерной терапии для лечения ВВА/ГУМС еще не подтвердили преимущества по сравнению с имитацией лазерной терапии.

Существует очень мало прямых исследований по оценке превосходства одного типа широко используемых системных или местных эстрогенов при МГТ, таких как конъюгированные эквин-эстрогены (СЕЕ) по сравнению с эстрадиолом, над другими в облегчении симптомов менопаузы. Эстрон и эстриол являются биологически более слабыми эстрогенами, чем СЕЕ и эстрадиол, но они обычно не зарегистрированы в качестве средств системной МГТ.

Недавний переход к использованию трансдермального эстрадиола (пластырей/гелей/спреев) подтверждается данными наблюдательных и контролируемых исследований о снижении риска ВТЭ <sup>[55]</sup>. Однако часто наблюдаются значительные различия в концентрациях эстрадиола в сыворотке крови у женщин, получавших один и тот же трансдермальный препарат (которые могут различаться в 10 раз), а также существенные межличностные различия. Поэтому ответ женщины на одинаковую дозу трудно предсказать.

Эффективность трансдермальной МГТ основана на достаточной проницаемости стероида через кожу. Диета, алкоголь, употребление наркотиков, курение, физическая активность и стресс могут вызывать быстрые и кратковременные изменения в периферическом кровотоке, а также изменения всасывания и метаболизма. Могут также наблюдаться циркадные изменения в кожном кровотоке: более высокий кровоток в вечернее время усиливает всасывание <sup>[56]</sup>.

Учитывая все эти переменные, трансдермальный препарат не всегда может быть лучшим вариантом для человека. При отсутствии особых факторов риска (например, ожирение, ВТЭ в анамнезе), нет особых причин, по которым нельзя назначать пероральный эстроген. В любом случае всегда должен преобладать выбор пациента, на основании представленной информации.

### ***Важна ли тип прогестагена?***

В настоящее время имеется значительное количество доказательств того, что микронизированный прогестерон и биологически подобные прогестагены (например, дидрогестерон), по-видимому, обладают метаболическими преимуществами и, возможно, преимуществами на уровне молочной железы, по сравнению с андрогенными прогестагенами <sup>[30, 55, 57, 58]</sup>. Несмотря на то, что это еще не отражено в нормативных руководствах или в листовках-вкладышах, это может существенно повлиять на индивидуализацию терапии.

Выбор прогестагена также может быть особенно важен с психологической точки зрения для женщин с предменструальным синдромом (ПМС)/предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР) в анамнезе, у которых часто наблюдается непереносимость прогестагена <sup>[59]</sup>. У таких пациентов также может возникнуть необходимость в снижении дозы и продолжительности приема микронизированного прогестерона, например, 7 – 10 дней в месяц по 100 мг (а не 200 мг) в последовательных схемах МГТ. Однако у женщин с непереносимостью прогестагена, принимающих такие субоптимальные дозы и схемы, решающее значение для исключения гиперплазии или карциномы эндометрия имеет регулярное наблюдение с помощью УЗИ и/или биопсии эндометрия <sup>[60]</sup>. Интравагинальное применение микронизированного прогестерона может даже лучше переноситься «чувствительными к прогестагену» пациентами, но в большинстве стран МГТ такое показание не зарегистрировано. Другие варианты включают внутриматочную доставку прогестагена (левоноргестрела) с помощью внутриматочной спирали и пероральное применение тканеселективного эстрогенового комплекса (TSEC) (СЕЕ/базедоксифен), хотя последний в настоящее время одобрен только в нескольких странах.



### **Важны ли дозы эстрогена и прогестagens?**

**Эстроген.** В последнее время появляется все больше тревожных сообщений о случаях, когда женщинам назначались дозы эстрогена, выходящие далеко за пределы разрешенного диапазона доз. Нередко можно увидеть, что дозировка системных пластырей и гелей с эстрадиолом в три-четыре раза превышает максимальную рекомендуемую дозу, иногда используемую в комбинациях средств с разными способами доставки.

Несмотря на наличие некоторых доказательств того, что для достижения стабилизации и подавления эндогенного цикла необходимы более высокие дозы у женщин с ПМС/ПМДР и перименопаузальной депрессией<sup>[61, 62]</sup> или при низкой степени всасывания, важно придерживаться принципа назначения по возможности минимальной эффективной дозы. Более высокие дозы эстрогена обычно требуются женщинам с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) и ранней менопаузой для достижения полного облегчения симптомов и оптимальной минерализации костей<sup>[48]</sup>.

Дозы эстрадиола, необходимые для достижения приемлемого традиционного облегчения вазомоторных симптомов и защиты костей, на самом деле довольно низкие (1 – 2 мг эстрадиола перорально, пластыри с дозой 25 – 50 мкг или 1 – 2 нажатие дозатора геля с эстрогеном), и хотя наблюдается дозозависимый эффект как в отношении ВМС, так и в отношении плотности костной ткани, преимущества могут быть достигнуты даже с помощью препаратов МГТ со сверхнизкими дозами, содержащими 0,5 мг эстрадиола перорально или 14 мкг трансдермально<sup>[63–65]</sup>.

Обоснованием, подтверждающим обоснованность принципа использования более низких доз МГТ для достижения надлежащих результатов, является меньшая вероятность неблагоприятных эффектов эстрогена (например, болезненность молочных желез, вздутие живота, проблемы с кровотечением), включая меньший риск ВТЭ при пероральном приеме эстрогенов, и инсульта, даже при трансдермальном способе доставки эстрогена<sup>[66]</sup>. Несмотря на отсутствие доказательств того, что риск гормонозависимого рака молочной железы является дозозависимым, чрезмерное использование МГТ потенциально может повышать риск. Отсутствие доказательств не обязательно является доказательством отсутствия.

Супрафизиологические уровни эстрогена также создают риск внезапного снижения эффективности лечения (тахифилаксии) из-за нечувствительности рецепторов эстрогена. Несмотря на редкость, это может происходить даже при использовании высоких доз трансдермального эстрогена<sup>[67]</sup>, а также при использовании гранул эстрогена для имплантации. Этот риск можно снизить, назначая эстрогены в минимальных эффективных дозах. Гранулы эстрогена для имплантации не одобрены и требуют более строгого регулирования, но при тщательном мониторинге уровня эстрогена в некоторых странах они могут стать вариантом для тех немногих женщин, чьи симптомы не реагируют на пероральные и трансдермальные препараты.

**Прогестagens.** Важно еще раз подчеркнуть, что используемая доза прогестagens обеспечивает приемлемую защиту эндометрия в соответствии со стандартными рекомендациями<sup>[41]</sup>, если только нет абсолютной необходимости в снижении дозы у женщин с непереносимостью прогестagens<sup>[68]</sup>. Это особенно важно при последовательных комбинированных схемах МГТ, при которых наблюдается тенденция к повышению частоты гиперплазии при длительном применении даже при стандартных схемах дозирования<sup>[69]</sup>. Типичные дозы, используемые вместе со стандартными дозами эстрогена при МГТ, включают 200 мг микронизированного прогестерона/10 мг дидрогестерона в течение 12 – 14 дней при прерывистом режиме или 100 мг прогестерона/5 мг дидрогестерона при непрерывном режиме.

Внутриматочная спираль с левоноргестрелом является еще одним способом обеспечения эффективной защиты эндометрия, а также контрацепции, хотя она одобрена для защиты эндометрия не во всех странах. Другие возможные варианты предотвращения или минимизации непереносимости прогестagens включают TSEC, содержащий комбинацию СЕЕ/базедоксифена<sup>[70]</sup> и селективного тканевого регулятора эстрогенной активности (STEAR) тиболона<sup>[71]</sup>. К сожалению, несмотря на необходимость дополнительных возможностей персонализации МГТ, эти препараты одобрены лишь в нескольких странах.

Недавние результаты исследования ELITE показывают, что может существовать повышенный риск гиперплазии эндометрия при последовательном введении вагинального геля прогестерона, даже при относительно низкой дозе эстрадиола на уровне 1 мг<sup>[72]</sup>. Несмотря на то, что вагинальный гель прогестерона больше не одобрен для защиты эндометрия, если прогестерон применяется интравагинально, независимо от его формы, следует использовать дозы, аналогичные пероральным дозам прогестерона, и незамедлительно проводить мониторинг любых внеплановых кровотечений, как описано ранее.

Если доза эстрогена увеличивается, важно, чтобы доза прогестагена также увеличивалась пропорционально, чтобы обеспечить достаточную защиту эндометрия, хотя имеется мало доказательств использования женщинами более высоких доз за пределами одобренных дозировок препарата<sup>[73]</sup>. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить правильную дозировку прогестерона при использовании более высоких доз эстрогена, например, у женщин с ПНЯ.

### **Мониторинг доз МГТ**

Принцип назначения здесь заключается в том, что мы должны «в первую очередь лечить пациента, а не результат». Таким образом, если пациент нормального возраста наступления менопаузы использует МГТ исключительно для облегчения симптомов и достигает полного облегчения симптомов без каких-либо побочных эффектов, то нет необходимости регулярно проверять уровень гормонов.

Ситуации, в которых гормональный профиль может быть полезен для «мониторинга МГТ», включают:

- недостаточное облегчение симптомов через 6–12 недель после начала МГТ;
- стойкие побочные эффекты через 6–12 недель после начала МГТ;
- использование МГТ у женщин с ПНЯ и ранней менопаузой (особенно при наличии одной или обеих вышеупомянутых проблем или при наличии опасений по поводу недостаточной минерализации костей по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии).

Важно отметить, что уровень эстрадиола лучше всего интерпретировать с помощью трансдермальных препаратов, поскольку пероральный эстроген частично метаболизируется в эстрон. Масс-спектрометрия является лучшим методом измерения уровня эстрадиола, но он не всегда доступен.

### **Почему в некоторых странах женщины до сих пор переходят на биоидентичную МГТ?**

Тревожная манера, в которой публично сообщалось о рисках МГТ в WHI и других исследованиях, привела к тому, что женщины обратились к другим вариантам лечения беспокоящих симптомов менопаузы, хотя в WHI женщины в среднем были более чем на 10 лет старше нормального возраста наступления менопаузы на момент их набора в исследование (средний возраст 63 года)<sup>[23]</sup>.

Одним из этих вариантов была комбинированная биоидентичная гормональная терапия, которая позиционировалась как существенно отличающаяся и более естественная по сравнению с традиционно регулируемой МГТ и пропагандируемая различными знаменитостями средств массовой информации и врачами функциональной медицины.

Реклама этих нелицензированных препаратов часто основывается на идее, что их дозу и разнообразие можно персонализировать путем предварительного тестирования уровней различных гормонов в сыворотке и слюне. Это мнение не подтверждается эмпирическими исследованиями, которые показывают, что уровни гормонов яичников у женщин, особенно в перименопаузе, могут существенно различаться в зависимости от менструального цикла<sup>[74]</sup>. Кроме того, точность и надежность тестирования половых стероидов в слюне не установлена.

Несмотря на недавнее повышение доверия к традиционно регулируемой гормональной терапии, назначение комбинированных препаратов продолжается в ряде стран, особенно в США, Великобритании, Южной Африке и Австралии.

В пересмотренном заявлении глобального консенсуса по МГТ говорится, что «использование гормональной терапии, индивидуально подобранной для пациента, не рекомендуется из-за отсутствия регулирования, строгих испытаний на безопасность и эффективность, стандартизации серий и мер по чистоте»<sup>[47,с.314]</sup>.

Совсем недавно в Научном заявлении Эндокринного общества и Национальной академии наук, инженерии и медицины было указано, что нет никаких оснований для регулярного назначения нерегулируемых, непроверенных и потенциально вредных биоидентичных гормональных препаратов, индивидуально подобранной для пациента, и были зарегистрированы случаи рака эндометрия из-за ненадлежащего уровня прогестерона<sup>[75-77]</sup>.

Поэтому важно, чтобы регуляторные органы, медицинские общества и специалисты здравоохранения информировали женщин о том, что потенциальная польза от комбинированных разновидностей МГТ может быть достигнута с помощью традиционно регулируемых разновидностей МГТ, идентичных организму, которые были тщательно проверены на эффективность и безопасность.

#### ***Стало ли назначение тестостерона женщинам чрезмерным?***

До сравнительно недавнего времени тестостерон считался исключительно мужским гормоном, хотя он также вырабатывается у женщин эндогенно и не рекомендовался для использования у женщин.

Фактически, не было препаратов, одобренных для использования женщинами в период менопаузы, до недавнего времени, когда Австралийская администрация лекарственных средств лицензировала использование 1% крема тестостерона для женщин с гипоактивным расстройством сексуального влечения (ГРСВ) и страдающих от низкого либидо.

Большинство назначений тестостерона женщинам во всем мире по-прежнему осуществляется не по назначению, с подбором дозы мужских препаратов тестостерона в женских дозах, обычно 1/10, предназначенных для достижения общего уровня тестостерона в пределах женского физиологического диапазона.

В настоящее время имеются надежные данные об эффективности и безопасности лечения ГРСВ тестостероном при естественной и хирургической менопаузе, как со «стандартной МГТ Э + П», так и без нее, полученные из ряда рандомизированных контролируемых исследований, систематических обзоров и метаанализов<sup>[78, 79]</sup>.

Несмотря на наличие доказательств безопасности и эффективности тестостерона, используемого отдельно в период менопаузы, обычно рекомендуется начинать традиционную МГТ до того, как будет рассматриваться вопрос о приеме тестостерона при стойких симптомах ГРСВ, чтобы гарантировать хороший уровень эстрогенизации (особенно вагинальной) у женщины, прежде чем их либидо повысится. В заявлении глобального консенсуса по тестостерону для женщин рекомендуется применять биопсихосоциальный подход при принятии решения о необходимости назначения тестостерона<sup>[80]</sup>.

Тем не менее, по-прежнему недостаточно доказательств потенциальной пользы тестостерона у женщин с другими проблемами, связанными с менопаузой, такими как когнитивные функции, настроение, энергия и общее качество жизни, хотя средства массовой информации также рекламируют их как потенциальные преимущества тестостерона<sup>[81]</sup>. Пока мы ждем данных корректно спланированных исследований, чтобы лучше оценить эти результаты, основным показанием к назначению тестостерона у женщин должно оставаться ГРСВ, а любые другие возникающие преимущества следует рассматривать как вторичные<sup>[82]</sup>.

#### ***Когда следует начинать и прекращать МГТ?***

Сроки начала МГТ также являются спорным вопросом в ведении менопаузы. МГТ в основном исследовалась у женщин либо в постменопаузе (т.е. обычно через 12 месяцев после последней менструации), либо, в некоторых исследованиях, в поздней перименопаузе (т.е. через 6 месяцев после наступления аменореи со значительно повышенным уровнем ФСГ).

#### ***Следует ли начинать МГТ до наступления менопаузы?***

Перименопауза, начинающаяся за 10 и более лет до последней менструации, представляет собой фазу жизни женщины, которой часто пренебрегают и которую недостаточно контролируют. Женщины в перименопаузе часто испытывают одновременное появление различных симптомов менопаузы и симптомов, связанных с циклом, которые могут начаться после 35 лет с уменьшением овариального резерва. Недавнее исследование показало, что женщины, испытывающие симптомы «вне времени», то есть изменения менструального цикла или симптомы, связанные с перименопаузой, или симптомы в период до того, как человек их ожидает, могут привести к ухудшению оценок по показателям стресса, удовлетворенности и здоровья<sup>[83]</sup>.

Назначение МГТ в перименопаузе может быть затруднено, поскольку колебания уровня гормонов могут привести к эпизодам дефицита эстрогенов, за которыми сразу же следуют эпизоды избытка эстрогенов. Увеличение уровня эстрадиола и нарушения цикла во время менопаузального перехода могут быть связаны с событиями лютеиновой фазы, которые, по-видимому, вызваны длительным высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) фолликулярной фазы с одновременной активацией нескольких фолликулов<sup>[84]</sup>.

МГТ остается вариантом для этих женщин, если у них наблюдаются симптомы, учитывая, что на этом этапе жизни МГТ не соответствует назначению. Необходимо значительно больше исследований для определения оптимальных схем МГТ для женщин в перименопаузе. Предпочтительны последовательные методы лечения, но даже они могут вызвать нерегулярные кровотечения.

Другим вариантом для женщин в перименопаузе, у которых нет противопоказаний, являются обычные комбинированные пероральные контрацептивы на основе этинилэстрадиола или новейшие комбинированные пероральные контрацептивы на основе эстрадиола или эстетрола. Внутриматочная спираль с левоноргестрелом является еще одним очень полезным вариантом в настоящее время, и ее можно использовать в сочетании с эстрогеном, если требуется МГТ.

Еще одним вариантом может быть сочетание агониста или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) для подавления остаточной активности яичников с «добавочной» МГТ. Такие комбинированные препараты уже существуют для лечения проблем с кровотечением, связанных с миомой и эндометриозом, хотя можно также применять отдельные компоненты<sup>[85]</sup>.

Теоретически можно рассматривать негормональные альтернативы, например антагонисты рецепторов нейрокина (НК), но они еще не исследованы у женщин в перименопаузе и не купируют нарушения менструального цикла и не отменяют необходимость в контрацепции.

#### ***Следует ли начинать МГТ у пожилых женщин после перехода в менопаузу?***

Большинство рекомендаций общества указывают на необходимость соблюдать осторожность при первом назначении МГТ женщинам в возрасте 60 лет и старше<sup>[34, 46]</sup>. Эта рекомендация основана на таких исследованиях, как WHI, в которых было обнаружено, что у женщин, начинающих МГТ в возрасте 60 и, особенно, в возрасте 70 лет, наблюдается более высокая частота сердечно-сосудистых и венозных тромбозных событий, инсульта и рака молочной железы по сравнению с женщинами в возрасте 50 лет<sup>[23]</sup>.

У большинства женщин этой старшей возрастной группы наблюдаемые ВМС являются незначительными или вообще отсутствуют, и любые симптомы ВВА/ГУМС можно эффективно лечить с помощью вагинальной терапии эстрогенами. В то же время важно отметить, что до 30–40% женщин в возрасте 60 лет и 10–15% в возрасте 70 лет сообщают о беспокоящих их ВМС<sup>[86, 87]</sup>. Впервые возникшие ВМС в этих возрастных группах следует исследовать в соответствии с клинической картиной, чтобы исключить такие причины, как гипертиреоз и феохромоцитома.

Некоторые женщины в возрастной категории старше 60 лет нетрадиционно используют МГТ для лечения остеопороза, поскольку они хотят избежать применения негормональных препаратов, влияющих на костный метаболизм, из-за их побочных эффектов; при принятии обоснованного решения следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска всех препаратов<sup>[49]</sup>.

Существенные проблемы возникают, когда женщины, у которых могут быть или не быть симптомы, просят лечащего врача назначить им МГТ, потому что они чувствуют, что упустили возможность использовать МГТ в свои 50 лет, из-за опасений, поднятых исследованиями WHI/MWS, или потому, что МГТ была «преждевременно» прекращена их врачами.

Таким женщинам следует сообщить, что начинать МГТ de novo обычно не рекомендуют. Однако, если необходимо начать МГТ, важно назначать очень низкие дозы, в идеале с трансдермальным эстрогеном, чтобы избежать нежелательных реакций; например, пластыри с эстрадиолом по 25 мкг, 1 нажатие дозатора геля эстрадиола или 1 нажатие дозатора спрея эстрадиола трансдермально с микронизированным прогестероном 100 мг или дидрогестероном 5 мг для защиты эндометрия.

## Когда следует прекратить МГТ?

Большинство регуляторных органов, таких как Агентство по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения (MHRA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) или Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), по-прежнему рекомендуют использовать МГТ в самой низкой дозе в течение кратчайшего периода времени, необходимого для облегчения симптомов, поскольку МГТ может увеличить риск развития некоторых видов рака, ВТЭ и инсульта, а также из-за того, что риски повышаются по мере увеличения продолжительности применения МГТ. Однако в настоящее время среди национальных и международных обществ, занимающихся вопросами менопаузы, существует общее мнение о том, что не следует устанавливать произвольные ограничения на продолжительность использования МГТ [34, 46, 47].

Руководящие принципы IMS в отношении МГТ гласят, что «нет причин устанавливать обязательные ограничения на продолжительность МГТ». «Продолжение или отказ от терапии должно решаться по усмотрению надлежащим образом проинформированной женщины и ее лечащего врача, в зависимости от конкретных целей и объективной оценки текущих индивидуальных преимуществ и рисков» [34, стр.111].

Таким образом, современное ведение менопаузы должно включать персонализацию продолжительности применения МГТ.

## Чем важна МГТ?

### ***Не является ли ведение менопаузы излишне медикализированным?***

Менопауза сама по себе не требует лечения, но беспокоящие симптомы и состояния, которые могут быть с ней связаны, требуют лечения. В настоящее время показанием к использованию МГТ является лечение ВМС и ВВА/ГУМС. Согласно оценкам, 80% женщин страдают от ВМС, 25% женщин страдают от тяжелой формы ВМС, а средняя продолжительность симптомов составляет 8 – 10 лет (это означает, что половина женщин будет испытывать эти симптомы более 8 – 10 лет) [88]. В некоторых странах МГТ также является показанием второй линии для лечения остеопороза, и к возрасту 80 лет до 50% женщин будут страдать остеопорозом без его надлежащего лечения.

Важно разъяснить женщинам, что симптомы менопаузы, такие как ВМС и нарушения сна [89], перепады настроения и затуманенность сознания, обычно со временем улучшаются и могут не требовать лечения [50]. Трудность состоит в том, чтобы узнать, когда эти симптомы улучшатся, и важно не позволять женщинам страдать бесконечно, если будет принят консервативный подход.

Хорошо известно, что переход к менопаузе часто может быть связан с рядом других беспокоящих симптомов, таких как упадок сил, скелетно-мышечные боли и другие виды боли, и что МГТ может также оказывать положительное влияние на эти симптомы. Перед назначением препарата следует определить преобладающие симптомы и поставить реалистичные цели относительно ожидаемой степени улучшения, а также в течение какого периода времени ожидать ответ на лечение. Конечная цель – предоставить женщинам научно обоснованную информацию, позволяющую им сделать индивидуальный выбор, который подходит именно им.

### ***Должны ли мы рекомендовать негормональные препараты в качестве альтернативы или дополнения к МГТ?***

Чем шире арсенал вариантов лечения, тем легче индивидуализировать/персонализировать лечение. Как упоминалось ранее, любое медицинское лечение должно подкрепляться оптимизацией образа жизни, диеты, физических упражнений, минимизацией употребления алкоголя, а также уменьшением или отказом от курения.

Всем женщинам, которых беспокоят проблемы, связанные с менопаузой, следует предложить научно обоснованные, безопасные и эффективные негормональные, а также гормональные варианты в рамках набора инструментов лечения [41]. Варианты должны быть адаптированы к индивидуальным пожеланиям и анамнезу болезни – некоторые женщины могут не захотеть проводить гормональную терапию или у них могут быть противопоказания к ней.

Трудность заключается в отсутствии лицензированных негормональных терапевтических методов, что приводит к использованию не по назначению таких вариантов терапии ВМС, как антидепрессанты. В рекомендациях NICE (Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании) 2015 г. четко указано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, а также ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина не следует использовать в качестве лечения первой линии ВМС у женщин, у которых нет противопоказаний к МГТ [90].

Недавние исследования привели к разработке нового класса препаратов – антагонистов НК-рецепторов, которые уже одобрены в некоторых странах для лечения ВМС <sup>[91,92]</sup>. Это обеспечивает еще один одобренный вариант воздействия на симптомы менопаузы, тем самым облегчая персонализацию терапии.

### **Терапевтические области неудовлетворенных потребностей в лечении МГТ**

В области лечения менопаузы по-прежнему наблюдается значительная неудовлетворенность потребностей, в которой МГТ могла бы принести большую пользу, либо потому, что эта тема считается табу, либо потому, что исследования и разработки не были сосредоточены в этих областях:

- ВВА/ГУМС/сексуальное здоровье: несмотря на то, что в настоящее время доступно множество препаратов для лечения симптомов ВВА/ГУМС, женщины по-прежнему неохотно обращаются за лечением этих симптомов из-за смущения при разговоре на данную тему с врачом, нежелания врача начать разговор и приуменьшения влияния этих симптомов <sup>[93]</sup>. Не менее важным является решение проблем сексуального здоровья, таких как ГРСВ и т. д. и предоставление адекватных знаний и ресурсов для решения этих проблем с использованием биопсихосексуального подхода и применением андрогенных препаратов, одобренных для использования у женщин в соответствующих случаях <sup>[94]</sup>.
- ПНЯ/ранняя менопауза: эти состояния остаются предметом беспокойства из-за недостаточной осведомленности общественности и среди врачей общей медицинской практики о влиянии этих нарушений не только на качество жизни, но и на здоровье в долгосрочной перспективе. В прошлом женщин с ПНЯ называли «пропавшими коленями». Крайне важно, чтобы женщины, у которых могут быть проблемы с ПНЯ/ранней менопаузой, обращались к врачу на ранней стадии, чтобы эти заболевания можно было диагностировать и эффективно лечить с помощью МГТ, при отсутствии медицинских противопоказаний. Проектные документы и обновленные рекомендации важны, но эффективны только при условии надлежащего распространения и перевода информации во всем мире. Рекомендации Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) по ПНЯ в настоящее время обновляются и скоро будут распространены <sup>[95]</sup>.
- Перименопауза: хотя этот вопрос уже обсуждался, важно подчеркнуть, что, помимо симптомов, связанных с менопаузой, этот период жизни женщины также может быть связан с беспокоящими нарушениями менструального цикла, ПМС/ПМДР и сложными проблемами сексуального здоровья, для лечения которых требуются продуманные режимы терапии <sup>[96]</sup>.
- Ятрогенная менопауза вследствие:
  - Доброкачественных причин/не гормонально-зависимых видов рака – беспокойство вызывает тот факт, что многим женщинам, которые могли бы использовать МГТ после диагностирования доброкачественной или не гормонозависимой ятрогенной менопаузы, до сих пор ее не предлагают. Краткосрочные и долгосрочные риски ПНЯ и ранней менопаузы для качества жизни, мультиморбидности и смертности в настоящее время хорошо известны, особенно после двусторонней овариэктомии <sup>[97]</sup>. Слишком долгое время лечение рака было сосредоточено исключительно на увеличении продолжительности жизни. Несмотря на то, что продолжительность жизни важна, она мало что значит без оптимального общего и сексуального качества жизни <sup>[98]</sup>.
  - Гормонозависимого рака – давно назрела необходимость исследования вариантов лечения, которые можно использовать после диагностирования гормонозависимых злокачественных опухолей [98]. Обнадеживает тот факт, что в настоящее время проводятся исследования некоторых вариантов негормональной терапии, например, антагонистов НК-рецепторов, которые потенциально могут использоваться у женщин с положительными по гормональным рецепторам злокачественными новообразованиями, которым противопоказано применение МГТ.

### **Где может быть доступна МГТ?**

#### ***Женщины в странах с низким и средним уровнем дохода имеют ограниченный доступ к МГТ или вообще не имеют его – что можно сделать?***

Многое из того, что написано о МГТ, предполагает, что она является универсальной, но это, конечно, не так. В ряде стран вариантов МГТ мало или они вообще отсутствуют, и даже в тех странах, где МГТ доступна, часто не хватает опыта для ее эффективного, безопасного и этического назначения. Таким образом, важно использовать прагматичные, учитывающие регион/страну/культуру способы ведения менопаузы <sup>[99]</sup>.

Национальные и международные общества по менопаузе играют важную роль в обучении методам МГТ и уходу в период менопаузы. В настоящее время IMS сотрудничает с 64 дочерними обществами по менопаузе через Совет дочерних обществ по менопаузе (CAMS) и членами в 90 странах, которые могут дать рекомендации по оптимальным подходам, которые можно использовать в национальных и региональных условиях для ведения менопаузы.

CAMS предлагает инновационный набор инструментов для создания общества менопаузы, а также программу «Взявшись за руки», в которой малые общества поддерживаются более крупными обществами. Ежемесячные вебинары «Час менопаузы» обеспечивают обучение на местных языках по вопросам национального и регионального значения. Эти программы служат важным руководством для формирования и дальнейшего роста обществ менопаузы по всему миру. Общества менопаузы сейчас зарождаются в таких регионах мира, как Африка и Ближний Восток, где обществ менопаузы существовало мало или вообще не существовало. Продолжающийся рост обществ по менопаузе по всему миру жизненно важен для удовлетворения острой неудовлетворенной потребности в обучении медицинских специалистов по ведению менопаузы и в информировании женщин среднего возраста о влиянии менопаузы на их здоровье и благополучие.

***Создают ли влиятельные лица (из области медицины, политики и средств массовой информации) нереалистичные ожидания или восстанавливают баланс там, где он должен быть?***

В ряде стран, особенно в Великобритании, недавно произошел «ренессанс» в ведении менопаузы, где признание потенциального воздействия менопаузы наконец-то было доведено до сведения общественности, медицинских специалистов и, что наиболее важно, политиков.

В Великобритании были назначены политические «цари» менопаузы и МГТ, а также послы женского здоровья, которые будут следить за доступностью МГТ, чтобы гарантировать ее справедливое распределение по справедливой цене для населения.

Несмотря на то, что расширение прав и возможностей женщин обращаться за помощью в период менопаузы является в значительной степени положительным событием, имелись и некоторые неожиданные последствия, которые менее желательны, и к ним относятся следующие:

- нереалистичные ожидания относительно того, чего можно достичь с помощью доступных в настоящее время вариантов лечения, включая МГТ;
- разочарование, если МГТ не приведет к желаемому облегчению симптомов, особенно проблем, связанных с настроением и когнитивными способностями;
- разочарование в случае неожиданных побочных эффектов;
- трудности с доступом к МГТ или перебои в поставках средств МГТ;
- трудности с доступом к первичной или вторичной медицинской помощи при менопаузе либо из-за нехватки ресурсов, либо из-за отсутствия опыта;
- коммерциализация лечения менопаузы, что сопряжено с риском избыточного обследования и избыточного лечения;
- нерегулируемые консультации и поддержка со стороны самозваных экспертов с небольшой подготовкой или вообще без нее.

В целом, эти последствия возникли отчасти потому, что этот «ренессанс» был инициирован общественностью и знаменитостями из средств массовой информации, а не правительственными департаментами здравоохранения. Поэтому важно, чтобы департаменты здравоохранения полностью разработали скоординированные подходы к ведению менопаузы для обеспечения адекватных клинических и образовательных ресурсов, а также справедливого доступа к научно обоснованным рекомендациям, МГТ и альтернативным вариантам.

### **Возможный конфликт интересов**

Вопрос о потенциальных конфликтах интересов и роли фармацевтической промышленности был особенно болезненным вопросом в медицине менопаузы – возможно, даже более острым, чем во многих других областях медицины. Влияние фармацевтических компаний на лечение менопаузы особенно трудно принять тем, кто считает, что менопауза является естественным этапом жизненного пути женщины и не требует лечения как такового, и даже тем, кто признает, что беспокоящие симптомы, связанные с менопаузой, не требуют лечения.

Понятно, почему некоторые могут рассматривать сотрудничество с фармацевтической промышленностью как неэтичное, но на самом деле государственные департаменты здравоохранения и исследовательские агентства не могут покрыть расходы на все рандомизированные исследования. Если бы не фармацевтическая промышленность, то не было бы значительного объема медицинских исследований и разработок, а также нерекламных образовательных программ.

По мнению IMS и большинства обществ, занимающихся вопросами менопаузы, сотрудничество с фармацевтической промышленностью может быть этичным, если его основные цели заключаются в следующем:

- основным бенефициаром сотрудничества является женщина/пациент/общественность;
- все сотрудничество является полностью прозрачным, и заявляются все потенциальные конфликты интересов;
- исследования и разработки лекарственных средств направлены на неудовлетворенные терапевтические потребности, а не исключительно на увеличение финансовой прибыли;
- направление любой образовательной поддержки является неограниченным, нерекламным и разрабатывается обществами, занимающимися менопаузой, а не фармацевтическими компаниями.

Если мы хотим меньше полагаться на поддержку коммерческих организаций, то, конечно, крайне важно, чтобы правительственные департаменты здравоохранения во всем мире предоставили адекватные ресурсы для независимых исследований и разработок под руководством исследователей, а также для обучения медицинских работников решению проблем, связанных с менопаузой, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Эквивалентные этические стандарты, конечно же, должны соблюдаться и в исследованиях, финансируемых государством <sup>[100]</sup>.

### **Роль регуляторных органов**

Основная роль регуляторных органов, таких как EMA (Европейское агентство по лекарственным средствам), FDA и MHRA, заключается в защите и улучшении общественного здравоохранения. Выступая в качестве гарантов безопасности при внедрении новых лекарственных средств, важно, чтобы они обладали или пользовались достаточным опытом, чтобы иметь возможность выносить взвешенные суждения о препаратах, которые они оценивают.

Поэтому было бы очень полезно, если бы эти органы регулярно сотрудничали с национальными и международными обществами по менопаузе, которые представляют медицинских специалистов, наблюдающих тех женщин, для которых предназначены эти препараты. Примеры того, где это сотрудничество может принести пользу медицине при менопаузе, включают следующее:

- увеличение количества врачей/клиник, назначающих биоидентичные гормоны, в некоторых странах, несмотря на наличие традиционно регулируемой МГТ;
- отказ удалить «стандартные» предупреждающие надписи в черной рамке в некоторых странах (например, сердечно-сосудистые заболевания/деменция/рак молочной железы/рак эндометрия) с препаратов эстрогенов с низкими дозами для местной терапии, несмотря на отсутствие каких-либо доказательств вреда;
- непоследовательный подход регуляторных органов во всем мире к выдаче регистрационных удостоверений на препараты, например, внутриматочная спираль с левоноргестрелом не лицензируется как часть МГТ в США и Канаде;
- нежелание лицензировать тестостерон для применения у женщин, который в настоящее время одобрен только в Австралии;
- тенденция сосредотачиваться на одном аспекте риска при применении МГТ, например, на раке молочной железы, не принимая во внимание общий баланс пользы и риска <sup>[101]</sup>. При отсутствии конкретных причин, по которым должны существовать национальные/региональные различия, последовательный подход к этим и другим вопросам в международном масштабе важен для вселения доверия и облегчения всеобщего доступа к безопасным и эффективным препаратам без географической или этнической дискриминации.



## Важность IMS и других обществ менопаузы

Общества, занимающиеся вопросами менопаузы, играют важную роль в продвижении понимания, лечения и управления здоровьем женщин в период менопаузы и среднего возраста. Деятельность этих обществ включает в себя следующее:

- продвижение исследований;
- разработка и распространение образовательных программ для медицинских специалистов, женщин и сообществ;
- пропаганда государственной политики и финансирования;
- содействие справедливому включению и доступу к лечению;
- борьба с дезинформацией и предрассудками.

Существуют национальные и региональные общества, которые сосредоточены на местных проблемах и реализации задач, и IMS, как единственное международное общество, занимающееся менопаузой, объединяет их через CAMS для обеспечения помощи в реализации своего видения.

Являясь членами CAMS, общества вместе работают над разработкой ресурсов, обменом информацией и продвижением друг друга, чтобы их жизненно важная работа приносила пользу медицинским специалистам и женщинам за пределами их стран/регионов. IMS в рамках программы «Взявшись за руки» CAMS работает с медицинскими специалистами над созданием обществ по менопаузе в районах, где их нет. IMS в партнерстве с членами CAMS создает современные образовательные ресурсы и мероприятия. Эти ресурсы, разработанные и поддерживаемые ведущими мировыми экспертами по вопросам здоровья женщин в период менопаузы и среднего возраста, обеспечивают продвижение новейших научных данных и новых тенденций со всего мира и делают их доступными для медицинских специалистов и женщин.

Этот обширный портфель мероприятий и образовательных ресурсов, переведенных на различные языки, многие из которых доступны бесплатно, расширяет знания, способствует повышению осведомленности между культурами и повышает доступность в недостаточно обслуживаемых регионах. МГТ является ключевой темой в этом портфолио, которое включает в себя следующее:

- Всемирный конгресс по менопаузе, проводимый раз в два года;
- Всемирный день менопаузы;
- журнал Общества «Климакс», выходящий раз в два месяца;
- IMPART, бесплатный онлайн-курс для медицинских специалистов;
- экспертный обзор ключевых научных работ (Menopause Live);
- ежемесячная серия вебинаров;
- ежемесячная серия интервью;
- ежемесячный вебинар CAMS;
- серия клинических коллоквиумов – актуальные круглые столы между экспертами по менопаузе будущего и ведущими экспертами;
- обновление рекомендаций IMS по здоровью женщин среднего возраста и менопаузе, после чего будет опубликован новый пересмотр глобального консенсусного заявления по МГТ;
- партнерство IMS с ESHRE, Американским обществом репродуктивной медицины (ASRM) и Центром медицинских исследований и внедрения Монаша (MCHRI), что способствовало недавнему обновлению руководства ESHRE POI;
- Информация о менопаузе: предоставление научно обоснованной и достоверной информации для женщин.

Крайне важно, чтобы все общества, занимающиеся менопаузой, и организации здравоохранения на национальном и международном уровнях работали в партнерстве для решения поляризованных взглядов на менопаузу, которые часто оставляют женщин в замешательстве и бессилии. Единственный способ развивать и продвигать в будущем этическое ведение менопаузы, как с практической, так и с перспективной точки зрения – это совместная работа как единое сообщество, занимающееся вопросами менопаузы.

## Будущие надежды на медицинскую помощь при менопаузе

Мы прошли долгий путь с момента появления первых коммерчески доступных эстрогенов и прогестагенов. В настоящее время повсеместно одобренная МГТ, идентичная организму, по-видимому, имеет некоторые преимущества перед конъюгированными эстрогенами и синтетическими андрогенными прогестагенами. Вызывает разочарование тот факт, что нормативные руководства не признают различий в биологических и клинических эффектах более «естественных» типов традиционно регулируемой МГТ. Расширенное финансирование исследований менопаузы имеет решающее значение для дальнейшей оценки преимуществ и безопасности современных типов МГТ, а также для разработки и определения новых вариантов лечения, которые минимизируют побочные эффекты и максимизируют пользу. Ключевым приоритетом исследований является критическая оценка распространенного некоторыми агентствами и средствами массовой информации мнения о том, что все виды МГТ оказывают одинаковое влияние на проблемы со здоровьем, связанные с менопаузой.

Благодаря научно-исследовательскому партнерству с фармацевтической промышленностью были разработаны TSEC и селективные модуляторы рецепторов эстрогена в качестве вариантов терапии, которые сохраняют преимущества и минимизируют побочные эффекты. Продолжение исследований и разработок дополнительных, когнитивных и лицензированных негормональных средств терапии для женщин, которые не могут или предпочитают не использовать МГТ, имеют решающее значение. Другим примером сотрудничества с промышленностью является улучшение понимания патофизиологических процессов гипоталамуса, приводящих к возникновению беспокоящих симптомов менопаузы. Результатом этого сотрудничества стали новые терапевтические варианты, такие как антагонисты NK-рецепторов, которые могут использоваться теми женщинами, кто решил не использовать МГТ, либо у которых имеются противопоказания к МГТ и ожидающих результатов текущих исследований, а также для женщин с гормоночувствительными злокачественными новообразованиями, которые, возможно, имеют наибольшую потребность.

Улучшение понимания фармакогенетики будет способствовать созданию действительно индивидуализированных терапевтических вариантов лечения симптомов, связанных с менопаузой, а также изменит соотношение пользы и риска в пользу первичной профилактики у женщин, которые, как считается, подвержены риску долгосрочных осложнений естественной менопаузы. Консультативные органы, такие как Рабочая группа по профилактической терапии США (USPSTF), в настоящее время не рекомендуют МГТ для первичной профилактики<sup>[102]</sup>, несмотря на благоприятные эффекты в отношении костной ткани и сердечно-сосудистой системы и давнюю критику со стороны экспертов по менопаузе<sup>[103, 104]</sup>.

## Выводы

Менопауза является важным этапом на жизненном пути женщины и может иметь эволюционное значение для *Homo sapiens*. Несмотря на то, что менопауза известна уже со времен Гиппократов, она приобрела большее значение, поскольку для многих женщин она стала стадией среднего возраста, поэтому ее не следует рассматривать как всего лишь часть процесса старения.

Несмотря на то, что в последнее время основное внимание уделяется предоставлению женщинам возможности активно справляться с беспокоящими симптомами менопаузы, важно также продвигать позитивный взгляд на менопаузу как на естественный этап в жизни женщины и возможность переоценить и решить текущие и будущие проблемы со здоровьем.

Прекращение активности яичников может избавить женщин от беспокоящих симптомов, связанных с циклом, таких как ПМС/ПМДР, менструальная мигрень и болезненные обильные менструации<sup>[105]</sup>. Это также возможность освободиться от беспокойства по поводу беременности, открывающая женщинам просторы для исследования новых возможностей на своем жизненном пути.

Во всем мире существует острая неудовлетворенная потребность в простом доступе к научно обоснованной информации, безопасным и эффективным вариантам лечения для тех, кто нуждается в этом лечении. Дальнейший прогресс в подготовке медицинских специалистов и образовании женщин среднего возраста позволит оптимизировать не только индивидуальное, но и общественное здоровье и производительность, а также снизить бремя инфекционных заболеваний, которые являются серьезной проблемой здравоохранения в XXI веке.

Развитие ухода и просвещения в период менопаузы во всем мире также может помочь развеять неправильные представления и снизить предрассудки в отношении менопаузы и старения женщин в целом и тем самым побудить больше женщин обращаться за помощью, необходимой им для оптимизации своего здоровья в среднем возрасте и в последующий период. Медицинские специалисты во всем мире обязаны обеспечить благоприятную и информативную среду, в которой женщины могут обсуждать менопаузу, поскольку она затрагивает их индивидуально, выражать свои проблемы и приоритеты и получать персонализированную помощь для оптимизации своего здоровья и благополучия во второй половине жизни.

## **Основные положения**

Несмотря на то, что большая часть личного опыта менопаузы связана с цисгендерными женщинами (которые родились женщинами и идентифицируют себя как женщины), трансгендерные мужчины и некоторые люди, которые не идентифицируют себя ни как мужчины, ни как женщины, также испытывают менопаузу. В настоящем проектом документе термин «женщины» упоминается в соответствии с имеющимися данными, которые обычно не идентифицируют гендерную идентичность.

В настоящее время имеется мало данных по менопаузе у трансгендеров и лиц с различной гендерной самоидентификацией. Трансгендеры и люди с разнообразной гендерной самоидентификацией имеют уникальные возрастные потребности в отношении здоровья, которые клиницисты должны учитывать, включая направление к специалистам, когда это необходимо <sup>[106]</sup>.

## **Заявление о раскрытии информации**

Н. Панай (N. Panay) получал гонорары за консультативную работу и работу спикерского бюро от компаний «Эбботт» (Abbott), «Астеллас» (Astellas), «Байер» (Bayer), «Безинс» (Besins), «Геден Рихтер» (Gedeon Richter), «Митра» (Mithra), «Терамекс» (Theramex) и «Виатрис» (Viatis).

С.Б. Анг (S.B. Ang) получал гонорары и гранты на поездки от компаний «Органон» (Organon), «Ново Нордиск» (Novo Nordisk), «Пфайзер» (Pfizer) и «Амджен» (Amgen) и в настоящее время является генеральным секретарем IMS.

У Р. Чешира (R. Cheshir) нет потенциальных конфликтов интересов, о которых можно заявить.

С.Р. Гольдштейн (S.R. Goldstein) сообщает о следующих потенциальных конфликтах интересов: «Астеллас Фарма» (Astellas Pharma) и «Пфайзер» (Pfizer), в которых он участвует в Консультативном совете по гинекологии (GYN); «Байер» (Bayer) и «Митра» (Mithra), в которых он входит в Совет по мониторингу данных и безопасности (DSMB); «Милан» (Mylan), в которой он входит в комитет по клинической экспертизе; «Кук» (Cook) консультант в области акушерства и гинекологии.

П. Маки (P. Maki) входит в консультативный совет компаний «Астеллас» (Astellas) и «Байер» (Bayer), а также владеет акциями компаний «Эстригеникс» (Estrigenix), «Миди Хэлмс» (MidiHealth) и «Респин» (Respin).

Р.Е. Наппи (R.E. Nappi) получены гонорары за консультативную работу и работу докладчиков от компаний «Эбботт» (Abbott), «Астеллас» (Astellas), «Байер» (Bayer), «Безинс» (Besins), «Эксельтис» (Exeltis), «Фидиа» (Fidia), «Геден Рихтер» (Gedeon Richter), «Мерк унд Ко» (Merck & co), «Ново Нордиск» (Novo Nordisk), «Шионоги» (Shionogi), «Терамекс» (Theramex), «Виатрис» (Viatis) и «Фихи Лабораториз» (Vichy Laboratories).

## **Финансирование**

Нет.

## Ссылки

- [1] Nappi RE, Panay N, Davis SR. in search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024;27(3):223–225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: 10.3109/13697137.2011.650656.
- [3] Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu094.
- [4] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70–83. doi: 10.1093/aje/kws421.
- [5] Chikwati RP, Jaff NG, Mahyooden NG, et al. the association of menopause with cardiometabolic disease risk factors in women living with and without HIV in sub-Saharan Africa: results from the AWI-Gen 1 study. *Maturitas*. 2024;187:108069. doi: 10.1016/j.Maturitas.2024.108069.
- [6] Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause*. 2021;28(9):1012–1025. doi: 10.1097/GMe.0000000000001805.
- [7] Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):438.
- [8] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
- [9] Keating N. A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021–2030). *Eur J Ageing*. 2022;19(3):775–787. doi: 10.1007/s10433-021-00679-7.
- [10] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science*. 2023; 382(6669):eadd5473. doi: 10.1126/science.add5473.
- [11] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature*. 2024;627(8004):579–585. doi: 10.1038/ s41586-024-07159-9.
- [12] Johnstone RA, Cant MA. Evolution of menopause. *Curr Biol*. 2019;29(4):R112–R115. doi: 10.1016/j.cub.2018.12.048.
- [13] Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet*. 2016;7:222. doi: 10.3389/fgene.2016. 00222.
- [14] Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature*. 2004;428(6979):128–129. doi: 10.1038/428128a.
- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398–411. doi: 10.2307/2406060.
- [16] Shaw LM, Shaw SL. Menopause, evolution and changing cultures. *Menopause Int*. 2009;15(4):175–179. doi: 10.1258/mi.2009.009044.
- [17] Pliny the elder. *Natural history*. vol. 1. Rackham H, trans. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1961. p. 33.
- [18] Marinello G. *the beatification of the ladies*. 1562.
- [19] Tilt EJ. *The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life*. London: Churchill; 1857.
- [20] Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA*. 1923;81(10):819–821. doi: 10.1001/jama.1923.02650100027012.

- [21] Greer G. *The change: women, ageing and the menopause*. London: Bloomsbury Press; 1991.
- [22] Foxcroft I. *Hot flushes, cold science: a history of the modern menopause*. London: Granta Books; 2010.
- [23] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(3):321–333.
- [24] Beral V, Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427.
- [25] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571–580. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.
- [26] Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The women's health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *JAMA*. 2024;331(20):1748–1760. doi: 10.1001/jama.2024.6542.
- [27] Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145. doi: 10.1080/13697137.2020.1804545.
- [28] Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15–22. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.02.007.
- [29] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(oct09 2):e6409– e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
- [30] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast cancer Res treat*. 2008;107(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- [31] Panay N. Body-identical hormone replacement. *climacteric*. 2012;15 Suppl 1:1–2. doi: 10.3109/13697137.2012.669126.
- [32] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–1168.
- [33] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- [34] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [35] Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):231. doi: 10.1186/s12920-023-01658-w.
- [36] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):157–176. doi: 10.3109/13697137.2014.937689.
- [37] Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1767. doi: 10.1186/s12889-024-19280-5.
- [38] Lensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852–858. doi: 10.1097/GMe.0000000000001787.

- [39] Lensen S, Bell RJ, carpenter JS, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):859–866. doi: 10.1097/GMe.0000000000001788.
- [40] Thurston RCA, Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416.
- [41] Davis SR, Taylor S, Hemachandra c, et al. the 2023 Practitioner’s toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517–536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783.
- [42] Safwan N, Saadedine M, Shufelt CL, et al. Menopause in the workplace: challenges, impact, and next steps. *Maturitas*. 2024;185:107983. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107983.
- [43] Hickey M, Lacroix AZ, Doust J, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947–957. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- [44] Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:45–60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012.
- [45] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–590.
- [46] “The 2022 Hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2022 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.
- [47] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
- [48] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- [49] de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric*. 2021;24(5):498–504. doi: 10.1080/13697137.2021.1950967.
- [50] Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional’s guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.
- [51] Stuenkel CA. Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. 2024;27(1):5–15. doi: 10.1080/13697137.2023.2259793.
- [52] Rozenberg S, Panay N, Gambacciani M, et al. Breaking down barriers for prescribing and using hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms: an experts’ perspective. *expert Rev clin Pharmacol*. 2023;16(6):507–517. doi: 10.1080/17512433.2023.2219056.
- [53] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT eligibility criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65–85. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.
- [54] Laing A, Thomas L, Hillard T, et al. Exploring the potential for a set of UK hormone replacement therapy eligibility guidelines: a suggested proposal on the topic of venous thromboembolism. *Post Reprod Health*. 2024;30(1):39–54. doi: 10.1177/20533691231223682.
- [55] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:1162. doi: 10.1136/bmj.k4810.

- [56] Rohr UD, Ehrly AM, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17 beta-estradiol delivered by two different matrix patches. A four-way cross-over study in postmenopausal women. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(6):761–767.
- [57] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.
- [58] Panay N, Nappi RE, Stute P, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*. 2023;172:23–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.04.004.
- [59] Premenstrual disorders including premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12848>.
- [60] Manley K, Hillard T, Clark J, et al. Management of unscheduled bleeding on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First time. *Post Reprod Health*. 2024;30(2):95–116. doi: 10.1177/20533691241254413.
- [61] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529–534. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.529.
- [62] Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*. 2004;7(4):338–346. doi: 10.1080/13697130400012262.
- [63] Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):726–731. doi: 10.1097/00006250-200005000-00019.
- [64] Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*. 2007;10(2):120–131. doi: 10.1080/13697130701298107.
- [65] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443–451. doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.
- [66] Renoux C, Dell’aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340(jun 03 4):c2519–c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
- [67] Briggs P. Possible tachyphylaxis with transdermal therapy? *Post Reprod Health*. 2019;25(2):111–112. doi: 10.1177/2053369119853123.
- [68] Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997;3(2):159–171. doi: 10.1093/humupd/3.2.159.
- [69] Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG*. 2000;107(11):1392–1400. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11654.x.
- [70] Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J cancer*. 2018;143(5):1259–1268. doi: 10.1002/ijc.31401.
- [71] Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanusca O, et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *trends Endocrinol Metab*. 2020;31(10):742–759. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.007.

- [72] Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, et al. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2021;154:13–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.09.002.
- [73] Hamoda H. British Menopause Society tools for clinicians: progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health*. 2022;28(1): 40–46. doi: 10.1177/20533691211058030.
- [74] Santoro NA, Brown JR, Adel TO, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1495–1501. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357.
- [75] Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1318–1343. doi: 10.1210/jc.2016-1271.
- [76] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use. Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.
- [77] Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with “bioidentical” hormone replacement therapy. *Med J Aust*. 2007;187(4):244–245. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x.
- [78] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(2):475–482.e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.028.
- [79] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2019;8(1):19. doi: 10.1186/s13643-019-0941-8.
- [80] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric*. 2019;22(5):429–434. erratum in: *Climacteric*. 2019 Dec;22(6):637. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079.
- [81] Sultana F, Davis SR, Bell RJ, et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. *Climacteric*. 2023;26(1):5–14. doi: 10.1080/13697137.2022.2139600.
- [82] Panay N. British Menopause Society tool for clinicians: testosterone replacement in menopause. *Post Reprod Health*. 2022;28(3):158–160. doi: 10.1177/20533691221104266.
- [83] Woods NF, Coslov N, Richardson M. Anticipated age of perimenopausal experiences, stress, satisfaction, and health and well-being: observations from the Women Living Better Survey. *Menopause*. 2023;30(8):807–816. doi: 10.1097/GMe.0000000000002206.
- [84] Hale Ge, Hughes cl, Burger HG, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(1):50–59. doi: 10.1097/GMe.0b013e31817ee0c2.
- [85] Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *F S Rep*. 2022;4(2 Suppl):73–82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010.
- [86] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924–932. doi: 10.1097/GMe.000000000000196.



- [87] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015;22(7):694–701. doi: 10.1097/GMe.0000000000000383.
- [88] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
- [89] Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause*. 2024;31(8):724–733. doi: 10.1097/GMe.0000000000002386.
- [90] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
- [91] Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi Re, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024 Aug;22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.
- [92] Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun;297:142–152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.
- [93] Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. doi: 10.1097/GMe.0000000000001260.
- [94] Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas*. 2024;186:108006. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108006.
- [95] Panay N, Anderson R, Bennie A, et al. O-111 Premature ovarian insufficiency: new data and updated guidance. *Hum Reprod*. 2024;39(Suppl\_1):deae108.122. doi: 10.1093/humrep/deae108.122.
- [96] Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
- [97] Mielke MM, Kapoor E, Geske JR, et al. Long-term effects of premenopausal bilateral oophorectomy with or without hysterectomy on physical aging and chronic medical conditions. *Menopause*. 2023;30(11):1090–1097. doi: 10.1097/GMe.0000000000002254.
- [98] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action!. *Climacteric*. 2016;19(1):1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.
- [99] Koysombat K, Mukherjee A, Nyunt S, Pedder H, Vinogradova Y, Burgin J, Dave H, Comninos AN, Talaulikar V, Bailey JV, Dhillon WS, Abbara A. Factors affecting shared decision-making concerning menopausal hormone therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Aug;1538(1):34–44. doi: 10.1111/nyas.15185.
- [100] Pickar JH. Conflicts of interest in government-funded studies. *Climacteric*. 2015;18(3):339–342. doi: 10.3109/13697137.2015.1012154.
- [101] Hamoda H, Davis SR, Cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health*. 2021;27(1):49–55. doi: 10.1177/2053369120983154.
- [102] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.
- [103] Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Menopause*. 2017;24(10):1101–1112. doi: 10.1097/GMe.0000000000000983.

- [104] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric*. 2021;24(1):3–10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183.
- [105] Matina SS, Mendenhall E, Cohen E. Women’s experiences of menopause: a qualitative study among women in Soweto, South Africa. *Glob Public Health*. 2024;19(1):2326013. doi: 10.1080/17441692.2024. 2326013.
- [106] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.

**Приложение 1.** Краткое изложение основных моментов принципов назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) – 5 W

**1) Для кого предназначена МГТ?**

- Основные показания для МГТ
  - Беспокоящие вазомоторные симптомы (ВМС) и симптомы вульвовагинальной атрофии/генитоуринарного менопаузального синдрома (ВВА/ГУМС)
  - Профилактика остеопороза (первая линия в некоторых странах, вторая линия в других)
- Женщины без симптомов
  - МГТ в первую очередь показана женщинам с симптомами
  - МГТ не следует рассматривать в качестве «эликсира молодости»
  - МГТ в настоящее время не показана для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или деменции у женщин нормального возраста наступления менопаузы, но является важной профилактической терапией для женщин с первичной недостаточностью яичников (ПНЯ)/ранней менопаузой, даже если она протекает бессимптомно.
- Женщины из группы высокого риска
  - необходимо тщательное консультирование относительно соотношения пользы и риска, как и при назначении любого другого лекарственного средства.
  - Определение «приемлемого риска» будет варьироваться – требуется персонализация назначения
  - Постоянная разработка медицинских критериев приемлемости будет полезной (как и в случае с контрацепцией)

**2) Какие существуют типы и дозы МГТ?**

- Тип эстрогена
  - Нет никаких доказательств того, что необходимо воспроизвести точное соотношение четырех человеческих эстрогенов (эстрон, эстрадиол, эстриол, эстрол).
  - Большинство типов эстрогенов облегчают ВМС и ВВА/ГУМС, если используются в достаточных дозах.
  - Несмотря на биологические различия между типами эстрогенов в составе МГТ, имеется мало доказательств клинически значимых различий в их эффективности и безопасности.
  - Способ доставки (т. е. пероральный или перентеральный) имеет кардиометаболическое значение (например, отсутствие риска развития венозной тромбоземболии [ВТЭ] при использовании трансдермального эстрогена)
  - Здоровые женщины в менопаузальном возрасте могут получать пероральную МГТ, если они предпочитают ее, или если они не могут усваивать трансдермальный эстроген или имеют аллергию на него.
- Тип прогестагена
  - Основным показанием к использованию прогестагенов при МГТ является профилактика гиперплазии/рака эндометрия
  - Большинство прогестагенов достигают этого при использовании в достаточной дозе/длительности
  - Существуют различия по переносимости и безопасности прогестагенов, которые следует учитывать при назначении МГТ
  - Идентичный естественному прогестерон и прогестагены, подобные естественному в организме (например, дидрогестерон), оказывают меньшее неблагоприятное воздействие на кардиометаболические параметры и маркеры риска развития молочной железы, чем андрогенные прогестагены.
- Дозы эстрогена и прогестагена
  - Назначать МГТ следует в минимальных эффективных дозах для достижения максимальной пользы при минимальных побочных эффектах.
  - если доза эстрогена увеличивается в препаратах МГТ с нефиксированной дозой, дозу прогестагена также следует увеличить для обеспечения надлежащей защиты эндометрия.
  - женщинам с непереносимостью прогестагена могут потребоваться более низкие дозы и продолжительность лечения – обязателен контроль эндометрия с помощью УЗИ ± гистероскопия ± биопсия эндометрия.
  - Другие варианты (могут быть не одобрены /недоступны в некоторых странах) включают вагинальный прогестерон, внутриматочное введение левоноргестрела и тканеселективный эстрогеновый комплекс (TSEC) для приема внутрь (конъюгированные эквин-эстрогены [СЕЕ]/базедоксифен)
- Мониторинг МГТ:
  - Для начала или мониторинга МГТ у женщин в нормальном возрасте наступления менопаузы регулярное определение гормонального профиля не требуется

- Гормональные профили могут быть полезны в следующих случаях, особенно если уже была предпринята попытка изменения режима:
  - Недостаточное облегчение симптомов через 12 недель после начала/переключения МГТ
  - Стойкие побочные эффекты через 12 недель после начала/переключения МГТ
  - Использование МГТ при ПНЯ/ранней менопаузе, особенно при проблемах с эффективностью/побочных эффектах или при опасениях по поводу остеопении/остеопороза
  - Примечание: уровни эстрадиола наиболее точно отражают эффект трансдермальной терапии эстрогенами и измеряются с помощью методов масс-спектрометрии, где они доступны
- Комбинированная биоидентичная гормональная терапия
  - Биоидентичная гормональная терапия, индивидуально подобранная для пациента, не рекомендуется из-за опасений в отношении регулирования, строгих испытаний на безопасность и эффективность, стандартизации серий и мер по чистоте.
  - Потенциальные преимущества комбинированной биоидентичной гормональной терапии могут быть достигнуты с помощью традиционно регулируемой, идентичной организму МГТ, которая была тщательно проверена на эффективность и безопасность
- Тестостерон
  - Тестостерон – важный женский гормон, уровень которого естественным образом снижается на протяжении всей жизни женщины
  - Основным показанием к заместительной терапии тестостероном у женщин является гипоактивное расстройство сексуального влечения (ГРСВ) – беспокоящее пациентку низкое либидо
  - Польза в отношении других симптомов (например, когнитивных функций, настроения) не установлена на основании текущих результатов исследований и не должна быть основным показанием для назначения препарата
  - Для диагностики ГРСВ и назначения препаратов следует использовать биопсихосоциальный подход в соответствии с заявлением международного консенсуса
  - В большинстве стран препараты тестостерона не одобрены для применения у женщин, поэтому требуется подбор низких доз мужских препаратов, таких как гели (обычно 1/10 мужской дозы)

### 3) Когда следует начинать и прекращать МГТ?

- Преждевременная недостаточность яичников/ранняя менопауза
  - Гормональную терапию (МГТ или комбинированные оральные контрацептивы [КОК]) следует начинать как можно раньше после постановки диагноза ПНЯ/ранней менопаузы, если для нее нет противопоказаний
  - Раннее начало терапии восстанавливает качество жизни и снижает риск долгосрочных рисков для здоровья (остеопороз/сердечно-сосудистые заболевания/деменция)
  - Лечение следует продолжать, по крайней мере, до достижения нормального возраста наступления менопаузы, а после этого рассмотреть возможность индивидуального продолжения МГТ на основе оценки пользы и риска
- Пременопауза/перименопауза
  - МГТ в настоящее время показана женщинам в менопаузу/период поздней перименопаузы
  - Симптомы, связанные с менопаузой, часто возникают в перименопаузе или в ранней перименопаузе
  - МГТ может использоваться у таких женщин не по назначению, но может быть более высокой частота побочных эффектов из-за периодической выработки эндогенного эстрогена
  - КОК можно применять женщинам, у которых нет других противопоказаний, кроме возраста; более современные КОК с эстрадиолом и эстетролом могут иметь меньший риск ВТЭ
  - Срочно необходимы исследования новых подходов к лечению женщин в перименопаузе/перименопаузе
- Женщины старшего возраста в постменопаузе (≥60 лет)
  - Рутинное назначение МГТ в возрасте старше 60 лет не рекомендуется из-за потенциально повышенного риска (например, ВТЭ при пероральной МГТ, инсульт)
  - Использование МГТ для лечения/профилактики остеопороза у женщин ≥60 лет не рекомендуется в качестве варианта первой линии
  - Персонализированное назначение на основе оценки пользы и риска приемлемо, особенно у женщин со стойкими ВМС
  - В этой возрастной группе рекомендуется местное применение эстрогена для лечения симптомов ВВА/ГУМС и возраст не является противопоказанием

- Когда следует прекратить МГТ
  - Не следует устанавливать произвольные ограничения (например, 5 лет) на продолжительность МГТ
  - Следует применять персонализированный подход, предоставляющий женщинам возможность принимать индивидуальное решение на основе имеющихся доказательств
  - Продолжение МГТ вместо начала МГТ у женщин  $\geq 60$  лет может быть связано с более благоприятным профилем риска и пользы для сердечно-сосудистых событий/ВТЭ

#### 4) Чем важна МГТ?

- Всегда ли менопауза требует медикаментозного вмешательства?
  - Менопауза не обязательно требует вмешательства, за исключением оптимизации образа жизни, диеты, физических упражнений и т. д.
  - Однако медицинские специалисты должны заранее выявлять и устранять беспокоящие пациенток симптомы и риски, связанные с менопаузой
  - Лечение МГТ и альтернативными лекарственными средствами всегда должно подкрепляться мерами по оптимизации здоровья и разговорной терапией, если это показано
  - Проведение регулярного «менопаузального скрининга» во всем мире могло бы помочь уменьшить дискомфорт и снизить заболеваемость неинфекционными заболеваниями за счет раннего выявления, особенно потому, что ВМС связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний
  - Видение международного общества по менопаузе (IMS) заключается в том, что всем женщинам во всем мире будет предоставлен простой и равноправный доступ к научно обоснованным знаниям и медицинскому обслуживанию, что позволит им сделать полностью осознанный выбор в отношении своего здоровья в среднем возрасте.
- Роль негормональных вариантов
  - Чем шире арсенал вариантов лечения, тем легче индивидуализировать ведение менопаузы
  - Женщины, решившие не использовать гормональную терапию или не достигшие достаточного облегчения симптомов/со стойкими симптомами в более позднем возрасте/побочными эффектами/противопоказаниями к МГТ, должны иметь возможность выбирать научно обоснованные негормональные варианты лечения
  - Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН) не следует рутинно назначать для лечения ВМС у женщин без противопоказаний к МГТ
  - В большинстве стран необходимо улучшить доступ к разговорной терапии, например, когнитивно-поведенческой терапии/гипнотерапии
  - Постоянная разработка и доступ к негормональным вариантам, показанным для лечения ВМС, например, антагонистам рецепторов нейрокина (NK), необходимы для расширения выбора терапии
- Терапевтические области неудовлетворенных потребностей
  - Области неудовлетворенных потребностей остаются, несмотря на повышение осведомленности о менопаузе. Сюда входят:
    - ВВА/ГУМС – симптомы наблюдаются у более чем 50% женщин в постменопаузе, но лишь немногие получают местную МГТ, в результате чего женщины «страдают молча»
    - ПНЯ/ранняя менопауза – более высокая распространенность, чем первоначально предполагалось (ПНЯ до 4%, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [СНСД]); многие из них все еще обращаются слишком поздно или не обращаются вообще, и на этом этапе возникают предотвратимые осложнения, вызывающие еще большую проблему
    - Перименопауза – симптомы являются частыми и вызывают тревогу, но подбор гормональной терапии является более сложным из-за колебаний уровня гормонов, и поэтому ее не назначают, хотя это возможно
    - ятрогенная менопауза вследствие:
      - Доброкачественных причин/не гормонозависимого рака – МГТ обычно может быть назначена, но ею часто пренебрегают, что приводит к страданиям и ненужным неинфекционным заболеваниям
      - Гормонозависимого рака – следует активно обсуждать соотношение пользы и риска МГТ и негормональных вариантов

5) **Где может быть доступна МГТ?**

- Доступ к МГТ в странах с низким и средним уровнем дохода
- Женщины во многих странах, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, имеют ограниченный доступ или вообще не имеют доступа к МГТ и альтернативным вариантам ведения менопаузы – эту ситуацию необходимо улучшать
- Национальные и международные общества по менопаузе играют жизненно важную роль в повышении осведомленности и обеспечении просвещения по вопросам менопаузы и МГТ – этого можно достичь с помощью переведенных руководств/онлайн-образовательных инструментов/приложений/искусственного интеллекта (ИИ) и т. д.
- Улучшение медицинского обслуживания в период менопаузы имеет важное значение ввиду глобального старения и пандемии неинфекционных заболеваний в рамках Десятилетия здорового старения Организации Объединенных Наций
- Влияние «социальных и политических влиятельных лиц» на МГТ
- Дезинформация и искаженная информация в социальных сетях и других средствах массовой информации могут привести к замешательству и ослаблению позиций женщин в отношении менопаузы и МГТ
- Ожидания относительно потенциальных преимуществ и рисков МГТ часто не соответствуют действительности и могут привести к разочарованию пользователей МГТ
- Правительства, медицинские специалисты (НСПs) и общество в целом обязаны полностью информировать женщин о менопаузе, чтобы дать им возможность сделать правильный для них выбор
- Соответствующие рекомендации по менопаузе/МГТ принесут как общественную, так и личную пользу посредством:
  - снижения нагрузки на общественное здравоохранение
  - повышения эффективности и производительности на рабочем месте

Примечания:

- (1) Для получения более подробной информации о типах МГТ, дозах, схемах лечения, ссылках и т. д. обратитесь к полной версии документа
- (2) Ссылка на веб-сайты IMS (<https://imsociety.org>) and Menopause info (<https://menopauseinfo.org>).
- (3) Прогестагены = прогестерон и синтетические прогестины