ФГУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий»
Российская Ассоциация по менопаузе

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

## ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

МОСКВА 2010

ФГУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий»
Российская Ассоциация по менопаузе

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

## ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

*Рабочая группа:* **Сухих Г.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М., Юренева С.В., Коновалова В.Н., Балан В.Е., Зайдиева Я.З, Марченко Л.А., Мельниченко Г.А., Азизян К.М., Ткачева О.Н.**

*Экспертная группа:* Андреева Е.Н., Москва, Баркова Т.В., Тюмень, Беркетова Т.Ю., Москва, Брюхина Е.В., Челябинск, Бугрова Т.И. Москва, Буштырева И.О., Ростов-на-Дону, Вишнякова С.В., Новосибирск, Гаспарян С.А., Ставрополь, Гафарова А.А., Казань, Геворкян М.А., Москва, Григорян О.Р., Москва, Грудкин А.А., Оренбург, Густоварова Т.А. Смоленск, Дубисская Л.А., Иваново, Дюкова Г.М., Москва, Енькова Е.В., Воронеж, Зазерская И.Е., С-Петербург, Карахалис Л.Ю., Краснодар, Каткова Н.Ю., Н.-Новгород, Кравчук Л.А., Иркутск, Лазарева Г.А., Курск, Лесняк О.М., Екатеринбург, Майчук Е.Ю., Москва, Минаев Н.Н., Воронеж, Мухотина Л.Г., Владивосток, Мычка В.Б, Москва, Кириченко А.А., Москва, Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Овсянникова Т.В., Москва, Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Москва, Н.М. Пасман, Новосибирск, Репина М.А, С.-Петербург, Рогожина И.Е., Саратов, Рудакова Е.Б., Омск, Рыжова И.А., Томск, Селихова М.С., Волгоград, Серебрянникова К.Г., Москва, Спиридонова Н.В., Самара, Тарасова М.А., С.-Петербург, Хашукоева А.З., Москва, Умаханова М.М., Москва, Фатеева Л.В., Пенза, Филиппова Т.Ю., Самара, Хамошина М.Б., Владивосток, Чернуха Г.Е., Москва, Шварев Е.Г., Астрахань, Шевченко А.О., Москва, Ширева Ю.В., Пермь

*Редакторы:* В.П. Сметник, Л.М. Ильина

**ООО «ИПК «Литера», г. Ярославль**

В настоящее время назрела острая необходимость в издании Практических рекомендаций Российской ассоциации по менопаузе (РАМ) «ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ», поскольку для многих недостаточно информированных врачей до сих пор представляет значительные трудности положить на одну чашу весов пользу и риски этой терапии и объективно оценить их у конкретной пациентки с учетом новейших данных. Основной целью при подготовке этого документа явилось рассмотрение соотношения пользы/риска различных режимов ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе, применяемой как с целью лечения менопаузальных симптомов, так и профилактики ряда заболеваний.

При создании этого документа РАМ следовала принципам, общепринятым при подготовке рекомендаций с высоким уровнем доказательности. Были рассмотрены основные положения Международного общества по менопаузе (IMS), Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Североамериканского общества по менопаузе (NAMS), опубликованные в 2004-2010 г.г., результаты наиболее важных доказательных исследований последних лет, а также научный и клинический опыт ведущих российских специалистов в этой области. Практические рекомендации РАМ по вопросам ЗГТ представляют сборник мнений, разделяемых большинством самых авторитетных специалистов мира, занимающихся изучением проблем, связанных со здоровьем женщин в климактерии.

Авторы сознательно расширили привычные рамки Практических рекомендаций, особенно это коснулось роли дефицита половых гормонов в развитии метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе, чтобы сделать более понятными биологические механизмы их «защитного» влия-

ния. Имеющиеся к настоящему времени доказательные данные свидетельствуют о том, что ЗГТ является эффективным и безопасным средством для лечения менопаузальных симптомов и профилактики долговременных дегенеративных заболеваний, таких как остеопоротические переломы, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, а также для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности в четко обозначенной популяции женщин (в пери- и ранней постменопаузе).

Рекомендации предназначены для врачей гинекологов, эндокринологов, терапевтов, кардиологов и других специалистов смежных областей медицины, неравнодушных к проблемам сохранения здоровья и качества жизни женщин старшего возраста.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

**РЕЗЮМЕ** . . . . . 10

**МЕТОДОЛОГИЯ** . . . . . 12

**ВВОДНЫЕ КОММЕНТАРИИ** . . . . . 14

**РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ/ВОПРОСЫ, ПО КОТОРЫМ ДОСТИГНУТ КОНСЕНСУС** . . . . . 17

Терминология . . . . . 17

**ПРОБЛЕМЫ СО ЗДОРОВЬЕМ, СВЯЗАННЫЕ С МЕНОПАУЗОЙ** . . . . . 19

**МЕНОПАУЗА — УНИКАЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ** . . . . . 20

Роль дефицита половых гормонов в развитии метаболический расстройств и ССЗ в пери- и постменопаузе/возможности ЗГТ . . . . . 21

*Вес* . . . . . 21

*Липидный обмен* . . . . . 22

*Углеводный обмен* . . . . . 23

*Менопаузальный метаболический синдром* . . . . . 24

*Эндотелиальная дисфункция* . . . . . 24

*Ренин-ангиотензин-альдостероновая система* . . . 25

**ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ЗГТ** . . . . . 28

Менопаузальные симптомы . . . . . 28

Урогенитальные расстройства . . . . . 30

Преждевременная/ранняя менопауза . . . . . 32
Постменопаузальный остеопороз . . . . . 34
Остеоартриты . . . . . 40
**ДРУГИЕ БЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗГТ** . . . . . 43
Центральная нервная система . . . . . 43
*Когнитивная функция* . . . . . 43
*Депрессия* . . . . . 47
*Качество жизни* . . . . . 48
**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**. . . . . 49
**ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЗГТ** . . . . . 50
**ПРОГРАММА СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН В ПРЕ- И ПЕРИМЕНОПАУЗЕ/ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА** . . . . . 54
**КОНСЕНСУС РОССИЙСКИХ КАРДИОЛОГОВ И ГИНЕКОЛОГОВ: ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ**. . . . . 57
**ПРОБЛЕМЫ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ** . . . . 60
Контрацепция/регуляция цикла . . . . . 60
**ВРЕМЯ НАЧАЛА ЗГТ**. . . . . 62
**КОМПОНЕНТЫ ЗГТ/ДОЗЫ** . . . . . 63
Эстрогены . . . . . 63

Прогестагены . . . . . 65
**ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЗГТ . . . . . 68**
Выбор режима терапии . . . . . 68
Продолжительность терапии . . . . . 69
Выбор прогестагена . . . . . 71
Пути введения ЗГТ . . . . . 72
**МОНИТОРИНГ/ПРИЕМЛЕМОСТЬ РИСКОВ НА ФОНЕ ЗГТ . . . . . 77**
**НОВЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ/РЕЖИМЫ ТЕРАПИИ . . . 79**
Андрогены . . . . . 80
**ТИБОЛОН . . . . . 82**
**АЛЬТЕРНАТИВА ЗГТ . . . . . 84**
Нейроактивные препараты . . . . . 84
Фитоэстрогены и фитогормоны . . . . . 85
Терапия метаболических и расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний негормональными препаратами . . . . . 86
Препараты для лечения остеопороза . . . . . 89
**ОЦЕНКА БАЛАНСА ПОЛЬЗЫ/РИСКА ЗГТ, СОГЛАСНО ОБНОВЛЕННЫМ ДОКАЗАТЕЛЬНЫМ ДАННЫМ . . . . . 92**
Сердечно-сосудистые заболевания . . . . . 92
*Ишемическая болезнь сердца* . . . . . 92

*Менопауза и инсульт/влияние ЗГТ* . . . . . 100
*Тромбоэмболия* . . . . . 102

ЗГТ и гинекологический рак . . . . . 106
*Риск рака яичников* . . . . . 106
*Риск рака эндометрия* . . . . . 109
*Риск рака молочных желез* . . . . . 110
*ЗГТ и другие гинекологические раки* . . . . . 118

ЗГТ и другие раки . . . . . 119

**ЗГТ И ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ** . . . . . 119

**ОБСУЖДЕНИЕ С ПАЦИЕНТКОЙ ПОЛЬЗЫ/РИСКОВ ЗГТ** . . . . . 122

**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ** . . . . . 123

**ВОПРОСЫ, ПО КОТОРЫМ КОНСЕНСУС НЕ БЫЛ ДОСТИГНУТ ВСЛЕДСТВИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИЛИ ПРОТИВОРЕЧИВОСТИ ИМЕЮЩИХСЯ ДАННЫХ** . . . . . 127

**ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ** . . . . . 128

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** . . . . . 131

**ССЫЛКИ** . . . . . 132

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** . . . . . 161

**ПРИЛОЖЕНИЯ** . . . . . 163
*Определение метаболического синдрома у женщин* . . . . . 163

*Интерактивный одноминутный тест для оценки риска развития остеопороза* . . . . . 164
*Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу/роль ЗГТ*. . . . . 166
*Опросник, касающийся состояния здоровья женщин (WHQ)* . . . . . 168
*Определение и классификация уровней АД (мм рт. ст.)* . . . . . 170
*Контроль эндо- и миометрия перед назначением ЗГТ*. . . . . 170
*Алгоритм оценки гормонального статуса перед назначением ЗГТ*. . . . . 171
*Опросник для выявления риска тромбозов* . . . . . 172
*Рекомендации по изменению образа жизни* . . . . . 173
*Карта SCORE для подсчета риска ССЗ у женщин* . . . . . 175
*Как пользоваться картой SCORE* . . . . . 176
*Алгоритм ведения пациенток в зависимости от данных SCORE*. . . . . 177
*Переход с циклического режима на непрерывный режим ЗГТ*. . . . . 179
*Гормональные препараты для лечения климактерических расстройств, зарегистрированные в России*. . . . . 180

**ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕПАРАТОВ** . . . . . 182

**ПОЛЕЗНЫЕ АДРЕСА В ИНТЕРНЕТЕ** . . 220

# РЕЗЮМЕ

*Цель:* На основании доказательных данных подготовить Практические рекомендации Российской ассоциации по менопаузе (РАМ) постменопаузе «Ведение женщин в пери- и постменопаузе» для внедрения в клиническую практику гинекологов и врачей смежных специальностей.

*Дизайн:* При создании этого документа РАМ следовала принципам, общепринятым при подготовке рекомендаций с высоким уровнем доказательности. Сформированная исполнительным комитетом РАМ Рабочая группа, в которую вошли клиницисты и эксперты, занимающиеся изучением проблем, связанных со здоровьем женщин в климактерии, рассмотрела важнейшие документы Международного общества по менопаузе (IMS), Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Североамериканского общества по менопаузе (NAMS), опубликованные в 2004-2010 г.г., наиболее значимые работы последних лет и с учетом мнений ученых и особенностей клинической практики нашей страны подготовила первоначальный документ, который был рассмотрен на заседании Экспертной группы 27 апреля 2009 г. и одобрен после внесения предложенных поправок. Практические рекомендации РАМ представляют собой сборник мнений, разделяемых большинством мировых экспертов в области медицины климактерия, который подготовлен на основе важнейших, доказательных данных последних лет, касающихся различных аспектов применения ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе.

*Результаты:* Поскольку основной целью при подготовке этого документа явилась оценка соотношения пользы/риска различных режимов ЗГТ у женщин в пери и постменопаузе, применяемой как с целью лечения менопаузальных симптомов, так и профилактики ряда заболеваний, было проведено четкое разграничение между

теми областями знания, по которым был достигнут консенсус, и разделами, требующими дальнейшего изучения. Предложен широкий перечень вопросов, которые требуют проведения дальнейших исследований. В списке ключевых литературных источников указан уровень доказательности представленных данных, на основе системы оценок, принятых US Preventive Services Task Force и определяющихся качеством дизайна приведенных работ. Краткая характеристика уровней доказательности рекомендаций представлена в конце списка литературных ссылок.

*Заключение:* Имеющиеся к настоящему времени доказательные данные свидетельствуют о том, что ЗГТ является эффективным и безопасным средством для лечения менопаузальных симптомов и профилактики долговременных дегенеративных заболеваний, таких как остеопоротические переломы, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, а также снижения общей и сердечно-сосудистой смертности в четко обозначенных группах женщин (в пери- и ранней постменопаузе).

При подготовке Практических рекомендаций РАМ были проанализированы ключевые документы ведущих Международных обществ по менопаузе, посвященные различным аспектам климактерия и ЗГТ: Практические рекомендации IMS (Climacteric 2004;7: 210-216), Позиция IMS, 2007 (Climacteric 2007;10:181–94); Позиция ведущих экспертов IMS, 2008 (Climacteric 2008;11:116-119); Позиция EMAS, 2008 (Maturitas 2008; 61:227–232); Позиция NAMS, 2008 (Menopause2008; 15:584-603) и 2010 (Menopause. 2010;17:25-54).

# МЕТОДОЛОГИЯ

Основной целью подготовки Практических рекомендаций Российской Ассоциации по менопаузе (РАМ) явилась оценка соотношения пользы/риска эстрогенной заместительной терапии (ЭЗТ) и комбинированной ЗГТ, используемых как для лечения менопаузальных расстройств, так и профилактики ряда заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе.

В качестве отправной точки Рабочая группа использовала Позиции и Практические рекомендации ведущих Международных обществ по менопаузе (2004-2010 г.г.). Всесторонний поиск новейших статей по изучаемым вопросам проводился с использованием базы данных MEDLINE (ключевые слова: «эстроген», «прогестаген», «гормональная терапия» и «заместительная гормональная терапия»). Изучались также основанные на доказательных данных систематические обзоры Cochraine Collaboration, в том числе, опубликованный Cochraine Library в 2008 году обзор «Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). Issue 2» (http://www.thecochrainelibrary.com). На основании рассмотренных доказательных данных члены Рабочей группы изложили свои взгляды по всем изучаемым вопросам в независимости от того, удалось или не удалось достигнуть консенсуса по каждому из них, а также определили новые области, представляющие научный интерес или клиническую значимость. Разработка окончательного варианта Практических рекомендаций РАМ велась путем подготовки нескольких проектов с помощью электронных средств связи, который был рассмотрен на заседании Экспертной группы 27 апреля 2009 г. Консенсус по какому либо разделу считался достигнутым, если за его утверждение проголосовали не менее двух третей участников дискуссии. Настоящий документ подготовлен с учетом, опубликованной позднее позиции

NAMS, 2010 и включает также дискуссионные вопросы, требующие дальнейшего изучения.

В последние годы были получены и широко обсуждались результаты детального ре-анализа обеих ветвей крупномасштабного рандомизированного клинического исследования (РКИ) «Инициатива во имя здоровья женщин (Women's Health Initiative (WHI), выполненного в группе женщин, получавших комбинированную эстроген-прогестагенную терапию (1-я ветвь) или монотерапию эстрогенами (2-я ветвь); отдаленные результаты исследования уровня кальцификации коронарных артерий (WHI-CACS) у женщин рандомизированно получавших монотерапию эстрогенами в ходе WHI; окончательные результаты крупнейшего наблюдательного Исследования здоровья медсестер (Nurses' Health Study (NHS). Авторы полагают, что результаты одного единственного исследования не должны использоваться для выработки рекомендаций по сохранению качества жизни и здоровья женщин в пери- и постменопаузе, поскольку ни одно из них не было совершенным. Так как достижение идеальной цели — проведение адекватного РКИ, охватывающего все популяции женщин, возможные клинические случаи, препараты и режимы терапии, представляется практически нереальным, рекомендации должны базироваться на интерпретации всей суммы знаний, являющихся доступными на данный момент.

Практические рекомендации РАМ касаются использования как рецептурных препаратов для ЗГТ, доступных в аптечной сети РФ (см. Приложение 14), так и безрецептурных средств, включая фитоэстрогены и гомеопатические средства, в них не рассматриваются селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ). В конце приложения представлены краткие инструкции (информция для специалистов) по медицинскому использованию ряда препаратов, широко применяющихся у женщин в постменопаузе с лечебной и профилактической целью. Перед их назначением следует ознакомиться с полным текстом этих инструкций.

# ВВОДНЫЕ КОММЕНТАРИИ

Члены Рабочей и Экспертной групп приняли во внимание весь спектр имеющихся данных, касающихся роли ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе. Разделы, по которым был достигнут консенсус, могут служить рекомендациями для внедрения в клиническую практику. Признано, что значительные расхождения при рассмотрении отдельных вопросов, касающихся адекватного использования гормонов в пери- и постменопаузе, связаны с определением времени начала ЗГТ относительно сроков менопаузы (последней самостоятельной менструации). При оценке баланса пользы/риска терапии выявляется огромная разница в зависимости от того, начата ли ЗГТ в пре- и ранней постменопаузе для купирования вазомоторных симптомов или в постменопаузе длительностью 7—10 и более лет. Отмечен дефицит данных рандомизированных проспективных работ, в которых изучались бы отдаленные эффекты ЗГТ, назначенной с целью лечения менопаузальных симптомов или профилактики ряда заболеваний, например, остеопороза. Определенные сложности наблюдались при оценке вероятного уровня индивидуального риска и его роли при принятии решения о назначении ЗГТ в каждом конкретном случае. Нередко расхождения мнений врачей, исследователей и данных, представленных в различных СМИ, связаны с неверной интерпретацией таких терминов, как абсолютный риск/польза и относительный риск/польза гормональной терапии.

Ключевые дефиниции (определения), связанные с показателями риска:

- Абсолютный риск (absolute risk) представляет собой истинное число пациенток, у которых отмечались неблагоприятные события, например, развитие изучаемого нарушения/заболевания, сверх тех случаев, что были отмечены у пациенток, не получавших такой терапии или на фоне приема плацебо.

• Относительный риск (ОР) (relative risk) характеризует увеличенный (или уменьшенный) риск неблагоприятного события, связанный с влиянием изучаемого фактора, например, гормонального лечения. ОР ниже 1,0 свидетельствует о том, что воздействие данного фактора снижает риск, а показатель более 1,0 характеризует повышение риска. Например, ОР, составляющий 2, может свидетельствовать о том, что данный фактор повышает риск неблагоприятного события от 1 случая на один миллион изучаемой популяции до 2 случаев на миллион человек или риск заболевания с 4 человек из 10-ти до 8-ми из 10-ти.

Таким образом, для того, чтобы оценить истинное значение этого показателя необходимо знать насколько часто встречается данное заболевание, т.е. его абсолютный риск. Даже при достаточно выраженном повышении ОР редко встречающегося неблагоприятного эффекта, например, риска венозных тромбозов на фоне ЗГТ, его абсолютный риск остается незначительным. ОР можно представить также в процентном отношении. Например, ОР рака молочных желез в той ветви WHI, где использовалась комбинированная ЗГТ, составил 1,24 (повышение относительного риска на 24%), однако в абсолютном выражении это соответствует примерно 8-ми дополнительным случаям на 10 000 женщин/лет.

• Для подсчета добавочного или атрибутивного риска (attributable risk) необходимо от частоты неблагоприятных событий, возникших при воздействии изучаемого фактора, отнять частоту этих нарушений/заболеваний без его воздействия. Таким образом, добавочный риск — это дополнительные случаи побочных эффектов/заболеваний, обусловленных воздействием данного фактора.

• Отношение шансов (odds ratio) — один из показателей эффективности изучаемого вмешательства/лечения; рассчитывается, как отношение шансов развития определенного клинического исхода в группе лечения к шансам его развития в контрольной группе. Чем ближе

этот показатель к 1, тем меньше различий между изучаемыми группами.

• Отношение риска (hazard ratio) — показатель, который в широком смысле эквивалентен относительному риску, но применяется в тех случаях, когда величина риска меняется со временем. Этот показатель включает в себя информацию, собираемую неоднократно в течение всего периода наблюдения.

В 1998 г. под руководством ВОЗ целевая группа Совета Международных Организаций по Медицинским Наукам (CIOMS) представила классификацию значимости рисков для облегчения их интерпретации врачами и пациентами:

• Менее или равно 10 на 10 000 лиц/лет = редкое событие

• Менее или равно 1 на 10 000 лиц/лет = очень редкое событие

Доказательная медицина подразумевает, что определенные рекомендации должны применяться в конкретной группе женщин, для которых разрабатывался дизайн исследования. Что касается оценки эффективности лечения, в настоящее время золотым стандартом доказательных клинических исследований считается, например, предупреждение инфаркта миокарда или переломов костей, которые являются единственным надежным критерием способности данного лекарственного средства, в том числе гормонального, снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний или остеопороза, соответственно.

# РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ/ ВОПРОСЫ, ПО КОТОРЫМ ДОСТИГНУТ КОНСЕНСУС

Члены Рабочей и Экспертной групп пришли к консенсусу при принятии следующих рекомендаций для практических врачей по использованию эстрогенной и эстроген/ прогестагенной терапии у женщин в пери- и постменопаузе.

## ТЕРМИНОЛОГИЯ

При изучении менопаузальных расстройств используются следующие определения, характеризующие гормональную терапию:

- Термин «окно терапевтических возможностей» ЗГТ означает сроки благоприятного лечебного и профилактического влияния терапии — в пре- и постменопаузе (обычно у женщин не старше 59 лет и длительностью постменопаузы не более 7-10 лет)
- ЭТ. Эстрогенная терапия
- ЭПТ. Комбинированная эстроген-прогестагенная терапия
- ГТ. Гормональная терапия (включающая ЭТ и ЭПТ)
- ЦК-ЭПТ. Циклическая комбинированная эстроген-прогестагенная терапия (эстроген ежедневно, а прогестаген последовательно в циклическом режиме)
- НК-ЭПТ. Непрерывная комбинированная эстроген-прогестагенная терапия (ежедневное назначение эстрогена и прогестагена)
- Терапия прогестагенами включает натуральный прогестерон или синтетические прогестагены
- Менопауза — это последняя, самостоятельная менструация (устанавливается не ранее, чем через 12 месяцев аменореи)

• Термин «ранняя менопауза» (в возрасте 41–45 лет); «преждевременная менопауза» (в возрасте 37–40 лет); «хирургическая менопауза» наступает после овариэктомии вне зависимости от возраста женщины

• Пременопауза — начинается с момента нарушения ритма менструаций и повышения уровня ФСГ и заканчивается с последней менструацией. Синонимом термина «пременопауза» является термин «менопаузальный переход» (англ. menopausal transition)

• Перименопауза — это период времени, непосредственно предшествующий менопаузе, когда уже имеют место те или иные эндокринологические, биологические и клинические признаки ее приближения плюс первый год после менопаузы, т.е устанавливается ретроспективно

• Постменопауза характеризует период времени, следующий за менопаузой, независимо от того наступила ли она спонтанно (естественная) или была индуцирована. Ранняя постменопауза продолжается в течение 5 лет после последней менструации

• Термин «раннее начало ЗГТ» или «своевременное начало ЗГТ» означает, что терапия назначена в пре- или ранней постменопаузе.

В нашей стране традиционно широкое распространение получил термин «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ), в связи с чем, он будет использоваться в данных Практических рекомендациях для характеристики всех видов гормональной терапии. Термин «монотерапия эстрогенами» или «эстрогенная заместительная терапия» (ЭЗТ) будет применяться лишь для «чистых» эстрогенов, «комбинированная ЗГТ» — для эстроген-прогестагенной терапии; для характеристики различных режимов эстроген-прогестагенной терапии — «циклическая комбинированная ЗГТ» или «непрерывная комбинированная ЗГТ».

# ПРОБЛЕМЫ СО ЗДОРОВЬЕМ, СВЯЗАННЫЕ С МЕНОПАУЗОЙ

К ранним менопаузальным проявлениям относятся вазомоторные симптомы — приливы и ночная потливость, чаще всего появляющиеся в пременопаузе в момент нарушения менструального цикла или в ранней постменопаузе. Урогенитальные расстройства (сухость и гиперемия слизистой оболочки, зуд, жжение, диспареуния, а также поллакиурия, никтурия и недержание мочи) долгое время относили к так называемым «средневременным» симптомам, однако в последние годы установлено, что они нередко развиваются уже в перименопаузе. Поздние (обменные) неблагоприятные последствия эстрогенного дефицита в постменопаузе — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остеопороз и деменция по типу болезни Алцгеймера имеют значительно большее влияние не только на качество, но и на продолжительность жизни женщин по сравнению с симптомами переходного периода. Не проявляя себя клинически в течение многих лет они способствуют повышению заболеваемости, смертности и требуют значительных материальных затрат для проведения лечебных и реабилитационных мероприятий в будущем.

# МЕНОПАУЗА — УНИКАЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ССЗ являются самой частой причиной смерти и потери трудоспособности в большинстве стран мира. По данным ВОЗ в 2005 году эти заболевания стали причиной смерти 17,5 миллионов человек. Анализ тенденции заболеваемости и смертности свидетельствует о том, что на протяжении ближайших 25 лет ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания останутся основными причинами смерти, а вклад в общую смертность таких факторов риска и ассоциированных состояний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и деменция, не только не снизится, но и возрастет.

Несмотря на то, что манифестация ССЗ и, в первую очередь, ИБС у женщин начинается, примерно, на 10 лет позже, чем у мужчин, ежегодная смертность от этих причин среди женщин выше и эта тенденция не меняется. ИБС является причиной смерти у женщин в 23%, а у мужчин — в 21% случаев, мозговой инсульт — в 18% и 11%, а другие ССЗ — в 15% и 11% случаев, соответственно. Для сравнения: рак молочных желез является причиной смерти лишь в 3% случаев.

Только в последние годы исследователи и клиницисты стали придавать большее значение вопросам сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе, когда подверженность развитию этих заболеваний значительно возрастает.

## РОЛЬ ДЕФИЦИТА ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ССЗ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ И ВЛИЯНИЕ ЗГТ

У многих женщин уже в перименопаузе выявляются неблагоприятные метаболические изменения, такие как повышение веса, нарушение липидного, углеводного обмена, а также эндотелиальная дисфункция, в развитии которых определенную роль может играть дефицит половых гормонов.

***Вес***

В переходный период важным маркером неблагоприятных метаболических изменений у женщин служит резкое повышение веса и перераспределение жира с формированием абдоминального и/или висцерального типа ожирения, что подтверждается увеличением окружности талии (>80 см), соотношения окружность талии (ОТ)/окружность бедер (ОБ) (>0,8) и данными двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Женщины в постменопаузе и их лечащие врачи нередко проявляют беспокойство о потенциальном повышении веса на фоне ЗГТ, назначаемой с целью купирования вазомоторных и урогенитальных расстройств, профилактики и лечения остеопороза, несмотря на обширные и убедительные данные, свидетельствующие об обратном. В одном из обзоров Cochrane оценивались результаты 22 РКИ с использованием различных типов ЗГТ и сделано заключение об отсутствии значимого эффекта на вес у пациенток в постменопаузе по сравнению с контрольной группой женщин. Более того, своевременно назначенная терапия эстрогенами оказывает профилактическое воздействие на перераспределение жировой ткани и формирование абдоминального/висцерального типа ожирения.

У женщин с уже развившимся ожирением предпочтительны трансдермальные формы эстрогенов и прогестагены, лишенные андрогенных и глюкокортикоидных свойств.

***Липидный обмен***

По сравнению с мужчинами у женщин чаще наблюдаются более низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), более высокое содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и липопротеина (а) (Лп(а). Атерогенное действие Лп(а) заключается в способности быстро накапливаться в стенке артерий и в повышенной чувствительности к окислению. Из-за структурного сходства с плазминогеном Лп(а) считается потенциальным фактором риска тромбообразования, однако его негативное влияние на риск ИБС отмечается только при одновременном увеличении содержания ХС-ЛПНП. Дефицит половых гормонов в постменопаузе усугубляет эти нарушения: содержание атерогенных фракций липидов, а именно, общего холестерина (ОХС) повышается примерно на 15%, ХС-ЛПНП — на 25%, наоборот, уровни антиатерогенных ХС-ЛПВП снижаются, особенно субфракции ХС-ЛПВП2, обладающей наиболее выраженным кардиопротективным эффектом. Частое повышение уровня триглицеридов (ТГ) в этот период, как правило, коррелирует не только с низким содержанием ХС-ЛПВП и ХС-ЛПВП2, инсулинорезистентностью (ИР), но и с неблагоприятными изменениями показателей системы гемостаза. Полагают, что у женщин повышение уровня ТГ и низкие концентрации ХС-ЛПВП и ХС-ЛПВП2 в большей мере являются независимым фактором риска ИБС, чем содержание ОХС и ХС-ЛПНП. Подробно о благоприятном влиянии ЗГТ на липидный обмен изложено в разделе «Пути введения ЗГТ. Парентеральная терапия против пероральных форм».

*Углеводный обмен*

В постменопаузе, в независимости от возраста, происходит снижение образования инсулина в поджелудочной железе, что компенсируется замедлением его метаболизма. Постепенно снижается чувствительность тканей к инсулину, т.е. возникает ИР, способствующая появлению компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), увеличению уровня глюкозы в плазме натощак, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) и, в конечном счете, развитию сахарного диабета (СД) 2 типа, особенно при наличии дополнительных факторов риска, например, абдоминального ожирения. ИР играет ведущую роль в патогенезе ИБС у женщин, при наличии диабета риск заболевания в 4 раза выше по сравнению с теми, у кого он отсутствует. ИР и связанная с нею компенсаторная ГИ лежат в основе всех метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у женщин с метаболическим синдромом, к которым относится снижение уровня ХС-ЛПВП и ХС-ЛПВП2; повышение содержания ТГ и мелких плотных частиц ХС-ЛПНП; повышение фактора VII, снижение уровня тканевого активатора плазминогена и повышение ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), т.е. подавление фибринолиза; снижение эластичности сосудистой стенки и артериального кровотока; повышение уровня АД и развитие центрального ожирения. Своевременно назначенная ЗГТ служит профилактикой развития нарушений углеводного обмена. Специальных РКИ по изучению влияния ЗГТ на частоту СД не проводилось, однако результаты двух крупнейших исследований, в которых оценивались ее эффекты на сердечно-сосудистый риск: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) и Women's Health Initiative (WHI) показали, что монотерапия эстрогенами и комбинация с медроксипрогестерона ацетатом (МПА) способствовали снижению частоты новых случаев СД 2 типа, по-видимому, связанному со способностью эстрогенов повышать чувствительность тка-

ней к инсулину. Однако в исследовании Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) назначение конъюгированных эквинных эстрогенов (КЭЭ) в комбинации с микронизированным прогестероном оказывало более благоприятное влияние на метаболизм углеводов в отличии от КЭЭ+МПА, поскольку последний, как известно, повышает ИР и нарушает толерантность к глюкозе. Женщинам с наличием факторов риска и с уже развившимся СД, которым показана ЗГТ для лечения менопаузальных расстройств, рекомендуется прием трансдермальных форм гормонов. ЗГТ не должна назначаться женщинам в пери- и в постменопаузе с единственной целью профилактики СД.

***Менопаузальный метаболический синдром***

Наличие абдоминального ожирения и 2-х из дополнительных критериев, к которым относятся: ИР, повышение уровня ТГ, снижение содержания ХС-ЛПВП и артериальная гипертензия (АГ) является основанием для диагностирования метаболического синдрома (МС) (см. Приложение 1). Для определения комплекса этих нарушений, развившихся в постменопаузе, предложен термин «менопаузальный метаболический синдром». В настоящее время МС рассматривают, как важнейший фактор риска атеросклероза и предстадию СД 2 типа, являющихся главными причинами фатальных ССЗ и преждевременной смерти. По сравнению с мужчинами у женщин МС является более важным прогностическим признаком развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в будущем.

***Вазопротективное воздействие эстрогенов***

В исследованиях in vitro показано, что эстрогены оказывают непосредственное влияние на процессы эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилятации, пролиферацию и миграцию гладкомышеч-

ных клеток и фибробластов, препятствуя развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудов, лежащих в основе патогенеза атеросклероза и тромботических осложнений. Эстрогены обладают выраженным сосудорасширяющим эффектом за счет активации оксида азота (NO) и ингибирования таких вазоконстрикторных агентов, как эндотелин-1, ангиотензин II и катехоламины. Прогестагены, лишенные остаточных андрогенных свойств, также оказывают благоприятное воздействие на синтез NO. Повышенная продукция NO способствует не только вазодилятации, но и оказывает противовоспалительное и противотромботическое воздействие за счет ингибирования агрегации тромбоцитов, миграции гладкомышечных клеток и связывания свободных радикалов кислорода. Данные многих рандомизированных клинических испытаний свидетельствуют о снижении на фоне различных режимов ЗГТ уровня клеточных молекул адгезии, играющих важнейшую роль в развитии процессов воспаления и эндотелиальной дисфункции. В то же время эстрогены, особенно в высоких дозах, активируют продукцию макрофагами матриксных металлопротеиназ, способствующих дестабилизации атеросклеротических бляшек и развитию атеротромбоза. Таким образом, крайне важным для благоприятного баланса пользы/риска ЗГТ, назначаемой с целью купирования менопаузальных расстройств, является своевременное назначение низких доз эстрогенов в комбинации с прогестагенами с антиандрогенными свойствами, в пре- и перименопаузе, когда у большинства женщин сосуды еще относительно «здоровы».

***Ренин-ангиотензин-альдостероновая система***

Взаимосвязь патофизиологических механизмов, ответственных за появление различных компонентов МС у женщин в переходный период, до конца не изучена, однако полагают, что ренин-ангиотензин-альдостероновая

система (РААС) может играть в этих процессах одну из ключевых ролей. Хотя с возрастом образование ренина падает, у женщин в постменопаузе его активность в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II достоверно выше, чем у женщин в пременопаузе, при этом теряется благоприятное ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов ангиотензина II типа 1 (АТ1), развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II. В последние годы в экспериментальных исследованиях убедительно продемонстрировано, что минералокортикоидные рецепторы (МР) широко представлены не только в сердечно-сосудистой системе, но и в жировой ткани, и являются мишенью для эффектов альдостерона, усиливающего адипогенез. Прогестерон — естественный антагонист альдостерона обладает высоким сродством к МР и блокирует активность этих рецепторов. В результате дефицита прогестерона у женщин в перименопаузе может наблюдаться повышенный ответ МР на минералокортикоиды и глюкокортикоиды и усиливаться конверсия жировой ткани под их влиянием. По-видимому, не только дефицит эстрогенов, но и прогестерона, является одной из причин развития абдоминального/висцерального типа ожирения в переходный период. Кроме того, РААС играет важную роль в повышении АД, а гипертензия является одним из важнейших компонентов МС. Снижение активности РААС способствует уменьшению сердечно-сосудистого риска, поэтому дроспиренон — прогестаген с антиминералокортикоидным эффектом имеет определенные преимущества в случае необходимости назначения комбинированного режима ЗГТ.

В отличие от мужской популяции у женщин в постменопаузе пока не удается достигнуть существенного снижения риска ССЗ. В связи с этим, разработка методов эффективной профилактики, раннего выявления и своевременной коррекции метаболических расстройств,

способствующих развитию ССО у женщин в постменопаузе, остается крайне актуальной. Поскольку у многих женщин в перименопаузе рассматривается возможность применения ЗГТ по поводу вазомоторных проявлений, нарушений костного обмена и резкого снижения качества жизни, своевременно назначенная и индивидуально подобранная ЗГТ предоставляет дополнительные возможности для профилактики метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.

***Ключевые практические выводы***

*- МС — сочетание взаимозависящих факторов риска, связанных с изменением обмена веществ в организме, так называемых метаболических факторов риска, которые непосредственно способствуют развитию атеросклероза, нежелательных острых атеротромботических событий и сахарного диабета, но при этом является обратимым состоянием, поэтому его своевременная диагностика и лечение служат первичной профилактикой этих заболеваний*

*- Гормональные сдвиги, происходящие у женщин в перименопаузе, способствуют появлению или проявлению отдельных компонентов МС*

*- ЗГТ высокоэффективна для профилактики многих метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний, но ее нельзя назначать только с этой целью.*

# ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ЗГТ

## МЕНОПАУЗАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

Перименопауза — закономерный физиологический, однако и критический для женского организма период времени, связанный с перестройкой множественных эстроген-зависимых регулирующих систем головного мозга, направленной на восстановление физиологического равновесия и адаптацию к новым условиям эстрогенного дефицита. При нарушении адаптивных процессов может развиться симптомокомплекс — климактерический синдром, характеризующийся вазомоторными реакциями (приливами, гипергидрозом, сердцебиением), а также нарушением сна, различными поведенческими и психо-эмоциональными расстройствами.

Приливы — наиболее характерные (70-85%) и яркие проявления климактерического синдрома — своеобразной «абстиненции» эстроген-чувствительных нейрональных систем, долгое время находившихся в условиях высокого содержания эстрогенов. У пациенток с различными формами первичной аменореи, несмотря на крайне низкое содержание эстрогенов никогда не бывает приливов, они появляются только после назначения и внезапной отмены гормональной терапии. Полагают, что у женщин с тяжелыми приливами так называемая «термонейтральная» зона является слишком «узкой», в связи с чем, даже незначительное повышение центральной температуры или изменение активности нейротрансмиттерных систем под влиянием каких либо стимулов приводит к разворачиванию «классической» картины прилива. В большинстве случаев приливы исчезают самостоятельно через 1-5 лет вследствие компенсаторных изменений активности центральных регулирующих систем, а также снижения числа эстрогеновых рецепторов в термочув-

ствительных областях головного мозга, однако примерно у 10% женщин они могут длиться до 7—10 лет и более.

Несомненно, основными причинами нарушения сна в перименопаузе у большинства женщин являются ночные приливы и ухудшение общего самочувствия, однако прерывистый сон в этот период может отмечаться и в отсутствии вазомоторных симптомов. J.F. Owens и K.A. Matthews, исследовавшие группу пациенток в перименопаузе, отнесли к факторам, сопутствующим нарушениям сна в этот период, депрессию, повышенную тревожность, напряжение и хронический стресс, повышение артериального давления и соотношения ОТ/ОБ, являющегося косвенным признаком гипоэстрогении. Вазомоторные проявления и нарушение сна, появление сонливости, повышенной утомляемости и раздражительности в течение дня, значительно снижают работоспособность и качество жизни женщин. Участие дефицита эстрогенов в патогенезе нарушений сна в этот период подтверждается не только субъективным улучшением качества сна, но и благоприятным влиянием ЗГТ на его структуру согласно объективным показателям полисомнографических исследований.

Полагают, что выраженные приливы являются проявлением повышенной чувствительности организма к снижению уровня эстрогенов. В последние годы появились данные о взаимосвязи тяжелых приливов с повышением уровня АД и снижением минеральной плотности кости. Менее известен тот факт, что частые и интенсивные приливы могут способствовать развитию когнитивных проблем в будущем. Выявлена четкая корреляция между качеством вербальной памяти и числом объективно зарегистрированных приливов, при этом пациентки с достаточно выраженными приливами не ощущают до 40% от их общего числа. Кратковременные, но частые эпизоды ишемии могут внести определенный вклад в дегенеративные процессы в участках головного мозга, ответственных

за когнитивные процессы, что особенно следует учитывать у женщин с неблагоприятной наследственностью (сосудистая деменция, болезнь Алцгеймера).

Таким образом, если вазомоторные расстройства возникают впервые на фоне угасания функции яичников, то ЗГТ можно отнести к разряду патогенетически обоснованной терапии, принимая во внимание значительное модулирующее влияние половых гормонов на механизмы их развития.

## УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Урогенитальные расстройства (УГР) в климактерии — симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстроген-зависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. К 55 годам УГР встречаются у 30%, а к 70 годам — у 75% женщин. Такие симптомы, как сухость влагалища, диспареуния, учащенное мочеиспускание, императивное недержание мочи и др. резко нарушают качество жизни. Существуют определенные различия предрасположенности женщин к развитию эстроген-дефицитных нарушений в отдельных органах и тканях, поэтому симптомы и признаки урогенитального старения значительно варьируют у отдельных пациенток. Потеря влагалищной смазки нарушает сексуальную функцию. Наиболее тяжелыми урогенитальными проявлениями являются нарушения, связанные с недержания мочи, частота которых повышается с возрастом и составляет 3-5% в возрасте 20 лет, 8-9% — в возрасте 30 лет и 12-15% — в возрасте 50 лет. Следует различать: 1. гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) — состояние, характеризующееся непроизвольными сокращениями детрузора во время его

заполнения, которые могут быть как спонтанными, так и спровоцированными (70% женщин отмечают связь ГМП с наступлением климактерия); 2. императивный позыв к мочеиспусканию — появление сильного, неожиданно возникшего позыва, который в случае невозможности его реализации приводит к недержанию мочи (императивное или ургентное недержание мочи); 3. истинное недержание мочи при напряжении (стрессовое недержание мочи) — непроизвольное мочеиспускание, связанное с физическим напряжением, объективно доказуемое и вызывающее значительные социальные или гигиенические проблемы.

УГР легко купируются под влиянием ЗГТ, однако следует учитывать некоторые клинические характеристики этих расстройств и особенности влияния различных форм терапии (локальная или системная терапия). Клиницисту важно знать, что:

- нередко требуется продолжительная терапия УГР, поскольку симптомы могут возобновиться после ее прекращения;
- при назначении терапии только по поводу УГР препаратами выбора являются локальные средства, содержащие «слабый» эстроген эстриол;
- у некоторых женщин на фоне системной ЗГТ урогенитальные симптомы не купируются полностью, в таких случаях может дополнительно назначаться локальная терапия;
- системные риски ЗГТ не характерны для локальных «слабых» эстрогенов в низких дозах;
- препараты антимускаринового действия в комбинации с локальными эстрогенами являются терапией первой линии у женщин с синдромом императивных нарушений мочеиспускания и/или с ГМП;
- по-видимому, применение системной ЗГТ не служит профилактикой стрессового недержания мочи, как правило, в таких случаях хирургическое вмешательство остается главным методом лечения;

• вопрос о возможном применении ЗГТ в комплексной терапии стрессового недержания мочи должен решаться индивидуально.

Установлено, что перспективным методом лечения недержания мочи является также метод клеточной или тканевой трансплантации. Показаниями являются: стрессовое недержание мочи легкой или средней степени тяжести; императивная и смешанная формы недержания мочи. Используются соматические прогениторные стволовые клетки, источником которых являются абортивные ткани 7-12 недель беременности. Культуры аллогенных соматических миобластов вводятся под местной анестезией лидокаином в рабдосфинктер уретры, а фибробластов — парауретрально под контролем УЗИ с использованием трансвагинального датчика. Эффективность лечения у пациенток со стрессовым недержанием мочи составляет 70,3%, у пациенток с императивным недержанием мочи — 87,5%.

***Ключевой практический вывод***

***- ЗГТ является высокоэффективной и единственной патогенетически обоснованной терапией вазомоторных и, частично, урогенитальных нарушений у женщин в пери- и постменопаузе, поскольку их возникновение напрямую связано с дефицитом эстрогенов***

## ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ/РАННЯЯ МЕНОПАУЗА

Ранняя менопауза — стойкое прекращение менструаций в возрасте 40—45 лет, а преждевременная менопауза — в возрасте 37—40 лет. Существует также термин «преждевременная недостаточность яичников» для определения симптомокомплекса, формирующегося у женщин моложе 40 лет и проявляющегося аменореей, выраженными симптомами эстрогенного дефицита и бесплодием, на фоне повышенного уровня ФСГ и ЛГ и значительного уменьшения

содержания эстрогенов. Все эти состояния связаны со снижением риска рака молочных желез, однако, с более ранним началом развития остеопороза и ИБС. По-видимому, соотношение пользы/риска ЗГТ у этих относительно молодых женщин является более благоприятным, поэтому на них не следует экстраполировать данные о потенциальных рисках гормональной терапии в случае своевременной менопаузы.

Согласно последним рекомендациям IMS, женщины с преждевременной менопаузой должны получать ЗГТ в качестве первичной профилактики ССЗ и остеопороза, по крайней мере, до среднего возраста наступления менопаузы (51 год). Пока не существует общего согласия по вопросам наиболее приемлемых для таких женщин режимов терапии, поэтому им должны быть предложены традиционные препараты с учетом имеющихся факторов риска и хорошей переносимости, поскольку терапия проводится длительно. Нередко этим пациенткам требуются более высокие дозы гормональных препаратов, чем женщинам со своевременной менопаузой.

На начальных этапах ведения женщин с преждевременной менопаузой низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) могут служить возможной альтернативой ЗГТ и нередко представляются для них психологически более приемлемыми. Пациенткам с преждевременной менопаузой можно назначать КОК как в непрерывном, так и в циклическом режиме для манифестации «менструации». Однако отсутствуют данные об эффективности и безопасности этих средств в отношении сердечно-сосудистой системы и остеопороза в долговременной перспективе.

***Ключевой практический вывод***

***- ЗГТ может быть рекомендована женщинам с преждевременной/ранней менопаузой не только с целью лечения вазомоторных, урогенитальных нарушений и улучшения качества жизни, но и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и потери костной массы***

# ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

С эпидемиологической точки зрения дефицит эстрогенов является наиболее часто встречающимся фактором риска постменопаузального остеопороза (ПО). После наступления менопаузы снижение минеральной плотности кости (МПК) носит экспоненциальный характер, наиболее быстрая потеря происходит в первые 5—10 лет постменопаузы, при этом в поясничной области позвоночника она может составить до 30% от пременопаузального уровня. Остеопороз характеризуется потерей прочности кости — интегративного показателя, отражающего не только ее плотность (уровень минерализации), но и качество, которое определяется архитектоникой и характером обменных процессов. Необходимыми, но не достаточными мерами профилактики ПО, являются регулярные физические упражнения, прекращение курения, адекватное потребление кальция и поддержание нормального уровня витамина Д в организме.

Базовым методом для измерения МПК является ДЭРА. УЗИ и компьютерная томография представляют дополнительные возможности для определения риска переломов, но наиболее важным показателем остается МПК бедра и позвоночника по данным ДЭРА. Измерение МПК не относится к числу экономичных скрининговых методов, однако его следует проводить выборочно у пациенток с высоким риском ПО. Определение вероятности переломов должно основываться на комбинации величины МПК, возраста и наличия других общеизвестных клинических факторов риска, поскольку значительное число переломов у женщин происходит на фоне остеопении или вообще при нормальных показателях костной плотности (Приложение 2). Наибольшие финансовые затраты органов здравоохранения и самих пациентов с остеопорозом связаны с переломами шейки бедра, хотя остеопоротические переломы других локализаций,

особенно позвоночника, также приводят к значительному росту инвалидизации и смертности в долговременной перспективе.

G. Wells и соавт. провели мета-анализ результатов 57 РКИ, в которых сравнивалось влияние ЗГТ и плацебо у женщин в постменопаузе, и отметили достоверное повышение МПК во всех областях скелета. В исследованиях длительностью около 2 лет средние показатели МПК в поясничном отделе позвоночника увеличились на 6,8%, а в шейке бедра — на 4,1%. В исследовании PEPI (The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) на фоне приема в течение 3 лет КЭЭ в дозе 0,625 мг/сут как в виде монотерапии, так и в сочетании с МПА или микронизированным прогестероном, показано увеличение МПК на 3,5-5,0% в поясничном отделе позвоночника и на 1,7% в области бедра в сравнении со снижением этого показателя на 2% в группе плацебо. В WHI на фоне комбинированной терапии КЭЭ+МПА также отмечен прирост МПК в этих областях скелета — на 4,5% и 3,7%, соответственно. Из-за возможных побочных воздействий стандартных доз гормональных препаратов в последние годы увеличилось количество сравнительных исследований по изучению влияния низких и ультранизких доз и различных форм эстрогенов в качестве профилактики ПО. Эффективность низких доз ЗГТ для профилактики остеопороза продемонстрирована при применении 1 мг/сут перорального эстрадиола, 0,25 мг/сут перорального микронизированного 17β-эстрадиола, 0,3 мг/сут КЭЭ и 0,025 мг/сут трансдермального эстрадиола, которые оказались достаточными для торможения потерь костной плотности и достоверной прибавки МПК (на 1-3%) в поясничном отделе позвоночника и бедре в сравнении с плацебо. Дозо-зависимый эффект эстрогенов и/или дополнительное благоприятное воздействие прогестагена — производного 19-норстероидов показана в исследовании L. Warming и соавт., изучавших влияние более

высокой дозы трансдермального эстрадиола (0,045 мг/сут) в сочетании с различными низкими дозами левоноргестрела, отмечено достоверное повышение МПК на 8% в поясничном отделе позвоночника, в бедре — на 6% и в скелете в целом — на 3% в сравнении с плацебо. Таким образом, показана эффективность применения ультранизких доз половых гормонов в отношении МПК у женщин с выраженным дефицитом эстрогенов, однако до сих пор отсутствуют данные о влиянии низкодозированной терапии на риск переломов.

Основной целью при лечении пациенток с остеопенией/остеопорозом является профилактика переломов. Определение вероятности переломов в течение ближайших 10 лет является важнейшим показателем для решения вопроса о характере терапевтического вмешательства. Многочисленные исследования посвящены роли ЗГТ в профилактике ПО и остеопоротических переломов. Установлена эффективность применения ЗГТ в течение 1-7 лет у женщин в постменопаузе в сравнении с плацебо как в отношении снижения частоты переломов позвонков, так и внепозвоночных переломов, особенно в возрастной группе моложе 60 лет. Согласно результатам наблюдательных испытаний и многих РКИ, независимо от исходной костной плотности назначение эстрогенов способствовало снижению риска любых переломов до 30%. После прекращения приема ЗГТ отмечалось постепенное снижение МПК, однако, ее показатели все же превышали исходные значения, т.е. защитное действие в отношении переломов сохранялось в течение нескольких лет. В WHI на фоне комбинированной терапии (КЭЭ в дозе 0,625 мг/сут + МПА в дозе 2,5 мг/сут) у 16 608 женщин в постменопаузе показано значимое снижение числа женщин с переломами различной локализации (относительный риск (ОР)=0,76, 95% ДИ 0,63-0,92) и позвоночными переломами (ОР=0,66, 95% ДИ 0,44-0,98) на протяжении 5,2 лет наблюдения по сравнению с пла-

цебо. На фоне монотерапии КЭЭ в той же дозе у 10 739 женщин ОР составил для всех переломов 0,70 (95% ДИ 0,50-0,83) и для позвоночных переломов — 0,62 (95% ДИ 0,42-0,93) на протяжении, в среднем, 6,8 лет лечения в сравнении с плацебо.

После опубликования в 2002 г. предварительных результаты WHI (отсутствие у женщин старше 60 лет снижения частоты ССЗ, повышение риска инсульта, венозных тромбоэмболий) некоторые медицинские организации, включая Европейское Агентство по изучению лекарств (European Medicines Evaluation Agency (EMEA), отреагировали изданием рекомендаций, ограничивающих длительность применения ЗГТ (не более 5 лет) и показаний (использование только для купирования менопаузальных симптомов и урогенитальной атрофии), в связи с чем, перестали проводиться работы по анализу экономической эффективности ЗГТ в отношении ПО. Однако благоприятные результаты углубленного ре-анализа данных WHI и исследования уровня кальцификации коронарных артерий (WHI-CACS), проведенного спустя почти 1,5 года после прекращения приема монотерапии эстрогенами (см. Раздел «Оценка баланса пользы/риска ЗГТ, согласно обновленным доказательным данным. Сердечно-сосудистая система»), позволили ведущим экспертам IMS в последних рекомендациях подчеркнуть, что у женщин в постменопаузе в возрасте до 59 лет, ЗГТ может назначаться с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия менопаузальных симптомов, при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений. При этом подчеркивается достоверная высокая эффективность и значимость эстрогенов в профилактике ПО, однако указывается на необходимость снижения доз эстрогенов с учетом возраста женщин. При решении вопроса о назначении ЗГТ проводится обязательная индивидуальная оценка соотношения пользы/ риска этой терапии.

Таким образом, согласно рекомендациям, основанным на результатах большинства РКИ последних лет, ЗГТ

с целью профилактики остеопороза желательно назначать в пери- и ранней постменопаузе и не следует применять в качестве монотерапии ПО, поскольку по данным литературы доказано благоприятное влияние этой терапии на МПК, но не на риск переломов при диагностированном остеопорозе.

Рекомендации IMS по вопросу применения ЗГТ для профилактики и лечения ПО, которых придерживается РАМ:

- ЗГТ оказывает благоприятный эффект на обменные процессы в костной ткани, сохраняет ее качество, возвращает уровень биохимических маркеров костного ремоделирования к пременопаузальным значениям и способствует восстановлению микроархитектоники кости, согласно гистоморфометрическим данным.
- ЗГТ достоверно снижает риск остеопоротических переломов любой локализации, включая переломы шейки бедра.
- Принимая во внимание такие показатели, как эффективность, стоимость и безопасность терапии, для женщин в ранней постменопаузе не существует адекватной альтернативы ЗГТ для успешной профилактики ПО и уменьшения частоты переломов, включая переломы позвоночника и шейки бедра даже у пациенток с исходно низким риском.
- Согласно новейшим доказательным данным, ЗГТ является ведущим методом профилактики ПО у женщин в постменопаузе с повышенным риском переломов, особенно в возрасте моложе 60 лет.
- Некоторые прогестагены потенцируют эффекты эстрогенов на костную ткань.
- Хотя величина снижения костного обмена коррелирует с дозой эстрогена, более низкие по сравнению со стандартными дозы гормонов также положительно влияют на показатели МПК у большинства женщин, однако не проводилось РКИ по влиянию низкодозированной терапии на снижение риска переломов.

• Защитный эффект ЗГТ на МПК после прекращения терапии снижается, хотя в отношении переломов он может сохраняться в течение некоторого времени, пациентки с повышенным риском должны получать дополнительную терапию с доказанным костнопротективным эффектом.

• Назначение стандартных доз ЗГТ после 60 лет с единственной целью профилактики переломов не рекомендуется.

• При продолжении ЗГТ после 60 лет с единственной целью профилактики переломов, необходимо оценивать возможные долгосрочные риски этой терапии по сравнению с другими костнопротективными препаратами.

• У женщин без менопаузальных симптомов с высоким риском переломов ЗГТ может быть начальным этапом долговременной программы, направленной на профилактику ПО и снижение риска переломов, которая может включать последующее использование костнопротективных препаратов различных групп.

**Доказательные данные** [А]

Согласно результатам крупнейших, наблюдательных исследований, относительный риск остеопоротических переломов на фоне ЗГТ составляет 0,6 (снижение риска на 40%), а по данным WHI — 0,6-0,7 (снижение риска на 30% и 40%) на фоне комбинированной ЗГТ и монотерапии эстрогенами, соответственно. Снижение абсолютного риска всех переломов при применении ЗГТ составляет 44-56, а переломов шейки бедра — 5-6 на 10 000 женщин/лет.

***Ключевые практические выводы на основе доказательных данных***

***- ЗГТ высокоэффективна для профилактики ПО и для коррекции остеопении, помогает снизить костный обмен до пременопаузального уровня, а также предотвратить потерю МПК во всех областях скелета независимо от возраста женщин и длительности терапии***

***- Применение ЗГТ увеличивает МПК у 95% женщин в постменопаузе и создает запас прочности кости (повышение костной плотности, в среднем, на 5-10% через 1-3 года после отмены гормонотерапии)***

***- Длительное применение ЗГТ у женщин 50-59 лет снижает риск возникновения остеопоротических переломов, в том числе шейки бедра. ЗГТ — безопасна, экономически выгодна и эффективна для этой цели даже у пациенток с исходно низким риском переломов***

***- С целью лечения остеопороза рекомендуется использование ЗГТ в комбинации с костнопротективными препаратами различных групп.***

Заключение и рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу (2009 г.), касающиеся применения ЗГТ для профилактики и лечения ПО, разработанные на основе доказательных данных, представлены в Приложении 3.

## ОСТЕОАРТРИТЫ

Остеоартриты представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся развитием различных симптомов и признаков, связанных с нарушением целостности хряща, а также неблагоприятными изменениями в подлежащей кости. Главным отличительным признаком остеоартрита является прогрессивная деградация хряща и всей структуры сустава, сопровождающаяся болью, нарушением подвижности, потерей трудоспособности и резким снижением качества жизни. Имеющиеся в настоящее время медикаментозные средства эффективно купируют боль и, в какой то степени, восстанавливают подвижность в суставе, однако они не способны противодействовать усиленному разрушению хрящевой ткани.

Увеличение частоты остеоартрита с множественным поражением суставов у женщин после наступления мено-

паузы указывает на вовлечение женских половых гормонов в поддержание гомеостаза суставных хрящей и межпозвоночных дисков. Эстрогены способны осуществлять множественные геномные, благодаря наличию специфических рецепторов, и негеномные эффекты в хондроцитах человека. В дополнение к прямому воздействию на гомеостаз суставного хряща эстрогены оказывают модулирующее влияние на экспрессию/продукцию различных ростовых факторов, провоспалительных цитокинов, матриксной металлопротеиназы и высокореактивных молекул кислорода. В исследованиях in vivo показано, что подавление обменных процессов в субхондральной кости является частью механизмов положительного влияния эстрогенов, направленного на профилактику деградации хряща.

В большинстве исследований, где использовались визуализационные методики, выявлен благоприятный эффект эстрогенов на радиографические показатели прогрессирования остеоартрита. Так A.E. Wluka и соавт. в своем долговременном исследовании, продолжавшемся в течение 5 лет, продемонстрировали благоприятное влияние ЗГТ на структурную целостность хрящевой и костной ткани крупных суставов. Очень убедительными представляются недавно полученные результаты, касающиеся состояния межпозвоночных дисков, которые на 100% состоят из коллагена и составляют четвертую часть длины позвоночника. Показано, что эстрогены защищают позвоночник, сохраняя размер каждого диска в отдельности и пространство, занятое дисками в целом.

Недавно разработчики WHI представили данные о благоприятном влиянии ЭЗТ и комбинированной ЗГТ на здоровье суставов, сконцентрировав внимание на риске проведения операций по артропластике — показателе, хорошо зарекомендовавшем себя в клинических исследованиях в качестве надежного и чувствительного маркера прогрессирования остеоартрита. В той части исследования, где пациентки получали монотерапию КЭЭ

(n=5 076) или плацебо (n=5 196) в течение, в среднем, 7,1 года, было обнаружено снижение риска артропластики на 17% по сравнению с женщинами на фоне плацебо (отношение риска (ОР) 0,83; 95% ДИ 0,70-1,00, p=0,05). Особенно выраженные преимущества терапии были выявлены в отношении тазобедренного сустава (ОР=0,73; 95% ДИ 0,52-1,03, p=0,07), чем коленных суставов (ОР 0,87; 95% ДИ 0,71-1,07, p=0,19). Интересно, что при анализе данных, полученных на фоне комбинированной терапии (КЭЭ+МПА) не были выявлено ее влияния на состояние изучаемого показателя (ОР=0,99; 95% ДИ 0,82-1,20, p=0,92). По-видимому, при добавлении прогестагенов может нивелироваться эффект эстрогенов, как вследствие их прямых эффектов (например, глюкокортикоидного влияния МПА), так и модулирующего влияния на экспрессию эстрогеновых рецепторов.

Рандомизированные двойные-слепые плацебо-контролируемые исследования с использованием современных визуализационных методик, а также определения маркеров хрящевого метаболизма, позволяющих провести качественную и количественную оценку состояния хрящевой ткани суставов, приближают нас к разработке оптимизированных алгоритмов по использованию хондропротективных эффектов эстрогенов. Это представляется крайне важным, принимая во внимание значительные материальные затраты, которые несет наше здравоохранение при проведении лечебных и реабилитационных мер у пациенток, страдающих этим широко распространенным заболеванием.

**Доказательные данные** [A]

Согласно результатам WHI, монотерапия эстрогенами снижает риск операций по артропластике на 17% (отношение риска (ОР)= 0,83; 95% ДИ 0,70-1,00, p=0,05). Более выраженные преимущества терапии были выявлены в отношении тазобедренного сустава (ОР= 0,73; 95%

ДИ 0,52-1,03, p=0,07), по сравнению с коленными суставами (ОР=0,87; 95% ДИ 0,71-1,07, p=0,19).

***Ключевые практические выводы на основе доказательных данных***

***- С помощью прямых и опосредованных механизмов ЗГТ может оказывать благоприятное воздействие на соединительную ткань, улучшает качество коллагена, состояние суставов и межпозвоночных дисков, эффективно предупреждает потерю субхондральной кости и хряща, связанную с менопаузой***

***- На фоне монотерапии эстрогенами риск операций по артропластике крупных суставов снижается на 17%***

# ДРУГИЕ БЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗГТ

## ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

***Когнитивная функция***

Половые гормоны оказывают мощное воздействие на ЦНС не только благодаря связыванию со специфическими внутриядерными рецепторами, но и вследствие различных мембранных, так называемых, «быстрых» эффектов, а также значительному влиянию на синтез, секрецию, обмен важнейших нейротрансмиттеров (серотонина, катехоламинов, гамма амино-масляной кислоты (ГАМК) и нейропептидов, в том числе, эндогенных опиоидов (особенно ß-эндорфина). Взаимодействие геномных и негеномных механизмов определяет широкий спектр и многообразие воздействия половых гормонов на основные функции головного мозга, включая регуляцию памя-

ти и других когнитивных процессов. Доказано, что в головном мозге синтезируются многочисленные стероиды, обладающие достаточно высокой биологической активностью, так называемые «нейростероиды», к которым, наряду с другими веществами, относится и прогестерон. Прогестерон, образующийся в головном мозге, обладает нейропротективным эффектом и противодействует возрастной потере миелина. Таким образом, не только эстрогены, но и прогестерон и синтетические прогестагены в составе ЗГТ оказывают модулирующее влияние на активность ЦНС и обменные процессы в головном мозге. Полагают, что некоторые синтетические прогестагены могут частично нивелировать благоприятное влияние эстрогенов на ЦНС, однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Многие женщины предъявляют жалобы на ухудшение памяти в периоды жизни, связанные с изменениями уровня половых гормонов, что значительно нарушает социальную адаптацию, работоспособность и отрицательно влияет на ощущение общего благополучия. Существуют объективные данные, полученные с использованием нейровизуализационных методик, свидетельствующие о том, что у здоровых женщин резкое уменьшение уровня эстрогенов приводит к нарушению мембранных функций и снижению активации областей головного мозга, ответственных за память.

Согласно результатам большинства популяционных исследований при назначении ЗГТ в пери- и в ранней постменопаузе может снижаться риск болезни Алцгеймера (БА). В исследовании Cache County Study снижение относительного риска развития БА составило 0.59 ( 95% ДИ 0.36-0.96). Однако результаты некоторых клинических работ входят в противоречие с этими данными. В Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) 4 500 женщин в постменопаузе ≥ 65 лет, получавших методом случайной выборки 0,625 КЭЭ + 2,5 МПА или

плацебо в течение 4 лет, перед началом, а затем ежегодно проходили стандартное исследование интеллектуальных способностей (standard mental state examination). На фоне ЗГТ было неожиданно продемонстрировано некоторое повышение риска деменции по сравнению с группой плацебо, составившее 23 дополнительных случая на 10 000 женщин/лет. Авторы оценили этот риск как низкий, а также подчеркнули что возраст пациенток мог свидетельствовать о прогрессировании у них атеросклероза. Кроме того, длительность ЗГТ могла была недостаточной для профилактики нейродегенеративных изменений. Результаты этого исследования подтверждают точку зрения о целесообразности назначения ЗГТ для профилактики такого рода нарушений не позднее пери- и ранней постменопаузы. Полагают, что субклинические нейропатологические и дегенеративные изменения в головном мозге, также как атеромы в стенке церебральных сосудов могут возникать задолго до клинических проявлений, поэтому эффективность и безопасность гормональной терапии сходны с таковыми в отношении коронарных событий.

**Польза/риск ЗГТ в отношении когнитивной функции**

- Согласно результатам наблюдательных исследований, использование ЗГТ у более молодых женщин в пери- и ранней постменопаузе связано со снижением риска болезни Алцгеймера, тем не менее, нет четкого ответа на вопрос, существует ли «окно терапевтических возможностей» в отношении «защиты» когнитивной функции.
- Имеются ограниченные данные, полученные в ходе краткосрочных клинических исследований, согласно которым ранняя терапия эстрогенами оказывает благоприятный эффект на когнитивные способности у женщин с хирургической менопаузой.
- ЗГТ, назначенная женщинам старшего возраста в поздней постменопаузе, по-видимому, не оказыва-

ет благоприятного влияния на память и когнитивные способности.

• Получены ограниченные клинические данные о том, что ЗГТ повышает риск деменции при назначении женщинам старше 65 лет.

• ЗГТ не рекомендуется назначать с единственной целью профилактики снижения когнитивной функции.

**Доказательные данные**

Не существует достоверных данных о существенном снижении когнитивной функции в период менопаузального перехода, однако многие женщины испытывают когнитивные трудности, особенно связанные с вербальной памятью, вследствие вазомоторных симптомов, нарушения сна и изменения настроения. [B]

В ходе наблюдательных исследований, обычно включающих женщин, начавших терапию эстрогенами в пери- и ранней постменопаузе, выявлено снижение риска болезни Алцгеймера на фоне ЗГТ. [B] Не было отмечено благоприятного влияния на когнитивную функцию у женщин, начавших ЗГТ в поздней постменопаузе (после 65 лет). [A]

***Ключевые практические выводы на основе доказательных данных***

***- Польза терапии эстрогенами в отношении когнитивной функции, по-видимому, зависит от времени ее начала***

***- Не следует рекомендовать ЗГТ с целью первичной профилактики деменции/ снижения познавательной функции после 65 лет, поскольку в данной популяции женщин эта терапия может увеличить риск этих нарушений***

*Депрессия*

Депрессия и психосоциальная дезадаптация, которые нередко развиваются у женщин в переходный период, повышают риск смерти и нежелательных сердечно-сосудистых событий в 3,5 раза, в связи с чем, крайне важно своевременное выявление этих симптомов и назначение адекватной терапии. В нескольких когортных пролонгированных исследованиях с участием женщин без предшествующей депрессии в анамнезе, выявлено увеличение риска депрессии различной степени выраженности в пери- и в ранней постменопаузе по сравнению с пременопаузой. Помимо депрессии, к наиболее часто развивающимся в перименопаузе эмоционально-аффективным нарушениям относятся тревожные расстройства. Отсутствие различий в концентрации эстрогенов у женщин с депрессивными/тревожными проявлениями и без таковых свидетельствует о том, что они в большей мере связаны с флюктуацией уровня эстрогенов у предрасположенных к таким нарушениям пациенток, чем с их абсолютными значениями. Доказано, что к ключевым патогенетическим механизмам этих расстройств относятся функциональный дефицит серотонинергической системы и сложная дизрегуляция норадренергической системы.

Результаты двух небольших РКИ подтвердили антидепрессивное влияние краткосрочной ЭЗТ среди женщин в перименопаузе с депрессией в отличии от женщин более старшего возраста в постменопаузе, у которых этот эффект не был обнаружен. Следует помнить, что прогестагены, особенно в случае циклического режима ЗГТ, могут ухудшать настроение у женщин с предменструальным синдромом или предменструальным дисфорическим расстройством в анамнезе. К настоящему времени отсутствует достаточное количество доказательных данных, свидетельствующих в поддержку применения различных режимов ЗГТ для лечения депрессии переходного периода у женщин.

***Качество жизни***

Согласно определению ВОЗ, качество жизни (Quality of Life (QOL) — это субъективное «восприятие индивидуумом своего положения в окружающем мире в контексте особенностей культуры и системы ценностей, в которых он живет, и с учетом его целей, жизненных стандартов и интересов». Это определение включает шесть сфер жизнедеятельности человека: физическое здоровье, психологическое состояние, степень независимости, социальные взаимоотношения, уровень экологии и духовные интересы. Безусловно, важнейшей составляющей качества жизни является состояние здоровья, особенно у лиц старшего возраста, в связи с чем, было разработано понятие «качество жизни, связанное со здоровьем» (Health-related quality of life (HRQOL).

Достижение хорошего качества жизни является столь же важной задачей медицины климактерия, как профилактика и лечение сопутствующих заболеваний. Бесспорно, ЗГТ является терапией первого выбора и наилучшим способом улучшения качества жизни у женщин с вазомоторными проявлениями и УГР, развивающимися в переходный период. К сожалению, оценка качества жизни не входила в задачи WHI и лишь небольшое число его участниц предъявляло жалобы на приливы, что во многом определило результаты в ходе изучения баланса пользы/риска терапии. В Приложении 4 представлен широко известный опросник WHQ (The Women's Health Questionnaire), позволяющий оценить качество жизни у женщин в постменопаузе.

Улучшение качества жизни при использовании ЗГТ объясняется снижением выраженности менопаузальных симптомов, улучшением настроения и сна, однако к настоящему времени не достигнуто консенсуса по вопросу ее воздействия на этот показатель в отсутствии менопаузальных проявлений. Частично это объясняется разногласиями между специалистами по вопросу достоверной

оценки качества жизни у женщин в этот период. Разработка надежных инструментов для изучения воздействия ЗГТ на показатели качества жизни должна быть включена в цели будущих исследований. Клиническую ценность таких данных трудно переоценить, поскольку они дают возможность проследить изменения не только состояния здоровья, но и субъективного ощущения общего благополучия у женщин в переходный период. ЗГТ не следует назначать только с целью улучшения качества жизни.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ЗГТ не должна назначаться при наличии следующих заболеваний или нарушений:

- рак молочных желез в анамнезе, в настоящее время или при подозрении на него;
- эстроген-зависимые злокачественные опухоли, например, рак эндометрия или при подозрении на эту патологию;
- кровотечения из половых путей неясной этиологии;
- не леченная гиперплазия эндометрия;
- венозная тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия);
- артериальная тромбоэмболическая болезнь в настоящее время или в анамнезе (например, стенокардия, инфаркт миокарда);
- не компенсированная артериальная гипертензия;
- заболевания печени в стадии обострения;
- аллергия к активным веществам или к любому из наполнителей препарата;
- кожная порфирия (абсолютное противопоказание).

# ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЗГТ

Основные методы обследования включают сбор семейного и личного анамнеза; физический осмотр (рост, вес); соотношение ОТ/ОБ и ИМТ при наличии высокого риска ССЗ и ожирения; гинекологический осмотр; обязательные инструментальные и лабораторные методы для исключения противопоказаний. Необходимость использования широкого спектра дополнительных исследований определяется данными анамнеза, клинической картиной, выявленными факторами риска или заболеваниями (Табл. 1). Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 10 февраля 2003 г. № 50 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях в разделе «Менопауза и климактерическое состояние женщины» приводится широкий перечень исследований, которые должны проводиться в случае необходимости: определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола, пролактина, ТТГ, трийодтиронина и тироксина; гликемический профиль; липидный спектр крови; гемостазиограмма; сосудистый кровоток; вегетативные пробы; остеометрия. Согласно рекомендациям Консенсуса российских кардиологов и гинекологов (2008 г.) измерение АД входит в число обязательных методов обследования при каждом визите к врачу (см. Приложение 5. «Определение и классификация уровней АД»)

**Сбор анамнеза**

При опросе пациентки следует выяснить наличие:

- показаний для ЗГТ;
- возможных противопоказаний для ЗГТ;
- факторов риска заболеваний или нарушений, являющихся противопоказанием для назначения ЗГТ.

*Табл. 1*

**Инструментальные и лабораторные исследования**

| Обследование | Комментарий |
|---|---|
| **Обязательные для выявления возможных противопоказаний для ЗГТ** | |
| УЗИ эндометрия (см. Приложение 6) | |
| Маммография | Все женщины с высоким семейным риском рака молочных желез должны подвергнуться генетическому обследованию для определения личного риска |
| ПАП-тест | |
| Липидограмма * | |
| **Дополнительные (по показаниям) для подтверждения наличия показаний для ЗГТ** | |
| Уровень ФСГ, эстрогенов (см. Приложение 7) | Выявление дефицита эстрогенов в неясных случаях, например, после гистерэктомии |
| Уровень ТТГ | Оценка тиреоидного статуса необходима вследствие коморбидности и взаимомаскировки менопаузальных симптомов и нарушений функции щитовидной железы, которые нередко имеют атипичные проявления в этом возрасте. Помимо клинических симптомов, нарушение функции щитовидной железы способствует различным метаболическим расстройствам, например, при тиреотоксикозе происходит усиление процессов резорбции кости, а при гипотиреозе — дислипидемии. |
| Денситометрия | При наличии факторов риска и подозрении на остеопороз (см. Приложение 2) |

| **Дополнительные для выявления факторов риска и/или латентно протекающих заболеваний и нарушений** | |
|---|---|
| Уровень глюкозы натощак в плазме венозной крови<br><br>Уровень глюкозы в венозной плазме до и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы | Скрининг СД проводится всем женщинам >45 лет, а также в любом возрасте в момент первого обращения при наличии следующих факторов риска СД:<br>- повышения уровня АД;<br>- висцерального ожирения;<br>- гипертриглицеридемии;<br>- отягощенной наследственности по СД;<br>- рождения ребенка весом >4 кг.<br>Уровень глюкозы измеряется в венозной плазме; измерение гликемии в цельной капиллярной крови или в сыворотке не используется, так как сопровождается значительной преаналитической ошибкой.<br>Выделяют 4 категории гликемии:<br>Сахарный диабет: гликемия в течение дня ≥ 11,1 ммоль/л при наличии симптомов гипергликемии (сухость во рту, жажда, полиурия, потеря веса); гликемия натощак в венозной плазме ≥ 7,0 ммоль/л (два результата, полученные в различные дни); гликемия в венозной плазме через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы ≥ 11,1 ммоль/л.<br>Нарушенная гликемия натощак: гликемия натощак в венозной плазме ≥ 6,1 ммоль/л, но < 7,0 ммоль/л;<br>Нарушенная толерантность к глюкозе: гликемия в венозной плазме через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы ≥ 7,8 ммоль/л, но < 11,1 ммоль/л<br>Норма: гликемия натощак в венозной плазме < 6,1 ммоль/л. |

| | |
|---|---|
| | При выявлении нарушенной гликемии натощак необходимо провести ОГТТ с 75 г глюкозы для уточнения степени нарушения углеводного обмена |
| Гемостазиограмма | Скрининг на наличие тромбофилических дефектов проводится только при неблагоприятном личном анамнезе или объективно подтвержденном заболевании у родственников первой степени родства, что может свидетельствовать об имеющихся нарушениях системы гемостаза (см. Приложение 8) |
| Уровень онкомаркера СА-125 | При наличии неблагоприятной наследственности по раку яичников — ежегодно |

* Ранее рекомендовали исследование липидограммы при высоком ИМТ и других факторах риска ССЗ (АГ, СД, курение), однако согласно современным взглядам и принципам профилактической медицины его необходимо проводить всем женщинам; уровень общего холестерина нужен для подсчета общего сердечно-сосудистого риска (система SCORE).

В результате проведенного обследования оценивается состояние здоровья женщины, которая может быть: здоровой; здоровой, однако, иметь факторы риска (связанные или не связанные с климактерием); не иметь клинических проявлений, однако страдать латентно-протекающим заболеванием (связанным или не связанным с климактерием); иметь диагностированное заболевание (связанное или не связанное с климактерием).

На основании проведенного обследования и оценки общего состояния здоровья желательно для каждой женщины составить, так называемую, «Программу сохранения здоровья» на дальнейшую перспективу. Профиль рисков должен подвергаться переоценке при каждом последующем визите к врачу.

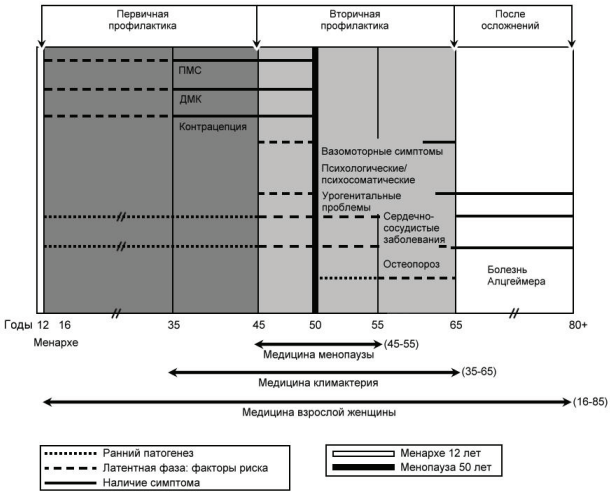
# ПРОГРАММА СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН В ПРЕ- И ПЕРИМЕНОПАУЗЕ/ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА

Факторы, определяющие стиль жизни и включающие курение, диету с высоким потреблением насыщенных жиров, гиподинамию играют важную роль в развитии ССЗ во всех популяциях. Определенное значение имеют также генетические и средовые факторы. В независимости от возраста и состояния здоровья соблюдение важнейших принципов первичной профилактики этих заболеваний должно быть рекомендовано каждой женщине и включено в ее индивидуальную «Программу сохранения здоровья»(Приложение 9. «Рекомендации по изменению образа жизни»).

Менопауза — четко определяемое биологическое событие, является предвестником многих потенциальных проблем со здоровьем, которые могут повлиять не только на качество, но подчас и на продолжительность жизни женщины. Характерными для этого периода специфическими проявлениями являются вазомоторная нестабильность, психологические и психосоматические расстройства, урогенитальные симптомы, а к долговременным последствиям относятся ССЗ, остеопороз и болезнь Алцгеймера. В ходе исследований последних лет продемонстрировано, что вероятность развития в последующем некоторых нарушений, например остеопороза или атеросклероза, может быть «заложена» еще in utero, поэтому использование привычных для гинеколога терминов «первичная» и «вторичная» профилактика может быть весьма условным. Как показано на Рис. 1. большинство, если не все, важные хронические заболевания хронологически начинают развиваться гораздо раньше и

в пременопаузе на фоне гормональной перестройки при дополнительном обследовании могут выявляться латентные заболевания, требующие проведения «вторичной» профилактики. В пременопаузе «первичная» профилактика заключается, главным образом, в соблюдении здорового образа жизни, необходимость же в использовании каких-либо лекарственных средств или диагностических мероприятий в этот период минимальна.

Согласно современным рекомендациям по предупреждению ССЗ у всех женщин в перименопаузе, которые обращаются за медицинской помощью по поводу менопаузальных симптомов, необходимо оценивать степень риска фатальных событий в течение последующих 10 лет на основании специально разработанной системы подсчета SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (см. Приложение 10). Эта система была разработана Европейским обществом кардиологов на основе данных 12 европейских когортных исследований с участием 93 298 женщин, у которых определяли уровень систолического артериального давления и концентрацию общего холестерина, а также учитывали возраст и статус курения. Подсчет этого показателя был произведен отдельно для стран Европы с низким и высоким риском, к которым относится Россия. Более подробная информация о том, как пользоваться системой подсчета величины сердечно-сосудистого риска с помощью SCORE представлена в Приложении 11.




ПМС — предменструальный синдром; ДМК — дисфункциональные маточные кровотечения. К важнейшим осложнениям («конечным точкам») относятся: инфаркт миокарда, инсульт и переломы шейки бедра

Рис. 1. Хронология появления вазомоторных симптомов, факторов риска и важнейших хронических заболеваний в зависимости от фазы климактерия

У многих женщин в перименопаузе рассматривается возможность использования ЗГТ с целью лечения менопаузальных проявлений, нарушений костного обмена и резкого снижения качества жизни. В каждом конкретном случае необходимо обсудить имеющиеся на данный момент показания, результаты обследования и оценить баланс пользы/риска терапии, чтобы пациентка могла самостоятельно прийти к информированному индивидуальному решению о начале, продолжении или прекращении лечения. Гинеколог определяет адекватный режим терапии и выбирает препарат, который лучше подходит для конкретной женщины.

*Ключевой практический вывод*

*- Согласно современным рекомендациям по предупреждению ССЗ, у женщин в переходный период необходимо оценивать степень риска фатальных событий в течение последующих 10 лет на основании специально разработанной системы подсчета SCORE*

# КОНСЕНСУС РОССИЙСКИХ КАРДИОЛОГОВ И ГИНЕКОЛОГОВ: ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, особенно ИБС, являются основной причиной смертности не только мужчин, но и женщин. В Европе за последние 40 лет смертность от ИБС среди мужчин в возрасте до 65 лет снизилась примерно на 50%, особенно в остром периоде инфаркта миокарда, за счет эффективного проведения операций по реваскуляризации, активной антигипертензивной терапии, приема статинов и др. У женщин положительные сдвиги в структуре смертности от ССЗ не отмечены, а у лиц старшего возраста она продолжает повышаться. Женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента констатации уже развившегося ССЗ. В клинической практике не учитываются половые различия симптоматики, динамики развития ССЗ, результатов диагностических процедур и воздействия лечебных средств. Даже при своевременном выявлении факторов риска женщины редко находятся под тщательным динамическим наблюдением, не получают активную адекватную терапию, в результате чего, у них чаще отмечается потеря трудоспособности и инвалидизация по

сравнению с мужчинами. Латентное прогрессирование и позднее клиническое проявление ССЗ у женщин ухудшает прогноз и ставит «во главу угла» их профилактику.

В последние годы во всем мире активно разрабатывается программа по предупреждению ССЗ у женщин. Европейское Общество Кардиологов содействовало созданию программы «Женское сердце», включавшей широкий обмен клиническим и научным опытом по различным аспектам сердечно-сосудистого риска у женщин в менопаузе, материалы которого легли в основу опубликованного в 2007 г. Консенсуса европейских кардиологов и гинекологов. В нашей стране аналогичный документ «Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов», в котором обсуждаются важнейшие вопросы, связанные с риском ССЗ у женщин в переходный период, и приводятся рекомендации по своевременной оценке факторов риска, эффективной профилактике и лечению этих заболеваний, был опубликован в 2008 г.

К сожалению, только в последние несколько лет стал подниматься вопрос о существенной роли, которую может играть гинеколог, нередко являющийся единственным врачом, которого женщина посещает в переходный период, в сохранении ее здоровья на долгую перспективу. Гинекологи могут активно участвовать в первичной профилактике ССЗ, поэтому они должны быть в курсе современных рекомендаций, касающихся контроля АД, дислипидемии и других метаболическими параметров, способствующих увеличению сердечно-сосудистого риска, а в случае необходимости, направлять пациенток на консультацию к кардиологу.

Доказано, что при одинаковом уровне АД сердечно-сосудистый риск у женщин по сравнению с мужчинами выше и хуже прогноз. Реальный пороговый уровень АД, после которого повышается сердечно-сосудистый риск, может быть значительно ниже 140/90 мм рт.ст., когда диагностируется АГ, и во многом зависит от индивидуального риска, рассчитанного для каждой пациентки. Даже в пре-

делах таких категорий, как нормальное АД (120–129/80–84 мм рт.ст.) и высокое нормальное АД (130–138/85-89 мм рт.ст), совокупная частота ССО может повышаться, особенно у женщин с предшествующей гипотонией. Согласно Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (2008 г.) в случае выявления при повторных измерениях высокого нормального АД следует определить возможное наличие других факторов риска и поражения органов-мишеней, особенно почек (микроальбуминурии или повышения соотношения альбумин/креатинин в моче) и оценить степень сердечно-сосудистого риска: при низком/умеренном риске — осуществлять строгое наблюдение за уровнем АД, а при высоком риске — направить пациентку на консультацию к терапевту/кардиологу для подбора лекарственной терапии. Алгоритм ведения женщин в пери- и постменопаузе в зависимости от риска ССЗ по данным SCORE и выявленных нарушений липидного профиля и уровня АД представлен в Приложении 12.

***Ключевые практические выводы Консенсуса***

***- В независимости от возраста у женщин в постменопаузе частота ССЗ выше по сравнению с величиной этого показателя в пременопаузе***

***- Эстрогенный дефицит наряду с закономерными процессами старения, способствующими увеличению риска ССЗ, оказывает дополнительное, негативное воздействие***

***- В пери- и в ранней постменопаузе женщины обычно наблюдаются у гинекологов, имеющих уникальную возможность существенно повлиять на состояние их здоровья в целом***

***- При наличии высокого риска ССЗ или уже имеющихся заболеваний необходимо совместное ведение пациенток с кардиологами с целью более углубленного обследования и возможного назначения специфической терапии (например, антигипертензивных или липид-снижающих средств)***

# ПРОБЛЕМЫ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

## КОНТРАЦЕПЦИЯ/РЕГУЛЯЦИЯ ЦИКЛА

Контрацепция является значительной медицинской и социальной проблемой для женщин 45 — 48 лет, имеющих регулярный менструальный цикл или сочетание регулярного цикла с задержками менструаций. Вероятность наступления беременности в этот период увеличивается при наличии спонтанных овуляций, повышении сексуальной активности, например, при появлении нового полового партнера, и составляет: в 40–44 года — 10%, в 45–49 лет — 2,3 %, в 50–52 года — 0%.

У здоровых некурящих женщин можно использовать микродозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК), такие как Джес, Логест, Линдинет, Мерсилон или Регулон. Джес содержит прогестаген четвертого поколения (дроспиренон) и отличается от других препаратов новым режимом приема: 24 активные таблетки + 4 таблетки плацебо. Как и другие КОК, он обеспечивает высокую контрацептивную надежность, контроль менструального цикла, защиту костной ткани и при этом, сочетает преимущества низкой дозы эстрогена и инновационного прогестагена дроспиренона. Благодаря антиминералокортикоидному эффекту дроспиренон препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшает связанные с этим побочные эффекты (масталгия, увеличение массы тела), а его антиандрогенное влияние способствует купированию проявлений относительной гиперандрогении (жирная пористая кожа, акне, себорея и др.). Комбинация антиминералокортикоидного и антиандрогенного эффектов определяет его благоприятные метаболические свойства и положительное влияние на факторы риска ССЗ. Это представляется особенно важным, поскольку в последние годы растет число данных, свидетельствующих о том,

что уже после 35 лет у женщин могут отмечаться первые нарушения, формирующие отдельные патогенетические звенья важнейших болезней старения, а после 45 лет на фоне гормональной перестройки — сердечно-сосудистые факторы риска или латентные формы ССЗ, особенно при наличии неблагоприятной наследственности (см. Рис. 1). Поэтому согласно рекомендациям, представленным в Практическом руководстве Международного общества по менопаузе «Программа здоровья для женщин старше 35 лет» (2007 г.), «...желательно, чтобы выбранный метод контрацепции предупреждал развитие остеопороза, ССЗ, снижал инсулинорезистентность...» в этой популяции женщин. Новый режим приема (24+4) продлевает благоприятные эффекты дроспиренона на 3 дополнительных дня, существенно улучшает переносимость препарата и повышает комплаентность.

Надежным контрацептивным средством является внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), при применении которой практически отсутствует системное воздействие прогестагена, что связано со значительными преимуществами в отношении сердечно-сосудистой системы, системы гемостаза, молочной железы, гепато-биллиарного комплекса, желудочно-кишечного тракта и др.

Примерно в 2/3 случаев причиной визитов к врачу женщин в перименопаузе служат аномальные маточные кровотечения. Гормональный дисбаланс, возникающий на фоне возрастного снижения функции яичников, проявляющийся длительным воздействием эстрогенов на фоне прогестерондефицитного состояния, является ведущей причиной нарушений взаимодействия эпителиального и стромального компонентов эндометрия и возникновения, так называемых, «дисфункциональных маточных кровотечений», гиперплазии эндометрия, роста миоматозных узлов и др. В связи с этим, надежное пролонгированное антипролиферативное воздействие ЛНГ на эндометрий и возможность

применения внутриматочной системы при миоме матки небольших размеров, аденомиозе, рецидивирующем гиперпластическом процессе эндометрия или их сочетании имеет большое значение. Этот эффект связан с высокой прогестагенной активностью ЛНГ, несмотря на то, что он выделяется в матку в крайне низкой дозе — всего 20 μг в сутки. ЛНГ-ВМС может использоваться для контрацепции в позднем репродуктивном возрасте и в пременопаузе, а затем, при появлении менопаузальных симптомов добавляются натуральные эстрогены в той или иной форме (перорально или трансдермально). Таким образом, в переходный период, когда у женщины еще сохраняется способность к зачатию, но уже появляются вазомоторные жалобы, контрацепция оказывается «встроенной» в режим ЗГТ.

## ВРЕМЯ НАЧАЛА ЗГТ

При выборе времени для начала ЗГТ следует соблюдать следующие общие принципы:

- ЗГТ назначается при возникновении первых менопаузальных симптомов, как правило, в перименопаузе; большинство метаболических изменений, например, развитие висцерального ожирения или усиление процессов резорбции кости, начинаются именно в этот период.
- Раннее начало терапии в зависимости от сроков менопаузы имеет ключевое значение для ее долговременных влияний, в этом случае она может снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.
- У молодых женщин с преждевременной/ ранней менопаузой ЗГТ назначается незамедлительно и должна быть рекомендована до возраста естественной менопаузы (50 лет и старше).
- Женщинам старше 60 лет со своевременным наступлением менопаузы, не получавшим до этого ЗГТ, системная терапия, как правило, не назначается.

В случае раннего начала лечения у более молодых женщин используются все преимущества «окна терапевтических возможностей» ЗГТ, включая защитное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

***Ключевой практический вывод***

***- Раннее начало ЗГТ при появлении первых менопаузальных симптомов имеет большое значение, поскольку позволяет не только эффективно их купировать, но и «защищает» женщину от последствий неблагоприятного влияния эстрогенного дефицита на многие органы и системы в долговременной перспективе***

# КОМПОНЕНТЫ ЗГТ/ДОЗЫ

До недавнего времени полагали, что биологические изменения, связанные с наступлением менопаузы, универсальны и касаются в одинаковой мере всех женщин, в связи с чем, должны применяться общие принципы лечения менопаузальных расстройств с использованием стандартных доз и режимов терапии. С появлением результатов доказательных исследований последних лет была признана неоднородность биологической реакции женщин на менопаузу и на ЗГТ в зависимости от возраста, исходного состояния здоровья и продолжительности воздействия эстрогенного дефицита.

## ЭСТРОГЕНЫ

Эстрогены делятся на два типа: синтетические и натуральные. В связи с потенциальными неблагоприятными метаболическими свойствами синтетические эстрогены (этинилэстрадиол) не используются в препаратах для ЗГТ.

К эндогенным эстрогенам относятся эстрадиол, эстрон и эстриол. Экзогенные (назначаемые в составе препаратов) эстрогены производятся путем химического синтеза из натуральных биологических продуктов, экстракции из растений (сои или батата) или вытяжки из тканей животных. Пероральные препараты содержат микронизированный 17ß-эстрадиол, эстрадиола валерат или конъюгированные эквинные эстрогены (КЭЭ). КЭЭ, производимые в США, включают около 50-60% эстрона сульфата и смесь эквинных эстрогенов, в основном, эквин сульфата, а также значительное число других эстрогенных метаболитов. В Европе не производят препаратов, содержащих эстрон. Пластыри, гели, назальные спреи и вагинальные кольца содержат 17ß-эстрадиол, препараты для локального использования — эстрадиол или эстриол.

В последние годы активно обсуждается возможность различного воздействия на сердечно-сосудистую систему КЭЭ и эстрогенов, напоминающих эндогенный эстрадиол и включенных в препараты для ЗГТ, использующиеся в Европе. Перед назначением ЗГТ должна рассматриваться возможность приема максимально низких, но эффективных доз эстрогенов в соответствии с целями терапии (Табл. 2). Полагают, что КЭЭ, которые в HERS и WHI применялись в стандартной дозе 0.625 мг в день, в меньших дозировках могли не оказать такого влияния на повышение риска тромбозов, фактически, единственного, значимого неблагоприятного эффекта. В Исследовании здоровья медсестер (Nurses' Health Study (NHS) не было выявлено дозозависимого эффекта КЭЭ на риск ИБС, однако относительный риск инсульта менялся в зависимости от дозы и составил 0.54 (95% ДИ, 0.28-1.06), 1.35 (95% ДИ, 1.08-1.68) и 1.63 (95% ДИ, 1.18-2.26) на фоне КЭЭ в дозе 0,3, 0,625 и 1,25 мг/сут, соответственно.

*Табл. 2*

**Типы и дозы различных эстрогенов в составе препаратов для ЗГТ**

| Типы эстрогенов | Дозы* | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Высокая | Стандартная | Низкая | Ультранизкая |
| Конъюгированные эквинные эстрогены | 1,25 | 0,625 | 0,3 | - |
| Микронизированный 17β-эстрадиол | 4,0 | 2,0 | 1,0 | 0,5 |
| Эстрадиола валерат | - | 2,0 | 1,0 | - |
| Трансдермальный 17β-эстрадиол | 100 | 50 | 25 | 14** |

* Все дозы указаны в мг, за исключением трансдермальной формы (мкг)

**17β-эстрадиол в дозе 14 мкг представлен в США для профилактики остеопороза

## ПРОГЕСТАГЕНЫ

Основным, связанным с менопаузой показанием для использования прогестагенов является защита эндометрия от пролиферативного влияния эндогенных или экзогенных эстрогенов. Относительно высокие уровни эндогенных эстрогенов спорадически отмечаются у женщин в пре- и перименопаузе, когда активность желтого тела недостаточна или почти полностью прекратилась. Повышенные уровни эндогенных эстрогенов могут определяться у женщин в постменопаузе, страдающих ожирением за счет их образования из андрогенных предшественников в жировой ткани. При этих состояниях, а также при длительном приеме эстрогенов без противодействующего влияния прогестагенов повышается риск гиперплазии и/или рака эндометрия. Поэтому всем жен-

щинам с интактной маткой показаны комбинированные режимы ЗГТ, включающие адекватный прогестаген в циклическом (в течение 10-14 дней каждый месяц) или непрерывном режиме в зависимости от фазы климактерия.

Существует множество прогестагенов, используемых в составе препаратов для ЗГТ, которые значительно отличаются по своему гормональному воздействию. Помимо сродства к прогестероновым рецепторам, различные прогестагены в зависимости от химической структуры и происхождения могут проявлять эффекты агонистов или антагонистов андрогенных, глюкокортикоидных или минералокортикоидных рецепторов. В настоящее время большинство доступных прогестагенов структурно связаны с 19-нортестостероном или с 17 α-гидроксипрогестероном. За исключением диеногеста, который не содержит этиниловой группы и характеризуется антиандрогенными свойствами, производные норэтистерона обладают определенным андрогенным влиянием и при этом, являются мощными антиэстрогенами. Однако существуют вещества, которые наоборот проявляют некоторую эстрогенную активность, а именно норэтистерон и связанные с ним прогормоны (норэтинодрел, линестренол и этинодиол), так же как тиболон — производное норэтинодрела. Этот эффект вызван не связыванием препарата с эстрогенными рецепторами, а определяется ферментативным преобразованием прогормонов в гормонально активные метаболиты.

В ряде случаев могут наблюдаться нежелательные побочные эффекты, обусловленные воздействием прогестагенного компонента. В связи с этим, необходимо назначать минимальные дозы прогестагенов, но при этом надежно защищающие эндометрий (Табл. 3 ). В клинической практике необходимо учитывать следующие положения:

• У женщин с интактной маткой при назначении эстрогенов должны использоваться прогестагены с це-

лью защиты эндометрия. Они не назначаются женщинам после гистерэктомии, за исключением тех пациенток, у которых в анамнезе имелся наружный эндометриоз.

• Прогестагены не показаны при использовании низкодозированных локальных эстрогенов для лечения влагалищной атрофии.

• Прогестагены, назначенные в циклическом или непрерывном режиме в качестве компонента ЗГТ, надежно предотвращают развитие гиперплазии и рака эндометрия.

• Комбинированные режимы, включающие низкие/ультранизкие дозы эстрогенов и прогестагенов оказывают менее выраженное стимулирующее влияние на эндометрий и в меньшей мере способствуют появлению маточных кровотечений.

***Табл. 3***

**Типы и дозы различных прогестагенов в составе препаратов для ЗГТ**

| Типы прогестагенов | Дозы (мг) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Высокая | Стандартная | Низкая | Ультранизкая |
| Медроксипрогестерона ацетат | 10 | 5,0 | 2,5 | 1,5 |
| Микронизированный прогестерон (перорально) | - | 200 | 100 | 50 |
| Левоноргестрел | - | 0,15 | - | - |
| Норэтистерона ацетат | - | 1,0 | - | 0,1 |
| Диеногест | | 2,0 | - | - |
| Дидрогестерон | - | 10,0 | 5,0 | - |
| Дроспиренон | 3,0 | 2,0 | 1,0 | 0,5 |

Через 8-12 недель от начала лечения следует оценить его эффективность и переносимость, а также, при необходимости, пересмотреть дозы. Приблизительно в 10 % случаев могут потребоваться более высокие дозы, однако там, где это возможно они должны быть снижены.

По сравнению с женщинами старших возрастных групп пациентки с преждевременной менопаузой, как правило, нуждаются в более высоких дозах гормонов для купирования менопаузальных симптомов и профилактики кровотечений «прорыва».

***Ключевые практические выводы***

***- В большинстве исследований низкодозированная ЗГТ продемонстрировала сходную со стандартными дозами эффективность в отношении вазомоторных и вульвовагинальных симптомов, а также сохранения МПК***

***- Низкодозированная ЗГТ лучше переносится, в связи с чем, характеризуется лучшим профилем пользы/риска по сравнению со стандартными дозами гормонов***

# ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЗГТ

## ВЫБОР РЕЖИМА ТЕРАПИИ

При выборе режима ЗГТ необходимо учитывать следующие принципы:

- Монотерапия прогестагенами в циклическом режиме назначается в пременопаузе в том случае, если нарушения менструального цикла являются основным симптомом.
- Комбинированный режим ЗГТ назначается при необходимости не только регуляции цикла, но и лечения вазомоторных симптомов.
- В период менопаузального перехода нарушается цикличность образования эндогенных эстрогенов. В препаратах для циклического режима ЗГТ, как правило, доминируют прогестагены, что обеспечивает регулярную менструальноподобную реакцию.

• У женщин со своевременной естественной менопаузой циклический режим, как правило, назначается не более 3 лет.

• В постменопаузе используется непрерывный комбинированный режим ЗГТ, на фоне которого менструальноподобное кровотечение отсутствует.

• Непрерывный комбинированный режим терапии назначается у женщин с продолжительностью постменопаузы не менее 1-2 лет.

• При переходе с циклического на непрерывный режим терапии (см. Приложение 13) должно быть соблюдено несколько условий:

- пациентка, скорее всего, находится в постменопаузе (возраст ≥50 лет);

- при использовании циклического режима терапии отмечаются регулярные менструальноподобные кровотечения, в случае нерегулярных кровотечений проводится дополнительное обследование и выясняется их причина;

*или*

- пациентка перестает «отвечать» менструальноподобным кровотечением на циклический режим ЗГТ.

***Ключевой практический вывод***

***- Подбор режима гормональной терапии осуществляется с учетом характера симптомов и фазы климактерия***

## ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ

Длительное назначение ЗГТ увеличивает ее потенциальные риски. К сожалению, влияние ЗГТ на риск рака молочных желез, ИБС, инсульта, общую частоту ССЗ и остеопоротических переломов у женщин с умеренными или тяжелыми менопаузальными проявлениями, начавших ее в перименопаузе, не было изучено должным обра-

зом в крупномасштабных РКИ. Данные WHI и HERS не должны экстраполироваться на женщин в постменопаузе моложе 50 лет с менопаузальными симптомами, поскольку в них, в основном, приняли участие «бессимптомные» женщины старшего возраста (средний возраст 63 и 67 лет, соответственно), у большинства из них продолжительность постменопаузы составляла 10 и более лет, а исследование HERS проводилось исключительно среди женщин с диагностированной ИБС. Тем более, эти данные не должны рассматриваться при обсуждении рисков у женщин с преждевременной менопаузой (≤ 40 лет), начинающих ЗГТ в более молодом возрасте.

Как правило, у 20-25% женщин ЗГТ назначается более чем на 5 лет. Длительное (> 5 лет) использование минимально низких эффективных доз препаратов для ЗГТ с лечебной целью, при условии, что женщина хорошо информирована о потенциальных рисках терапии и находится под тщательным наблюдением, приемлемо в следующих случаях:

- У женщин, полагающих, что преимущества ЗГТ, связанные с купированием менопаузальных проявлений и повышением качества жизни, перевешивают ее риски, особенно после неудачной попытки прекратить терапию.
- При выявлении высокого риска остеопоротических переломов, а также наличии умеренных или тяжелых менопаузальных проявлений.
- Для профилактики дальнейшей потери костной массы у женщин с низкими ее показателями, когда альтернативные методы терапии по какой либо причине не приемлемы или вызывают побочные эффекты.
- При наличии урогенитальных расстройств.

Необходимость продолжения терапии можно определить только в момент временного прекращения ЗГТ, как правило, после 2-4 лет терапии. Если менопаузальные симптомы не возобновляются, ЗГТ можно отменить.

Приблизительно в 50% случаев после прекращения гормонального лечения менопаузальные симптомы возникают вновь независимо от возраста женщины и продолжительности ЗГТ. В том случае, если преимущества терапии продолжают перевешивать возможные риски, ее можно продолжить под тщательным наблюдением. При адекватных показаниях для назначения ЗГТ ее дозы, режимы и путь введения должны ежегодно пересматриваться. Решение о продолжении терапии должно быть строго индивидуальным, основываться на тяжести менопаузальных проявлений после обсуждения соотношения пользы/риска терапии на данный момент, при условии, что женщина в ходе беседы с врачом приходит к самостоятельному решению, что продолжение терапии является оправданным.

***Ключевые практические выводы***

***- Продолжительность ЗГТ зависит от показаний, по которым она назначается***

***- Для профилактики или лечения ПО эффективна только длительная терапия; в последующем она может быть заменена на бисфосфонаты или другие костнопротективные средства***

***- Длительная гормональная терапия, обычно локальная, требуется для купирования симптомов мочеполовой атрофии***

## ВЫБОР ПРОГЕСТАГЕНА

Тщательный выбор прогестагена — ключевой фактор сохранения и, возможно, усиления благоприятных эффектов эстрогенов на метаболические процессы и сердечно-сосудистую систему. При применении прогестагенов, обладающих андрогенными свойствами, может ухудшаться обмен липидов, толерантность к глюкозе и развиваться ИР за счет уменьшения числа инсулиновых

рецепторов в жировой и мышечной ткани, повышения уровня свободных жирных кислот (СЖК) и др., а также отмечаться тенденция к формированию абдоминального типа ожирения, поэтому их не следует назначать пациенткам с подобными нарушениями и/или другими факторами риска ССЗ. В отличии от МПА, применявшегося в HERS и WHI и характеризующегося остаточным андрогенным и глюкокортикоидным эффектом, прогестерон и его производные могут обладать значительными преимуществами, поскольку не нивелируют благоприятное влияние эстрогенов на метаболические процессы и функцию эндотелия. Например, в ходе 3-летнего исследования Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) в отличии от МПА микронизированный прогестерон не влиял на повышение уровня ЛПВП под воздействием эстрогенов. Дроспиренон является производным 17α-спиронолактона и единственным прогестагеном с антиминералокортикоидной активностью, подобно эндогенному прогестерону у него отсутствуют нежелательные андрогенные и глюкокортикоидные свойства.

***Ключевой практический вывод***

***- Прогестерон и его производные, а также некоторые новые прогестагены, максимально близкие по своим фармакологическим характеристикам к прогестерону, обладают преимуществами по сравнению с производными 19-норстероидов в отношении влияния на метаболические процессы и эндотелиальную функцию***

## ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЗГТ

Трансдермальные формы гормонов назначаются реже, чем пероральные формы, поэтому к настоящему времени получено недостаточное количество доказательных данных о долгосрочном соотношении пользы/риска ЗГТ

при применении этого пути введения препаратов. Различия эффектов парентеральных и пероральных средств связаны с так называемым «первичным пассажем» последних через печень и отличием уровня биологически активных эстрогенов в крови.

Известно, что при своевременном назначении ЗГТ может способствовать снижению частоты ИБС благодаря множественным механизмам, играющим важную роль в развитии атеросклероза. Все формы эстрогенов, обладающие системным воздействием, уменьшают риск ИБС вне зависимости от пути введения за счет снижения уровня общего холестерина и подавления окисления ХС-ЛПНП, улучшения метаболизма глюкозы и эндотелиальной функции, а также снижения уровня гомоцистеина в плазме. Однако изменение содержания отдельных липопротеинов в ту или иную сторону зависит от пути введения препаратов. При применении пероральных форм эстрогенов снижение уровня ХС-ЛПНП и повышение содержания ХС-ЛПВП более выражены по сравнению с эффектами трансдермальных препаратов. Прогестагены с остаточными андрогенными эффектами противодействуют повышению ХС-ЛПВП, однако при использовании трансдермальных форм, микронизированного прогестерона или прогестагенов, не обладающих андрогенными свойствами (дидрогестерона, дроспиренона), это влияние минимально.

В результате липолиза богатых ТГ, высоко атерогенных частиц холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) образуются остаточные, мелкие частицы ЛПОНП (ремнанты) и мелкие плотные частицы ХС-ЛПНП, которые легко подвергаются окислительному повреждению, что ведет к образованию так называемых «пенистых» клеток и последующему формированию атером. Пероральные эстрогены способствуют уменьшению размеров частиц ЛПОНП и, хотя повышают число мелких плотных частиц ХС-ЛПНП, усиливают их быстрое выведение

из кровотока и противодействуют накоплению в сосудистой стенке, в то время как трансдермальные эстрогены не влияют на размер этих частиц и их клиренс. Однако пероральные эстрогены несколько повышают уровень ТГ, являющихся важнейшим фактором риска ССЗ у женщин, в то время как трансдермальные формы его снижают. При добавлении прогестагенов с остаточными андрогенными свойствами уровень ТГ несколько снижается, этот эффект характерен также для тиболона благодаря андрогенной активности одного из его метаболитов. Андрогены, как известно, уменьшают образование в печени ТГ и ХС-ЛПОНП, однако одновременно снижают уровень ХС-ЛПВП. Большинство прогестагенов не влияют на повышение ТГ под воздействием пероральных эстрогенов. Благодаря уникальным фармакологическим свойствам дроспиренона на его фоне отмечена тенденция к снижению ТГ. Согласно результатам HERS, пероральные эстрогены оказывают благоприятное влияние у женщин с повышенным содержанием Лп (а).

В зависимости от пути введения эстрогены поразному влияют на обмен глюкозы и инсулина. В отличии от трансдермальных эстрогенов, оказывающих минимальный эффект на углеводный обмен, пероральные эстрогены усиливают секрецию инсулина поджелудочной железой, повышают чувствительность к инсулину и усиливают его выделение. Поэтому в отсутствии гипертриглицеридемии применение пероральных форм эстрогенов у пациенток в постменопаузе с нарушением углеводного обмена предпочтительнее. Прогестагены с андрогенным потенциалом противодействуют благоприятным эффектам пероральных эстрогенов на углеводный обмен в отличии прогестагенов, лишенных этих свойств.

Пероральные эстрогены противодействуют повышению содержания фибриногена и ИАП-1, характерному для постменопаузы, однако они могут увеличивать образование протромботических и провоспалительных факторов в печени, а именно фактора VII, фрагментов протромбина 1

и 2, фибринопептида А и С-реактивного белка. Полагают, что пероральный режим ЗГТ за счет повышения уровня С-реактивного белка в крови может способствовать процессам воспаления в сосудистой стенке. Это явилось одним из возможных объяснений выявленного в ходе WHI, так называемого, эффекта «раннего вреда», в основном, у женщин с наличием исходного атеросклеротического поражения сосудов. Однако остальные маркеры воспаления снижаются под влиянием пероральных эстрогенов, поэтому, по мнению ряда авторов, повышение уровня С-реактивного белка, в большей мере, отражает их первичный пассаж через печень, чем провоспалительный эффект.

Неблагоприятные эффекты на процессы коагуляции менее выражены при применении трансдермальных форм эстрогенов, что было подтверждено в ходе выполненного недавно во Франции исследования случай-контроль, выявившего их меньший тромбогенный потенциал по сравнению с пероральными эстрогенами. Однако до настоящего времени получено недостаточное количество сравнительных данных, касающихся долгосрочного соотношения пользы/риска при использовании этого пути введения гормонов, в том числе влияния на частоту важнейших конечных точек.

Таким образом, ЗГТ в зависимости от пути введения гормонов может способствовать повышению уровня ХС-ЛПВП, но и одновременному росту ТГ и, наоборот, снижению содержания ТГ наряду с уменьшением концентрации ХС-ЛПВП. Пациентки с нарушением липидного профиля, уровней глюкозы или инсулина могут извлечь выгоду при приеме пероральных препаратов, в то время как женщины с нарушениями показателей гемостаза — при применении трансдермальных форм. В каждом конкретном случае выбор режима и пути введения гормональных средств должен определяться индивидуальным исходным липидным профилем и теми нарушениями или рисками, которые были выявлены у конкретной пациентки, что позволит максимально улучшить метаболические

эффекты, а также минимизировать потенциальное влияние на факторы коагуляции. Вообще, у молодых здоровых женщин в постменопаузе, выбор между трансдермальными и пероральными эстрогенами может определяться только личными предпочтениями женщины.

***Ключевые практические выводы***

***- При парентеральном применении эстрогены и прогестерон минуют первичный пассаж через печень, в связи с чем, обладают меньшим потенцирующим влиянием на белки печени и нейтральным метаболическим профилем, что имеет определенные преимущества в отношении риска ССЗ и тромбоэмболии***

***- Риск венозной тромбоэмболии значительно снижается при использовании трансдермальных эстрогенов по сравнению с пероральными формами. Однако до конца неясно, связано ли это с влиянием эстрогенов на факторы свертывающей системы, синтезирующиеся в печени, так как данные получены в ходе наблюдательных исследований, а не РКИ***

***- Применение трансдермальной формы 17ß-эстрадиола предпочтительно у женщин с гипертриглицеридемией, заболеваниями печени, поджелудочной железы, мигренями и повышением систолического АД выше 170 мм рт.ст. по сравнению с пероральными формами эстрогенов***

***- Применение комбинации трансдермальной формы эстрогенов и прогестагена, непосредственно поступающего в матку из внутриматочной системы, улучшает приверженность пациенток этой терапии и минимизирует риски. Однако необходимы долговременные исследования с хорошим дизайном для подтверждения этой гипотезы***

***- Для женщин, предъявляющих жалобы только на симптомы мочеполовой атрофии, рекомендуются низкие дозы «слабых» эстрогенов (эстриола) в виде локальных форм (свечи, крем)***

# МОНИТОРИНГ/ПРИЕМЛЕМОСТЬ РИСКОВ НА ФОНЕ ЗГТ

Предварительное обследование перед началом лечения позволяет выявить показания и противопоказания для ЗГТ и определить баланс пользы/риска терапии. Подобное обследование должно проводиться ежегодно с той же целью на фоне терапии и включать:

- маммографию; у некоторых женщин может отмечаться увеличенная маммографическая плотность, особенно при использовании более высоких доз и непрерывного комбинированного режима ЗГТ. Чтобы избежать диагностических трудностей возможно прекращение ЗГТ в течение 2-4 недель перед проведением маммографии, хотя оправданность этого метода оспаривается некоторыми исследователями. Повышение маммографической плотности менее выражено при приеме низких доз эстрогенов и внутриматочном/вагинальном введении прогестагенов.
- трансвагинальное УЗИ; пациентки на фоне непрерывного комбинированного режима ЗГТ часто имеют незначительные кровотечения в течение первых 3-6 месяцев лечения. Если кровотечения сохраняются далее или являются обильными и длительными, требуется дополнительное обследование (пайпель-диагностика или биопсия эндометрия). Патологическое кровотечение из половых путей у женщин на фоне циклического режима ЗГТ также требует обследования. В случае отсутствия закономерного менструальноподобного кровотечения на фоне циклического режима ЗГТ и нормальных характеристиках эндометрия по данным УЗИ дополнительного обследования проводить не нужно, а следует рассмотреть возможность перехода на непрерывный режим терапии.
- ПАП-тест
- Необходимость измерения МПК зависит от клинических характеристик пациенток, возраста ( ≥ 65 лет) и указаний на высокий риск переломов.

При ведении менопаузальных женщин должна быть использована любая возможность для определения степени их сердечно-сосудистого риска. Гинекологи обладают уникальной возможностью повысить степень понимания здоровыми женщинами рисков, связанных с общими факторами образа жизни и гормональными изменениями в организме, имеющими большое значение для будущего здоровья сердечно-сосудистой системы.

После проведения обязательного ежегодного обследования, оценки состояния здоровья, приемлемости и эффективности терапии индивидуальный профиль рисков имеет решающее значение, о чем необходимо информировать женщину. Приемлемость возможных рисков ЗГТ во многом определяется целями терапии (для купирования имеющихся симптомов или профилактики переломов в будущем), а также степенью снижения качества жизни. При продолжении ЗГТ необходимо рассмотреть вопрос о возможном сокращении дозы.

***Ключевые практические выводы***

***- Приемлемость терапии, как правило, выше при назначении краткосрочной терапии для купирования менопаузальных симптомов у более молодых женщин***

***- Рассмотрение показаний/противопоказаний, пользы/риска и доз/режима терапии, а также оценка ее эффективности и приемлемости, проводятся ежегодно***

# НОВЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ/РЕЖИМЫ ТЕРАПИИ

Благодаря уникальным свойствам новых прогестагенов положительные эффекты ЗГТ могут быть более весомыми, чем просто купирование менопаузальных проявлений, и способствовать сохранению высокого качества жизни и здоровья женщин. Некоторые современные препараты превосходят ожидаемые стандартные эффекты низкодозированной гормональной терапии и обеспечивают дополнительные терапевтические преимущества.

Дроспиренон является производным 17α-спиронолактона и по своим фармакологическим характеристикам максимально близок к эндогенному прогестерону. Хотя некоторые из синтетических прогестагенов также обладают антиандрогенными свойствами, ни один из них не имеет антиминералокортикоидного влияния (превышающего таковое спиронолактона в 8 раз) при применении в клинически приемлемых дозировках. В настоящее время у женщин в постменопаузе широко используется комбинация 1 мг 17β-эстрадиола с 2 мг дроспиренона, на фоне которой продемонстрировано статистически значимое снижение веса, связанное с уменьшением задержки натрия и жидкости в организме, а также уровня АД у пациенток с артериальной гипертензией I и II стадии, в том числе при наличии СД 2 типа. Важно, что дроспиренон не оказывает влияния на уровень АД у женщин с нормальными показателями. В последние годы установлено, что благодаря конкурированию с альдостероном и глюкокортикоидами на уровне минералокортикоидных рецепторов (МР) в жировой ткани, ЗГТ, включающая прогестаген с антиминералокортикоидными свойствами, может предоставлять дополнительные возможности для предупреждения развития абдоминального ожирения. Блокада МР обеспечивает также крайне важный для пациенток с метаболическими расстройствами и

высоким риском ССЗ органо-протективный эффект (нарушение функции почек, фиброз миокарда, периваскулярный фиброз и др.) Согласно последним данным на фоне комбинации 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона значимо снижается скорость пульсовой волны, являющаяся важнейшим показателем жесткости крупных артерий, по сравнению с исходными данными. Эволюция взглядов на роль повышения АД и поражения органов мишеней в формировании сердечно-сосудистого риска нашла свое отражение в изменениях, которые внесены в критерии стратификации риска пациентов с АГ в рекомендациях ВНОК за 2008 г. по диагностике и лечению этого нарушения.

***Ключевой практический вывод***

***- При необходимости купирования менопаузальных расстройств у женщин в постменопаузе особенно показана комбинация низкой дозы эстрадиола с уникальным прогестагеном дроспиреноном, принимая во внимание его благоприятное воздействие на метаболические процессы и важнейшие факторы риска ССЗ***

## АНДРОГЕНЫ

Заместительная терапия андрогенами рекомендуется женщинам с клиническими признаками и симптомами дефицита андрогенов, а именно, снижением либидо, энергии, качества жизни и ухудшением общего самочувствия после исключения других возможных причин для развития этих нарушений. Эта терапия особенно показана женщинам после двухсторонней овариэктомии, поскольку у них «теряется» 25% андрогенов, образующихся в яичниках.

Рецепторы к андрогенам выявлены в большинстве клеток сердечно-сосудистой системы, но их влияние во многом зависит от концентрации этих стероидов. Эф-

фекты добавления андрогенов женщинам с сердечно-сосудистым риском не ясны, но есть указания, что они могут отличаться в зависимости от молекулы, дозы и пути введения.

В последнее время у женщин с этими проявлениями применяются кремы с андрогенами, а также предложен пластырь с тестостероном в дозе 300 μг, лицензированный для женщин с хирургической менопаузой. В ряде стран Европы начали применять гель с дигидротестостероном у женщин, предъявляющих жалобы на снижение либидо. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности этих средств. Нет также убедительных данных в поддержку пользы и безопасности дегидроэпиандростерона, за исключением пациенток с недостаточностью коры надпочечников. В нашей стране пока не зарегистрированы препараты для терапии андрогенного дефицита у женщин.

***Ключевые практические выводы***

***- У женщин в постменопаузе, особенно после двухсторонней овариэктомии, предъявляющих жалобы на сексуальные расстройства и/или резкое снижение энергии, для появления которых нет других причин, следует рассматривать возможность заместительной терапии андрогенами***

***- Нет данных о долгосрочной безопасности терапии андрогенами у женщин***

# ТИБОЛОН

Тиболон — синтетический стероид, 3α- и 3β-гидроксиметаболиты которого связываются с рецепторами эстрогенов, а 4-Δ-изомер — преимущественно с андрогенными и гестагенными рецепторами. Тиболон обладает тканеселективным действием в различных органах и тканях.

Согласно Международной Анатомо-Терапевтическо-Химической классификации лекарственных препаратов, рекомендованной ВОЗ, в январе 2008 года тиболон переведен из группы G03DC (Производные эстрена (Прогестагены) в группу G03CX (Другие эстрогены). Показанием для назначения тиболона служат симптомы эстрогенной недостаточности и профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе.

Недавно опубликованы результаты рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования LIFT (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone), в котором участвовали 4538 женщин в постменопаузе с доказанным остеопорозом (Т-критерий -2,5 или менее -2 и 1 перелом в анамнезе) в возрасте 60 — 85 лет (средний возраст — 68,3 лет), которые были рандомизированы для получения либо тиболона в дозе 1,25 мг (доза 1,25 мг не зарегистрирована в РФ), либо плацебо. Длительность лечения составила, в среднем, 34 месяца.

Основной целью исследования явилось изучение влияния тиболона на снижение риска переломов позвоночника, а также безопасности приема препарата в данной группе женщин (оценка риска непозвоночных переломов, рака молочной железы, тромбозов и ССЗ). Наряду со снижением риска переломов позвоночника (ОР = 0,55, ДИ 95 % 0,41 — 0,74, P<0,001) и не позвоночных переломов (ОР=0,74; 95% ДИ, 0,58 — 0,93, P = 0,01) в группе женщин, получавших тиболон, отмечалось увеличение риска инсультов (ОР= 2,19; 95% ДИ, 1,14 — 4,23, P = 0,02). Сле-

дует подчеркнуть старший возраст участниц этого исследования, значительно превышающий таковой у женщин, которым обычно назначается гормональная терапия менопаузальных расстройств, а повышение риска инсульта, как известно, коррелирует с возрастом пациентов.

В рандомизированном сравнительном исследовании STEP (Study of Tibolone's Effects in osteoPenia) у женщин на фоне тиболона установлено более значимое увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника через 1 год (2,2% vs. 1,2%) и через 2 года терапии (3,8% vs. 2,1%), в бедренной кости — после двух лет приема, а также улучшение качества жизни и сексуальной функции по сравнению с пациентками, принимавшими ралоксифен.

Многоцентровое, многонациональное, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование LIBERATE (Livial Intervention following Breast cancer; Efficacy, Recurrence, And Tolerability Endpoints) было инициировано с целью изучения частоты рецидивов рака молочной железы у женщин после оперативного лечения этого заболевания в течение предшествующих 5 лет, получавших 2,5 мг тиболона в сравнении с плацебо. Исследование было остановлено Экспертным Советом по мониторингу данных безопасности, ранее намеченного срока, в связи с увеличением частоты рецидивов заболевания в сравнении с плацебо (ОР=1,40; 95% ДИ 1,14 — 1,70). Таким образом, тиболон не следует рекомендовать для купирования климактерических нарушений женщинам после оперативного лечения рака молочной железы. В отношении других параметров безопасности, таких как смертность, ССЗ, онкологические заболевания органов репродуктивной системы, тиболон не оказывал значимого статистически достоверного воздействия.

В последние годы проведено несколько рандомизированных исследований, в которых сравнивалось влияние тиболона и комбинированных режимов ЗГТ, таких как КЭЭ 1,25 мг + МПА 2,5 мг и Е2 1 мг + норэтисте-

рона ацетат (НЭТА) 0,5 мг (THEBES, TOTAL) на состояние эндометрия и молочных желез. На фоне приема тиболона частота кровянистых выделений из половых путей и нагрубания молочных желез была ниже. В исследовании LISA было показано, что тиболон оказывал более благоприятное влияние на сексуальную функцию по сравнению с трансдермальной эстроген-прогестагенной ЗГТ (Е2 50 мкг /НЭТА 140 мкг), благодаря непрямому андрогенному эффекту, снижению уровня ГСПС и увеличению концентрации свободного тестостерона.

# АЛЬТЕРНАТИВА ЗГТ

При непереносимости эстрогенов или наличии противопоказаний могут быть рассмотрены многочисленные альтернативные методы терапии. В большинстве случаев эффективность и безопасность дополнительных альтернативных лекарственных средств не была продемонстрирована в доказательных исследованиях, поэтому необходимо дальнейшее изучение этих вопросов.

## НЕЙРОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Нейроактивные препараты, например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина эффективны в отношении умеренно выраженных вазомоторных симптомов и могут недолго использоваться в случаях, когда ЗГТ противопоказана, например, у пациенток после курса лечения по поводу рака молочных желез. Их долгосрочная безопасность нуждается в дальнейшей оценке. Недавно появились данные, что антиконвульсант габапентин уменьшает выраженность приливов жара (до 60%). Альфа-адренергические агонисты, например, клонидин, также показали умеренную

эффективность в купировании приливов жара. В целом, при использовании нейроактивных средств нужно помнить об их потенциальных побочных эффектах (тошнота, чрезмерная седация, сонливость), необходимости подбора дозы (титрования) и постепенного ее снижения при отмене терапии, за исключением современных СИОЗС, которые, как правило применяются по 1 таблетке в день.

## ФИТОЭСТРОГЕНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

К альтернативным методам лечения относятся растительные препараты: фитоэстрогены и фитогормоны. Фитоэстрогены — вещества растительного происхождения, функционально близкие к 17β-эстрадиолу, связывающиеся со специфическими рецепторами и вызывающие эстрогенные эффекты, но в 100-1000 раз слабее. К ним относятся изофлавоны (наиболее изученные, лигнаны и куместаны). Фитоэстрогены могут оказывать благоприятное воздействие на некоторые сердечно-сосудистые факторы риска, замедлить скорость потери кости, но при их применении не было продемонстрировано снижения частоты важнейших конечных точек в ходе доказательных исследований, в том числе сокращения риска переломов.

Фитогормоны — средства, полученные из лекарственных растений (цимицифуга рацемоза, рапонтицин, мальброзия), не обладающие эстрогенным действием, но оказывающие положительное влияние на менопаузальные симптомы. В настоящее время особый интерес вызывают препараты, являющиеся экстрактами из корневища цимицифуги кистевидной (клопогон кистевидный, Cimicifuga racemosa, Black cohosh), обладающие положительными клиническими эффектами в отношении вазомоторных и психо-эмоциональных симптомов, костного метаболизма и не оказывающие негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему, эндометрий и молочные железы. Эффекты растительных препаратов слабее таковых ЗГТ. Показаниями для назначения фитогормонов

являются: абсолютные противопоказания к гормонотерапии; менопаузальные симптомы легкой степени; остеопения (в составе комплексной терапии); «возвратная терапия» при лечении аГн-РГ; предстоящее оперативное лечение; период обследования перед назначением ЗГТ; невозможность консультирования врачом-гинекологом; онкологические заболевания половых органов в анамнезе; высокий риск рака молочных желез. Учитывая отдельные сообщения о гепатотоксическом эффекте препаратов содержащих цимицифугу у пациенток с заболеваниями печени такие препараты следует использовать с осторожностью. Рекомендуется использовать стандартизованные и уже изученные препараты, например, экстракт цимицифуги кистевидной BNO1055, который входит в состав препарата Климадинон.

***Ключевые практические выводы***

***- Женщины,не желающие по каким либо причинам принимать ЗГТ, или эта терапия им противопоказана, могут выбрать негормональные препараты для лечения менопаузальных проявлений. Степень снижения этих симптомов, как правило, менее выражена, чем при приеме ЗГТ. Данные о долговременной безопасности и эффективности этой терапии не достаточны.***

## ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕГОРМОНАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

В постменопаузе максимальные усилия должны быть направлены на снижение веса (не менее 7-10% в год) с помощью изменения образа жизни, усиления физической активности и сбалансированного питания. Для лечения ожирения применяются фармакологические средства (орлистат, сибутрамин) и бариатрические (оперативные) методы терапии.

У женщин в отличии от мужчин ХС-ЛПНП имеют меньшее значение в качестве фактора риска ССЗ, поэтому эффективность применения статинов для первичной профилактики не столь однозначна, особенно при низком и умеренном риске этих заболеваний. Принимая во внимание особенности нарушения липидного обмена у женщин, целесообразно проводить лечение, направленное на снижение уровня ЛПОНП, богатых ТГ, что достигается путем снижения их синтеза в печени или усиления выведения. К таким препаратам относятся фибраты и омега-3-полинасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК) в больших дозах (850-1000 мг эйкозопентаеоновой и докозогексаеновой кислот в день). В препарате Омакор омега-3-ПНЖК содержатся в свободном виде, поэтому быстро встраиваются в мембрану клеток, в том числе кардиомиоцитов, восстанавливая их функциональные свойства (сократимость и проводимость). Проведенные клинические исследования (GISSI-P, GISSI-HF) показали, что Омакор эффективно снижает смертность у пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, и при наличии сердечной недостаточности. Фибраты регулируют активность многих генов, участвующих в метаболизме глюкозы и СЖК, синтезе ТГ и разрушении липопротеинов, а также в процессах сосудистого воспаления, поэтому более эффективны у пациентов с нарушением углеводного обмена. Так, по данным исследований FIELD и DAIS фенофибрат Трайкор в отличии от статинов уменьшает риск развития не только макрососудистых (ИБС, ИМ), но и микрососудистых осложнений, характерных для пациентов с СД 2, во многом, благодаря сочетанному противовоспалительному и антитромботическому эффектам (снижение уровня важнейших маркеров воспаления, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), молекул адгезии и др).

Целевые показатели липидного обмена у женщин, к достижению которых следует стремиться в ходе лечения, являются следующими: ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль/л; ХС-ЛПВП > 1,3 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л; ХС-не-

ЛПВП — < 3,4 ммоль/л; ОХС/ХС-ЛПВП или ТГ/ХС-ЛПВП ≤ 4:1.

Необходим также тщательный контроль гипергликемии (уровень глюкозы натощак: < 6,1 ммоль/л). При безуспешности попыток нормализации параметров углеводного обмена с помощью изменения образа жизни, особенно при выявлении НТГ, требуется наблюдение у эндокринолога и назначение метформина.

Крайне важным является регулярное измерение уровня АД (оно не должно превышать 130/80 мм рт.ст., оптимальным у пациентов с МС считается уровень < 120/80 мм рт.ст). При наличии ИР особенно показаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), поскольку эти препараты не только обладают гипотензивным действием, но и препятствуют развитию и прогрессированию СД 2 типа. В клинических и экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что блокада МР нормализует эндотелиальную функцию благодаря множественным механизмам: увеличению образования оксида азота и улучшению эндотелий-зависимой вазодилятации; ингибированию преобразования сосудистого ангиотензина I в ангиотензин II; снижению накопления коллагена; ингибированию оксидаза-зависимого образования свободно-радикальных соединений; пролонгированию тромботического ответа на повреждение сосудистой стенки; подавлению образования некоторых провоспалительных маркеров и др. Показано, что назначение комбинации эстрогенов, обладающих свойствами иАПФ, и БРА у женщин в постменопаузе с АГ более эффективно по сравнению с монотерапией последних, поскольку эти средства обладают синергическим благоприятным эффектом не только в отношении уровня АД, но и атеросклероза.

В постменопаузе происходит некоторое снижение фибринолитической активности и, наоборот, усиление коагуляционного потенциала: повышается содержание фи-

бриногена, антитромбина и ИАП-1, а также усиливается активность фактора VII, что предрасполагает к развитию ССЗ, в том числе инсультов, характеризующихся у женщин высокой степенью инвалидизации. В этой связи, представляются важными результаты крупномасштабного РКИ — Исследования Здоровья Женщин (Women's Health Study), в котором 39 876 женщин в возрасте ≥ 45 лет получали аспирин в малых дозах (100 мг через день) в течение более 10 лет. Поскольку дизайн разрабатывался с учетом длительности исследования, для обеспечения оптимального соотношения безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта и эффективности терапии в нем применялась оригинальная кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты (АСПИРИН КАРДИО®), обладающая значительными преимуществами по сравнению с другими, так называемыми «улучшенными» формами, включая буферные, комбинированные с антацидом и растворимые препараты. В ходе этого исследования получены доказательные данные о профилактическом влиянии препарата в отношении инсультов: снижение общего числа инсультов составило 17% (ОР=0.83; 95% ДИ 0.69-0.99; P=0.04), а риск ишемического инсульта уменьшился на 24% (ОР=0.76; 95 % ДИ 0.63-0.93; P=0.009) по сравнению с группой плацебо.

## ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Препараты, лицензированные для вторичной профилактики и лечения остеопороза, предупреждения переломов у женщин с установленным остеопорозом включают бисфосфонаты, СЭРМ (ралоксифен), терипаратид, стронция ранелат, кальцитонин и анаболические стероиды. Ниже кратко рассматриваются данные об использовании этих препаратов для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза с уровнем доказательности представленных результатов.

У женщин в постменопаузе азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризедронат) повышают МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, а также снижают риск переломов позвонков и периферических переломов, а алендронат — и переломов предплечья [А]. Из всей группы костнопротективных препаратов на фоне ряда азотсодержащих бисфосфонатов (алендронат, ризедронат, золедроновая кислота) продемонстрировано снижение риска переломов шейки бедра, относящихся к наиболее тяжелым остеопоротическим переломам. Однако, профилактический эффект большинства азотсодержащих бисфосфонатов выявлен только у женщин старше 65 лет с диагностированным остеопорозом и снижением Т-критерия в области позвоночника и бедра < — 2,5. Таким образом, бисфосфонаты могут использоваться для лечения остеопороза, особенно у женщин старших возрастных групп с переломами вследствие остеопороза в анамнезе. У женщин в ранней постменопаузе с риском развития остеопороза алендронат и ризедронат увеличивают или поддерживают МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра [А]. Нет доказательных данных о сокращениии риска переломов шейки бедра среди молодых женщин в ранней постменопаузе при лечении этими препаратами. Золедроновая кислота, назначенная после перелома проксимального отдела бедра, снижает частоту всех новых клинических переломов и риск летальных исходов, независимо от их причины [А]. Комбинированный прием алендроната с ЗГТ или ралоксифеном у женщин в постменопаузе в большей степени, чем монотерапия, увеличивает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, однако нет данных о снижении риска переломов. Стронция ранелат увеличивает МПК позвонков и проксимальных отделов бедренной кости и уменьшает риск переломов тел позвонков, шейки бедра и других периферических переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом [А]. Следует подчеркнуть, что эффективность стронция ранелата по

снижению риска переломов шейки бедра доказана, как в группе женщин без предшествующих переломов, так и среди пациенток с переломами в анамнезе [A]. Наличие предшествующих переломов, наследственная предрасположенность к остеопорозу, исходный индекс массы тела, фоновые показатели МПК, курение не влияют на эффективность при лечении стронция ранелатом [B]. Препарат позитивно влияет на структуру костной ткани [B]. СЭРМ лицензированы для профилактики и лечения остеопороза позвоночника у женщин в постменопаузе, однако не было доказано уменьшение риска переломов шейки бедра при их использовании. Кроме того, у женщин в ранней постменопаузе СЭРМ могут ухудшить вазомоторные проявления. Существуют предварительные данные, что они могут уменьшать риск рака молочных желез. У женщин с постменопаузальным остеопорозом в качестве препаратов первой линии лечения рекомендуется использовать азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золедроновую кислоту, ризедронат) и стронция ранелат.

Комбинированный прием солей кальция в сочетании с витамином Д уменьшает скорость потери костной ткани в различных участках скелета [B]. Наиболее эффективно применение этих средств у лиц с исходным дефицитом витамина Д [C]. У женщин старше 65 лет прием препаратов кальция в комбинации с витамином Д снижает частоту переломов любой локализации, включая перелом шейки бедра [A]. Комбинированная терапия кальцием и витамином Д должна быть не только обязательной составляющей профилактики, но и использоваться при лечении установленного остеопороза в сочетании с вышеуказанными антирезорбтивными препаратами или ЗГТ.

Ряд костнопротективных препаратов, не указан в Приложении, поскольку подробное освещение их эффективности для профилактики и лечения остеопороза не входило в число задач при подготовке данного документа.

# ОЦЕНКА БАЛАНСА ПОЛЬЗЫ/РИСКА ЗГТ, СОГЛАСНО ОБНОВЛЕННЫМ ДОКАЗАТЕЛЬНЫМ ДАННЫМ

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности женщин старшего возраста.

***Ишемическая болезнь сердца***

Примерно четверть от всех случаев смерти женщин в Европейских странах наступает в результате ИБС и ее последствий. Хотя до сих пор эта проблема считалась приоритетной для мужчин, в последнее время значительно возрос интерес исследователей к особенностям ИБС у женщин. Менопауза относится к числу факторов риска этого заболевания, поскольку снижение функции яичников обладает потенциальным, негативным эффектом на состояние сердечно-сосудистой системы, артериальное давление и ряд важнейших метаболических параметров.

В настоящее время атеросклероз рассматривают, как мультифакторное заболевание, характеризующееся развитием воспалительной реакции в ответ на нарушения, развивающиеся в эндотелии артериальных сосудов. Данные, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии менопаузы на эти процессы, получены, в основном, в экспериментальных исследованиях и в клинических работах с участием женщин после двухсторонней овариэктомии, что позволяет отделить собственно возрастные изменения от таковых, возникших вследствие дефицита эстрогенов. У молодых женщин с хирургической менопаузой риск ИБС в 2-3 раза выше по сравнению с их ровесницами с сохраненными яичниками, однако, в случае своевременного назначения ЗГТ этого по-

вышения не отмечается. Результаты мета-анализа, проведенного недавно F. Atsma и соавт., показали, что относительный риск (ОР) ССЗ у женщин с естественной ранней менопаузой составляет в целом 1,27 (95% ДИ 1,14-1,43), инфаркта миокарда (ИМ) — 2,03 (95% ДИ 1,51-2,73), а у женщин после овариэктомии, произведенной до 50 лет, этот показатель возрастает до 4,55 (95% ДИ 2,56-8,01).

Согласно данным наблюдательных исследований, проводившихся в последние 30 лет, снижение риска ИБС при применении эстрогенов составляет от 35% до 50% по сравнению с женщинами, не получавшими этой терапии. Исследование здоровья медсестер (NHS), которое проводилось с 1976 по 2000 г.г. и включало 121 700 здоровых женщин в возрасте 30-55 лет, является крупнейшим проспективным исследованием влияния ЗГТ на частоту ИБС. Среди 70 533 здоровых женщин в постменопаузе, принимающих ЗГТ в настоящее время, ОР главных коронарных событий (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда), откорректированный в отношении других факторов риска, составил 0.61 (95% ДИ, 0.52-0.71) по сравнению с женщинами, никогда не получавшими эту терапию. Относительный риск рецидива коронарных событий, связанного с приемом ЗГТ, среди 2 489 участниц NHS с ИМ в анамнезе и документально подтвержденным атеросклерозом повышался до 1.25 (95% ДИ, 0.78-2.00) в течение первого года терапии, но затем отмечено статистически значимое его снижение: среди женщин, применявших терапию менее 1 года, от 1 до 1.9 лет и $\geq$ 2 лет, он составил 1.25, 0.55, и 0.38, соответственно (P для тенденции = 0.002). Результаты NHS, представленные F. Grodstein и соавт., совпадают с таковыми Group Health Cooperative Study, объективно подтвержденными данными медицинских карт. В этом исследовании, продолжавшемся 3.5 лет, частота рецидивов коронарных событий среди женщин с ИМ в анамнезе на фоне ЗГТ удваивалась в течение первых 60 дней терапии (ОР=2.16; 95% ДИ,

0.94-4.95), однако после года лечения отмечалась тенденция к снижению риска (ОР=0.76; 95% ДИ, 0.42-1.36).

Поскольку результаты большинства наблюдательных исследований свидетельствовали о наличии защитного эффекта ЗГТ в отношении ССЗ, ее стали широко использовать в клинической практике с профилактической и даже лечебной целью. Затем были проведены несколько крупномасштабных РКИ для подтверждения этих благоприятных данных у женщин в постменопаузе. Однако результаты HERS (1998 г.), в котором оценивалась возможность проведения вторичной профилактики ССЗ с помощью ЗГТ, и, особенно, WHI, разработанного с целью изучения первичной профилактики, опубликованные в 2002 г., позволили авторам сделать поспешный вывод, что эта терапия не оказывает защитного воздействия на сердечно-сосудистую систему у женщин в постменопаузе.

**Возможные объяснения расхождения результатов наблюдательных исследований и РКИ**

Последующий углубленный анализ результатов WHI обнаружил ряд методологических и «биологических» причин, которые могли обусловить расхождение данных, полученных в ходе наблюдательных исследований и вышеприведенных РКИ. В последних использовались стандартные дозы гормонов, независимо от возраста женщин и длительности постменопаузы. Обращал внимание пожилой возраст большинства участниц на момент включения в исследование, так в WHI 67% женщин были старше 60 лет и лишь 33% — в возрасте 50-59 лет, у многих из них отмечались соматические заболевания, несмотря на то, что они были отнесены к категории «здоровых» лиц. Кроме того, 26% участниц ранее принимали ЗГТ в течение 5—10 лет и более, что увеличивало общую продолжительность терапии. В отличии от WHI возраст участниц наблюдательного исследования NHS колебался от 30 до 55 лет и приблизительно 80% из них начали терапию в течение первых 2 лет постменопаузы.

Меньше внимания было уделено расхождению величины такого важного показателя, как ИМТ, среди участниц наблюдательных исследований и РКИ, хотя доказано, что при наличии избыточного веса и, тем более ожирения, риски ЗГТ могут увеличиваться. Средняя величина ИМТ среди участниц NHS без ССЗ в анамнезе составила 26.1 кг/м$^2$, в то время, как среди участниц 1-й и 2-й ветвей WHI — 30.1 и 28.5 кг/м$^2$, соответственно. В WHI 34 % женщин, использовавших комбинированный режим ЗГТ, и 45 % в группе женщин на фоне монотерапии эстрогенами, исходно имели избыточный вес и/или ожирение. В 12-летнем наблюдательном исследовании American Cancer Society's Cancer Prevention Study II проведено наблюдение за примерно 300 000 женщинами в постменопаузе без ИБС в анамнезе, при этом наиболее сильная обратная корреляционная зависимость была получена между эстрогенной терапией и смертностью вследствие коронарных событий у худых женщин: для ИМТ < 22, 22-25, от 25 до 30 и ≥ 30 кг/м$^2$ ОР составил 0.49, 0.72, 0.77 и 1.45, соответственно (P для взаимодействий = 0.02), что понятно, поскольку ожирение является одним из ключевых факторов риска метаболического синдрома и ССЗ. Эти данные еще раз подтверждают тот факт, что предварительные результаты WHI нельзя было экстраполировать на относительно молодых женщин с нормальным весом, которым ЗГТ обычно назначается в пери- и ранней постменопаузе.

Таким образом, значительные отличия клинических характеристик пациенток могли повлиять на расхождение результатов, полученных в ходе наблюдательных исследований и большинства РКИ, включая WHI. На Рис. 2 представлена важность времени начала ЗГТ во взаимосвязи со стадией развития атеросклероза. В постменопаузе у женщин старших возрастных групп, как правило, отмечаются более выраженные субклинические проявления атеросклероза, в связи с чем, с большей степенью вероятности могут проявиться провоспалительные или протромботические

эффекты гормональных препаратов, особенно при пероральном их применении, по сравнению с молодыми здоровыми женщинами, начинающими терапию в пременопаузе. Данные, полученные в экспериментальных работах на приматах, подтверждают это предположение: назначение КЭЭ в виде монотерапии или в комбинации с МПА через 2 года (соответствует 6 годам у человека) после произведенной овариэктомии и установленном атеросклерозе было неэффективным, а непосредственно после операции приводило к снижению распространенности атеросклеротических бляшек на 50%. К сожалению, большинство исследований по изучению прогрессирования атеросклероза с помощью различных визуализационных методик проводилось среди женщин с уже имеющимися поражениями атериальных сосудов, поэтому ЗГТ не была эффективной. Однако по данным Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT), где в качестве критерия включения пациенток не было жесткого требования о необходимости достаточно выраженного атеросклеротического поражения сонных артерий, применение микронизированного 17β-эстрадиола замедляло прогрессирование заболевания.

ях: взаимосвязь полученных результатов со стадией развития атеросклероза

Углубленный ре-анализ данных WHI свидетельству-

ет о том, что возраст женщин и/или продолжительность постменопаузы имеет ключевое значение при изучении возможной корреляции между ЗГТ и риском ИБС. Риск развития ИБС (включая нефатальный и фатальный ИМ) у пациенток, получавших монотерапию КЭЭ, повышался с возрастом и ОР в возрастных группах 50-59 лет, 60-69 лет и 70-79 лет составил 0.56 (95% ДИ, 0.30-1.03), 0.92 (95% ДИ, 0.69-1.23) и 1.04 (95% ДИ, 0.75-1.44), соответственно. Это подтверждает данные наблюдательных исследований о кардиопротективном эффекте эстрогенов при своевременном назначении. Сходная корреляция выявлена при применении комбинированной ЗГТ (КЭЭ+МПА) в зависимости от продолжительности постменопаузы: < 10 лет, 10-19 лет и ≥ 20 лет, относительный риск ИБС составил 0.89, 1.22 и 1.71, соответственно.

Аргументом в пользу замедления прогрессирования атеросклероза под влиянием эстрогенов послужило обнаружение существенного защитного эффекта в отношении накопления кальция в стенке коронарных артерий (косвенный признак атерогенеза) у женщин в постменопаузе, рандомизированно получавших в ходе WHI монотерапию КЭЭ и начавших терапию в возрасте 50-59 лет (WHI-CACS). Фактически, эстрогены пока являются единственной терапией, продемонстрировавшей снижение отложения кальция в стенке коронарной артерии в ходе РКИ.

Итак, ни в одном из наиболее крупных РКИ внимание исследователей не было сфокусировано на женщинах в перименопаузе, когда в клинической практике наиболее часто назначается ЗГТ с целью купирования менопаузальных симптомов. Ясно, что суммарные данные о неблагоприятных исходах со стороны сердечно-сосудистой системы среди женщин 50-79 лет, нельзя было экстраполировать на популяцию женщин моложе 60 лет. Важно еще раз подчеркнуть, что результаты, полученные в WHI у женщин 50-59 лет, в целом, согласуются с данными на-

блюдательных исследований, где женщины были сопоставимы по возрасту. R.A. Lobo при проведении анализа сочетанных данных двух крупных клинических исследований, включавших в целом 4 065 здоровых женщин в постменопаузе (средний возраст 53 года), не обнаружил так называемого эффекта «раннего вреда» ЗГТ, отмеченного в ходе HERS и WHI, который может объясняться наличием факторов риска или субклинически протекающих заболеваний.

Результаты вышеприведенных исследований позволяют сделать следующие заключения о безопасности ЗГТ в отношении ИБС:

- Развитие атеросклероза у женщин в постменопаузе и, следовательно, повышение риска ИБС коррелирует с продолжительностью дефицита эстрогенов. Эстрогены могут иметь благоприятный эффект на функцию коронарных артерий, если терапия начата в пери- или ранней постменопаузе. Тем не менее, в настоящее время, первичная профилактика ИБС не является показанием для ЗГТ.
- Доказательные данные, полученные в ходе РКИ и крупнейших, наблюдательных исследований, свидетельствуют о важности возраста женщины, в котором начата гормональная терапия, и длительности менопаузы. Кардиозащитные эффекты этой терапии ограничены сроком до 10 лет от момента менопаузы.
- Начало гормональной терапии может быть связано с увеличением числа коронарных событий в течение первого года ее использования (так называемый «ранний вред»), более характерного для женщин старшего возраста, у которых риск развития этих заболеваний выше.
- Углубленный ре-анализ данных WHI четко свидетельствует о возможном благоприятном влиянии гормональной терапии у женщин моложе 59 лет, для которых не характерен эффект «раннего вреда». Эти данные требуют подтверждения в ходе проспективных исследований.
- Пока не установлено, существуют ли отличия при

добавлении различных прогестагенов к эстрогенам по сравнению с монотерапией эстрогенами, хотя, возможно, применение «чистых» эстрогенов оказывает более благоприятное воздействие.

• Суммируя результаты РКИ, большинство авторов делают вывод о том, что наиболее важными факторами, предопределяющими безопасность ЗГТ, являются возраст женщин на момент начала терапии и длительность постменопаузы.

**Доказательные данные** [A]

ЭЗТ у здоровых женщин в возрасте 50–59 лет не повышает риск ИБС и может даже снизить риск коронарных событий в абсолютных цифрах на 10 случаев на 10 000 женщин/лет. Применение комбинированной ЗГТ у женщин с продолжительностью менопаузы < 10 лет снижает риск коронарных событий на 4 случая на 10 000 женщин/лет.

***Ключевые практические выводы на основе доказательных данных***

***- Все женщины должны быть обследованы на наличие факторов риска ИБС, включающих неблагоприятный семейный анамнез, дислипидемию, артериальную гипертензию и курение; дополнительное отрицательное воздействие оказывают ожирение, сахарный диабет, гиподинамия и стресс***

***- Результаты клинических исследований продемонстрировали положительные эффекты эстрогенов на факторы риска ССЗ и функцию коронарных сосудов, не пораженных атеросклерозом. При наличии атеросклероза в доклинической стадии, приступов стенокардии или инфаркта миокарда в анамнезе назначение ЗГТ может способствовать увеличению риска нарушений на первом году терапии, особенно у женщин в поздней постменопаузе***

***- У женщин моложе 60 лет в ранней постменопау-***

***зе, не имеющих ССЗ, назначение ЗГТ не оказывает неблагоприятного эффекта и, наоборот, может снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (согласно концепции «окна терапевтических возможностей»)***

***- Гормональная терапия не должна впервые назначаться женщинам старше 60 лет, однако уже назначенная терапия может быть продолжена после оценки баланса пользы/риска терапии, если для этого имеются показания***

***Менопауза и инсульт/влияние ЗГТ***

Данные, касающиеся риска инсультов на фоне ЗГТ, противоречивы. К настоящему времени накоплено достаточное количество результатов, полученных в ходе наблюдательных исследований, интерпретация которых затруднена, вследствие разного дизайна работ, отсутствия четкой дифференциации ишемического и геморрагического инсультов и точных сроков применения ЗГТ (ранее или в настоящее время). Вероятно, парентеральный путь введения гормонов, при использовании которого они в меньшей степени влияют на процессы коагуляции, и компоненты в составе ЗГТ, не меняющие, а лучше снижающие уровень АД, предпочтительны у женщин с повышенным риском инсультов.

Недавно проведенный окончательный анализ данных NHS не выявил значительного повышения инсультов, несмотря на достаточно высокие дозы эстрогенов, применявшихся у большинства женщин. В этом исследовании абсолютный дополнительный риск инсульта составил 2.2 случая на 10 000 женщин/лет у женщин в возрасте 50-54 лет, принимающих ЗГТ, в то время как в старшей возрастной группе (> 65 лет) этот показатель достигал уже 10.2, что, по-видимому, связано с повышением его базального уровня с возрастом. У женщин в возрасте < 50 лет базальный риск инсульта составляет 0.9 случаев на 10 000 жен-

щин/лет, 50-54 лет — 1.5 случая, 55–59 лет — 2.2, 60-64 лет — 2.8, а у лиц > 64 лет — 7.2. Также была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между дозой гормона и риском инсульта, который не повышался на фоне низкой дозы КЭЭ (0,3 мг) (ОР = 0,93). Авторы сделали вывод, что у женщин моложе 55 лет и/или принимающих ЗГТ менее 5 лет не отмечается статистически значимого повышения риска ишемического инсульта. Представляется важным еще раз подчеркнуть, что пациентки, включенные в данное исследование, в большей мере соответствовали по возрасту популяции женщин, которым в клинической практике назначается ЗГТ.

Что касается РКИ, то в ходе HERS не выявлено значимого повышения частоты инсультов. Однако в WHI на фоне комбинированного режима ЗГТ отмечено незначительное повышение риска ишемического инсульта (ОР = 1.33; ДИ 95% 1.12–1.56), при этом дополнительный абсолютный риск заболевания в возрасте 50-59 лет составил 4 случая, в возрасте 60-69 лет — 9, а в возрасте 70-79 лет — 13 случаев на 10 000 женщин/лет. Анализ данных в зависимости от длительности постменопаузы выявил 3 дополнительных случая заболевания на 10 000 женщин/лет в ранней постменопаузе (< 5 лет) и 5 дополнительных случаев на 10 000 женщин/лет при постменопаузе продолжительностью > 10 лет. Фактически значения этого показателя были близки к таковым на фоне плацебо и сходны с полученными ранее результатами в когорте относительно молодых женщин с нормальным уровнем АД в наблюдательных исследованиях. На фоне монотерапии эстрогенами по данным WHI риск инсульта также повышался (ОР = 1,39), однако это повышение было достоверным только для всей исследуемой популяции в целом при номинальном 95% ДИ, а у более молодых женщин в возрасте 50-59 лет и при откорректированном 95% ДИ статистически значимые сдвиги этого показателя отсутствовали (ОР = 1,08, ДИ 0,57-2,04). Более того, в абсолютных цифрах в этой возрастной группе

отмечено даже снижение риска инсульта на 2 случая на 10 000 женщин/лет.

**Доказательные данные**

В настоящее время остается неясным существует ли статистически достоверное повышение риска ишемического инсульта на фоне стандартных доз ЗГТ у здоровых женщин 50–59 лет. Результаты NHS и WHI показали статистически незначимое повышение риска в этой популяции женщин, при этом низкая распространенность заболевания у лиц данного возраста делает абсолютный дополнительный риск крайне незначительным [A,B]

***Ключевые практические выводы на основе доказательных данных***

***- Риск инсульта коррелирует с возрастом. Использование ЗГТ может увеличить относительный риск ишемического инсульта, однако абсолютный риск является крайне низким у молодых женщин в ранней постменопаузе***

***- Данные о безопасности режимов гормональной терапии с использованием низких и ультранизких доз эстрогенов и прогестагенов, представляются обнадеживающими***

***- У женщин с высоким риском инсульта трансдермальные формы гормонов могут быть предпочтительнее, чем пероральные препараты***

***Тромбоэмболия***

ЗГТ повышает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), особенно у женщин старшего возраста и при наличии ожирения. Поскольку риск ВТЭ чаще возрастает в течение первого года терапии, а затем снижается, по-видимому, на ее фоне могут проявляться скрытые формы генетической тромбофилии (например, мутация фактора V Лейдена) или антифосфолипидный синдром

(АФС). Абсолютный риск ВТЭ на фоне ЗГТ крайне мал и преимущества этой терапии, как правило, перевешивают этот незначительный риск. Тем не менее, у всех женщин перед началом ЗГТ необходимо выяснить наличие потенциальных, индивидуальных факторов риска ВТЭ, свидетельствующих о предрасположенности к развитию тромботических осложнений. Например, отягощенный акушерский анамнез (синдром потери плода, тяжелые гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) в 70% случаев связан с нарушением системы гемостаза (наследственные тромбофилии и АФС). При сборе семейного и личного анамнеза крайне важно выявить случаи тромбоэмболии, особенно подтвержденные объективными методами исследования, по поводу которых назначалась антикоагулянтная терапия. Даже после единственного эпизода ВТЭ в анамнезе существует постоянный риск рецидива, составляющий 5% в год.

Скрининг на наличие генетически обусловленных или приобретенных дефектов системы гемостаза следует проводить только у женщин с неблагоприятным личным анамнезом или при наличии объективно подтвержденного заболевания у родственников первой степени родства (см. Приложение 8). При наличии неблагоприятного семейного анамнеза, даже в отсутствии лабораторного подтверждения тромбофилии, предпочтительны трансдермальные формы препаратов.

Согласно результатам WHI, абсолютный риск ВТЭ увеличился с 8 до 19 случаев на 10 000 женщин/лет, как и во всех предыдущих РКИ повышение риска отмечалось, в основном, в первый год лечения. Следует подчеркнуть, что 34 % женщин на фоне комбинированной ЗГТ и 45 % участниц на фоне монотерапии эстрогенами имели избыточный вес и/или ожирение, при этом риск ВТЭ четко коррелировал с величиной этого показателя. Так риск ВТЭ при ИМТ $\geq$ 30 кг/м$^2$ на фоне комбинированной терапии составил 5.1 на 1000 женщин/лет и только 1.6

на 1000 женщин/лет при ИМТ < 25 кг/м$^2$. Известно, что жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов (туморонекротический фактор-α (ТНФ-α), интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6) и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), непосредственно участвуя в процессах воспаления и активации коагуляции. Кроме того, старший возраст большинства участниц WHI, начавших прием ЗГТ через 10-15 лет постменопаузы, и наличие неблагоприятного преморбидного фона (атеросклероз, сахарный диабет и др.) изначально способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, системного воспалительного ответа и повышенной готовности к свертыванию крови. Важно отметить, что у участниц WHI в возрасте 50-59 лет с ИМТ < 25 кг/м$^2$ риск ВТЭ составил только 0.8 на 1000 женщин/лет, что соответствовало таковому на фоне плацебо. По данным C.M. Farquhar и соавт. (Cochrane HT Study Group), абсолютный риск венозного тромбоза среди женщин в возрасте 50-59 лет с нормальными показателями ИМТ, принимающих комбинированную терапию, крайне низок и составляет всего 0,5%.

ЗГТ представляет собой дополнительный фактор риска ВТЭ при подготовке пациенток к оперативным вмешательствам. Тем не менее, нет убедительных данных в пользу отмены этой терапии в предоперационный период, как это широко практикуется в настоящее время. По-видимому, в таких случаях следует использовать адекватную антитромботическую терапию.

Результаты многоцентрового когортного исследования ESTHER (1999-2005 г.г.), показали безопасность в отношении венозных тромбозов трансдермального пути введения эстрогенов (в виде геля или пластыря) в сочетании с микронизированным прогестероном или производными прегнанов (дидрогестероном, медрогестоном, хлормадинона ацетатом, ципротерона ацетатом и др.). Согласно данным этого исследования, производные нонпрегнанов (норэтистерона ацетат, промегестон), а также

пероральные формы эстрогенов несколько повышают риск венозных тромбоэмболий. В частности, МПА, применявшийся в ходе WHI, вследствии наличия глюкокортикоидной активности может увеличивать экспрессию рецепторов тромбина на гладкомышечных клетках стенки сосудов и клетках крови и способствовать, вследствие этого, развитию тромбозов.

Таким образом, предварительные результаты WHI нельзя экстраполировать на относительно молодых женщин с нормальным весом, которым ЗГТ обычно назначается в пери- и ранней постменопаузе, и на другие режимы терапии.

Безопасность ЗГТ в отношении венозной тромбоэмболии

- ВТЭ является одним из наиболее серьезных неблагоприятных событий на фоне ЗГТ, ее риск повышается с увеличением возраста и индекса массы тела, особенно в течение первого года терапии. Более низкий риск отмечается у женщин моложе 60 лет. В любом случае риск ВТЭ попадает в категорию «редкое» событие.
- Парентеральные формы эстрогенов, благодаря отсутствию первичного пассажа через печень, имеют минимальный эффект на процессы коагуляции и потому предпочтительны при повышении риска ВТЭ.
- Низкие и ультранизкие дозы эстрогенов более безопасны в отношении ВТЭ.
- Рутинный скрининг на наличие тромбофилии не показан всем женщинам, однако он должен проводиться выборочно при наличии неблагоприятного семейного или личного анамнеза.

**Доказательные данные**

Несмотря на то, что риск венозного тромбоза примерно в два раза выше на фоне стандартных доз ЗГТ, он является крайне редким событием, поэтому вероятность его развития у здоровых женщин моложе 60 лет чрезвы-

чайно низка. [A]. Возможно, риск венозного тромбоза ниже при применении трансдермальных форм по сравнению с пероральной эстрогенной терапией. [B]

***Ключевые практические выводы на основе доказательных данных***

***- Риск ВТЭ на фоне ЗГТ попадает в категорию «редкое» событие***

***- У женщин с повышенным риском ВТЭ предпочтительны трансдермальные формы ЗГТ***

***- В случае выявления серьезных тромбофилических дефектов ЗГТ противопоказана***

## ЗГТ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ РАК

Половые стероиды неоднозначно влияют на «поведение» различных опухолей. Так риск рака молочных желез может увеличиваться при длительном использовании ЗГТ. Большинство женщин опасается развития рака молочных желез больше, чем любого другого новообразования, и это существенно влияет на их готовность принимать ЗГТ.

Без прогестагенов эстрогены увеличивают риск рака эндометрия, и этот эффект сохраняется спустя много лет после прекращения лечения, однако риск минимизируется при сопутствующем назначении прогестагенов (см. раздел «Использование прогестагенов»).

Другие формы рака в анамнезе, включая рак шейки матки и яичников, не являются противопоказанием для использования ЗГТ.

***Риск рака яичников***

Данные о развитии рака яичников на фоне ЗГТ противоречивы. Одни исследователи утверждают, что имеется некоторое увеличение риска при длительности гормонотерапии свыше 10 лет, другие — отрицают наличие

такой взаимосвязи. Если в проспективных РКИ (WHI, HERS) не было выявлено достоверного повышения риска рака яичников, то в некоторых наблюдательных исследованиях обнаружено незначительное повышение риска, особенно при длительном применении ЗГТ. Так, в NHS отмечено повышение риска рака яичников у женщин, принимающих ЗГТ в настоящее время (ОР=1.41 (95% ДИ 1.07–1.86), а также у тех участниц исследования, которые получали ее > 5 лет (ОР=1.52 (95% ДИ 1.01–2.27). Обращало внимание, что если применение монотерапии эстрогенами коррелировало с повышением риска эпителиального рака при 5-летнем применении (ОР=1.25, 95% ДИ 1.12–1.38), то на фоне комбинированных форм препаратов в течение такого же промежутка времени ОР составил только 1.04 (95% ДИ 0.82–1.32), т.е не было обнаружено достоверных сдвигов этого показателя.

Исследование Миллиона Женщин (The Million Women Study (MWS) — наблюдательное испытание, проводившееся в рамках национальной скрининговой программы по изучению заболеваний молочных желез у жительниц Великобритании. При проведении маммографического исследования участницы заполняли анкету, в которой наряду с ответами на различные вопросы сообщали о применении ими ЗГТ. В ходе MWS было выявлено увеличение риска этого заболевания на 20% (ОР=1.20, 95% ДИ 1.09–1.32) у женщин, получающих гормональную терапию в настоящий момент по сравнению с теми, кто никогда ее не применял. Абсолютный риск рака яичников составил только один дополнительный случай заболевания на 2500 женщин, а смертность — один дополнительный случай на 3300 женщин после 5 лет лечения. Не было отмечено повышения риска у женщин, получавших ЗГТ менее 5 лет, а те, кто использовал ее ранее имели риск, сходный с таковым у женщин, никогда не получавших эту терапию. Значимых отличий риска заболевания в зависимости от типа ЗГТ не было выявлено:

на фоне монотерапии эстрогенами и комбинированных режимов терапии ОР был сходным: 1.34 и 1.14, соответственно. Риск был выше у пациенток после гистерэктомии по сравнению с женщинами с интактной маткой: ОР=1.47 (95% ДИ 1.18–1.83) против ОР=1.12 (95% ДИ 1.00–1.25) (p = 0.03), что, по-видимому, определялись различной продолжительностью приема ЗГТ (9.3 и 6.9 лет, соответственно).

Хотя данные, полученные в ходе MWS, не отличаются в значительной мере от результатов некоторых других работ, например, NHS, имеется много вопросов к методологии этого исследования, на которые нет ответа до настоящего времени. По данным анкеты, в среднем, рак яичников диагностировался спустя 2.4 лет после начала ЗГТ, кроме того, повышение риска заболевания снижалось после прекращения терапии. Это представляется удивительным, поскольку, если считать, что ЗГТ играет роль провоцирующего фактора и повышает канцерогенез, было бы более правомочным полагать, что этот эффект сохраняется в течение нескольких лет после прекращения терапии, в течение которых продолжается рост опухоли, спровоцированный лечением. В наблюдательных исследованиях всегда трудно оценить воздействие многочисленных дополнительных факторов, которые могут оказать существенное влияние на полученные результаты. В анкету были включены такие факторы, как ИМТ, социально-экономический уровень, потребление алкоголя, прием оральных контрацептивов, тем не менее, возможность системных ошибок сохраняется, поскольку не были учтены другие важные факторы, например, частота обращаемости к врачу и проведения клинического обследования, оказывающие наибольшое влияние на выявление рака яичников.

Полагают, что применение оральных контрацептивов снижает риск развития рака яичников, что связано с подавлением овуляции, однако меньше известно о влиянии

гормонов, как таковых, на этот показатель. В целом потенциальная роль гормональной терапии в патофизиологии рака яичников у женщин в пре- и постменопаузе остается не ясной. Нельзя исключить, что некоторое увеличение риска на фоне монотерапии эстрогенами и отсутствие такового при применении комбинированной ЗГТ в ходе NHS, может быть связано с влиянием прогестагенов, усиливающих апоптоз эпителиальных клеток яичника.

***Риск рака эндометрия***

Прогестагены защищают эндометрий от пролиферативного влияния эстрогенов. Профилактика развития гиперплазии эндометрия у пациенток, получающих ЗГТ, может быть обеспечена только при добавлении прогестагенов в циклическом или непрерывном режиме. Комбинированная ЗГТ, включающая прогестаген в течение не менее 10 дней или в непрерывном режиме, уменьшает риска рака эндометрия (ОР= 0,76, 95% ДИ 0,45-1,31). При циклическом режиме прогестагены должны добавляться каждый месяц в адекватной дозе в течение 14 дней. Существуют данные о возможном повышении риска рака эндометрия при длительном использовании циклического режима терапии. Имеются противоречивые данные о защитном влиянии на эндометрий прогестагенов, назначаемых в виде пролонгированных циклов (в течение 14 дней каждые три месяца). Как известно, при использовании такого режима терапии снижаются некоторые побочные эффекты, например, межменструальные кровотечения, однако в отношении защиты эндометрия, он представляется менее безопасным. Полагают, что наиболее надежно защищает эндометрий непрерывный комбинированный режим терапии, характеризующийся более низкой частотой гиперплазии эндометрия и рака по сравнению с общей популяцией женщин, что было убедительно подтверждено в ходе WHI. Однако, добавление прогестагенов к эстрогенам с целью защиты эндометрия,

может оказывать ряд побочных системных эффектов. Локальное введение 20 μг левоноргестрела (ЛНГ) с помощью внутриматочной системы (ВМС-ЛНГ) обеспечивает адекватную защиту эндометрия и нередко приводит к аменорее наряду с минимизацией возможных побочных прогестагенных эффектов. Необходимы дальнейшие исследования для определения минимальной, эффективной дозы эстрогенов, позволяющей избежать добавления прогестагенов, и оценки безопасности такой терапии.

**Безопасность ЗГТ в отношении эндометрия**

- Монотерапия эстрогенами коррелирует с повышением риска гиперплазии/рака эндометрия в зависимости от дозы и продолжительности терапии.
- Непрерывный комбинированный эстроген-прогестагенный режим связан с более низкой частотой гиперплазии/рака эндометрия, чем в популяции в целом.
- Внутриматочная система, с помощью которой гормоны непосредственно поступают в полость матки (ВМС-ЛНГ), может обладать определенными преимуществами.
- В настоящее время не рекомендуется назначать низкие и ультранизкие дозы эстрогенов без добавления прогестагенов вследствие потенциальной возможности развития гиперплазии/рака эндометрия.

***Ключевой практический вывод***

***- Комбинированный режим заместительной гормональной терапии является наиболее безопасным в отношении гиперплазии/рака эндометрия***

***Риск рака молочных желез***

Показано, что дольки молочных желез достигают своего максимального развития во время беременности и лактации (появление долек 4 типа). Недифференцированные дольки 1 типа в молочных железах не рожав-

ших женщин сохраняют большое количество эпителиальных клеток (стволовых клеток 1 типа), являющихся мишенью для канцерогенных веществ и подверженных неопластической трансформации. Беременность, закончившаяся своевременными родами в молодом возрасте, оставляет в эпителиальных клетках молочной железы изменения на геномном уровне (стволовые клетки 2 типа), что делает их менее чувствительными к такой трансформации. После наступления менопаузы, как у рожавших, так и у не рожавших женщин происходит обратное развитие структуры долек, которая приближается к таковой долек 1 типа.

Влияние различных факторов, связанных с репродуктивной системой, таких как возраст наступления менархе и менопаузы, ановуляция и лактация, на риск рака молочных желез (РМЖ), свидетельствует об определенном значении продолжительности воздействия эндогенных гормонов (Табл. 4). В норме рост и функционирование ткани молочных желез находятся под модулирующим влиянием уровня половых стероидов и в течение менструального цикла происходит циклическая смена фаз пролиферации, дифференциации и регрессии клеток. В молочных железах взрослой небеременной женщины в фолликулиновую фазу цикла пролиферация эпителия находится на низком уровне и достигает максимума в средней лютеиновой фазе. Корреляция между уровнем митозов и содержанием прогестерона в сыворотке свидетельствует о том, что эндогенный прогестерон является важным митогенным фактором для молочных желез, возможно, при синергическом взаимодействии с эстрогенами. По-видимому, эстрогены, образующиеся на локальном уровне, а не циркулирующие в крови формы, могут быть связаны с развитием РМЖ. Эндогенные эстрогены оказывают негативное воздействие особенно у женщин с генетической предрасположенностью к этому заболеванию.

***Табл. 4***

**Факторы риска рака молочных желез**

| Факторы | Относительный риск |
|---|---|
| Первая беременность > 30 лет | 1.48 |
| ИМТ > 35 в репродуктивном возрасте | 0.70 |
| ИМТ > 30 после наступления менопаузы | 1.48 |
| Злоупотребление алкоголем | 1.38 |
| Курение | 1.32 |
| Высокое потребление насыщенных жиров | 2.00 |
| Менархе до 12 лет | 1.30 |
| Поздняя менопауза (старше 55 лет) | 1.14 |
| Применение КОК | 1.24 |
| Семейный анамнез РМЖ:<br>- до менопаузы<br>- в постменопаузе | <br>1.8<br>3.3 |
| Возраст > 65 лет | 5.8 |
| Применение КЭЭ в течение 6, 8 лет | 0.77 (0.59-1.01)* |
| Применение КЭЭ+МПА в течение 5 лет | 1.09 (0.86-1.39)** |

ИМТ — индекс массы тела; КОК — комбинированные оральные контрацептивы

* По данным WHI; ** По данным WHI (среди женщин, ранее не получавших ЗГТ). JAMA 2003;289:3243-53

**Влияние ЗГТ на риск рака молочных желез**

В исследовании WHI относительный риск (ОР) РМЖ на фоне комбинации КЭЭ в дозе 0,625 мг/сут и МПА в дозе 2,5 мг/сут составил 1,24 (95% ДИ 1,00-1,59), однако при исключении из анализа 25% женщин, ранее получавших ЗГТ, ОР снижался до 1,09 при 5-летнем приеме препаратов (95% ДИ 0,86-1,39) т.е. данные оказались статистически недостоверными. В случае предшествующего приема гормонов < 5 лет ОР составил 1,70 (95% ДИ 0,99-2,91), а при более длительном применении(> 5 лет) он достигал 2,27 (95% ДИ 1,0-5,15) (Табл. 5). Монотерапия эстрогенами в течение 6,8 лет не вызывала повышения риска РМЖ (ОР=0,77, 95% ДИ 0,59–1,01), что дает основание полагать, что применение эстрогенов в течение этого срока не оказывает влияния на риск, а наоборот, оказывает

защитный эффект (снижение риска на 23%). В исследовании HERS относительный риск РМЖ при применении комбинированного режима ЗГТ в течение 4 лет составил 1,30 (95% ДИ 0,77-2,19), а через 6,8 лет — 1,08 (95% ДИ 0,52-2,24), данные статистически недостоверны.

*Табл. 5*

**Результаты рандомизированных контролируемых исследований, касающиеся относительного риска рака молочных желез на фоне комбинированного режима терапии (КЭЭ+МПА)**

| Исследуемые группы | Относительный риск | Доверительные интервалы | Статистическая значимость |
|---|---|---|---|
| WHI | 1.24 | 1.01-1.54 | да |
| WHI, без предшествующего использования гормонов | 1.09 | 0.86-1.39 | нет |
| WHI, предшествующее использование гормонов <5 лет | 1.70 | 0.99-2.91 | нет |
| WHI, предшествующее использование гормонов ≥ 5 лет | 2.27 | 1.00-5.15 | нет |
| HERS I (применение в течение 4 лет) | 1.30 | 0.77-2.19 | нет |
| HERS II (применение в течение 6,8 лет) | 1.08 | 0.52-2.24 | нет |

Данные, полученные в Великобритании в ходе MWS на фоне различных комбинированных режимов ЗГТ, выявили повышение риска этого заболевания уже в первый год терапии, что свидетельствует о возможных серьезных методологических недостатках этой работы. Данные NHS свидетельствуют о том, что долгосрочное использование монотерапии эстрогенами в течение 15 лет не увеличивало риск РМЖ.

Недавние европейские исследования продемонстрировали различные результаты в зависимости от типа ЗГТ. Особого внимания заслуживают результаты крупномасштабного, когортного испытания Etude Epidemiologoque de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale

E3N EPIC, в котором оценивался риск развития РМЖ на фоне приема ЗГТ у 54 548 женщин в постменопаузе (средний возраст 52,8 лет), не принимавших гормонотерапию в течение 1 года перед включением в это исследование. За период наблюдения (средняя продолжительность 5,8 лет) было выявлено 948 случаев первичного инвазивного рака молочной железы. В когорте женщин-пользователей ЗГТ, где средняя продолжительность применения ЗГТ составляла 2,8 лет, отмечалось возрастание риска РМЖ по сравнению с женщинами, не принимавшими ЗГТ: ОР на фоне всех режимов терапии составил 1,2 (95% ДИ 1,1-1,14), для монотерапии эстрогенами — 1,1 (95% ДИ 0,8-1,6), а для комбинации с пероральными прогестагенами — 1,3 (95% ДИ 1,1-1,5). По мнению авторов, важное значение имеет тип прогестагена в составе комбинированной терапии: так, на фоне синтетических прогестагенов риск РМЖ составил 1,4 (95% ДИ 1,2-1,7), а на фоне микронизированного прогестерона — 0,9 (95% ДИ 0,7-1,2). В 2008 г. были опубликованы результаты наблюдения за 80 377 женщинами в постменопаузе в течение 8,1 год, из которых у 2 243 был зарегистрирован РМЖ. Монотерапия эстрогенами или их комбинация с прогестероном/ дидрогестероном не вызывали статистически значимого изменения относительного риска РМЖ, однако, при назначении комбинации эстрогенов с синтетическими прогестагенами он достоверно повышался до 1,69 (95% ДИ 1,50-1,91).

Таким образом, при использовании микронизированного прогестерона или дидрогестерона в комбинации с пероральными и трансдермальными формами эстрадиола не отмечено повышения риска или более низкий риск РМЖ, чем при применении синтетических прогестагенов, по крайней мере, в течение 4-х и даже 8-ми лет терапии. В последние годы получены данные о том, что не все синтетические прогестагены одинаковы, поскольку обладают различными фармакологическими свойствами. Например, дроспиренон, в отличие от МПА, продемон-

стрировал наличие своеобразного «окна безопасности» между степенью прогестагенной активности на эндометрий и пролиферативного влияния на молочные железы. Возможно, это связано с тем, что помимо прогестагенной активности, МПА, который применялся во всех исследованиях, проводившихся в США (HERS и WHI), демонстрирует значимые свойства агониста глюкокортикоидных рецепторов и обладает андрогенным влиянием. Существуют данные, что синтетические прогестагены с глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью усиливают пролиферацию эпителиальных клеток молочных желез.

Показано, что исходная плотность молочных желез коррелирует с риском РМЖ. При использовании различных режимов ЗГТ (монотерапии эстрогенами, циклического и непрерывного комбинированного режимов) частота увеличения маммографической плотности составляет, в среднем, 5 %, 15 % и 30 %, соответственно. При применении ультранизких доз ЗГТ (17ß-эстрадиол в дозе 0,5 г перорально или в дозе 14 μг трансдермально) и тиболона не отмечено значимого повышения маммографической плотности. В недавнем рандомизированном сравнительном исследовании на фоне комбинации 1 мг 17ß-эстрадиола/2 мг дроспиренона повышение маммографической плотности отмечено только у 7,9% женщин, а под влиянием 0,5 г 17ß-эстрадиола/0,1 мг норэтистерона ацетата (НЭТА) — у 16,3% пациенток. Таким образом, увеличение маммографической плотности, которое может снизить чувствительность этого метода исследования, отмечается не у всех женщин и, во многом, зависит от дозы гормонов и характеристик прогестагена. Кроме того, нет доказательных данных, демонстрирующих взаимосвязь между увеличенной маммографической плотностью на фоне ЗГТ и повышением риска РМЖ.

Результаты медико-коллегиального аутопсического ис-

следования показали, что к моменту менопаузы примерно у 40% женщин в молочных железах имеются «спящие» новообразования. Это является дополнительным аргументом в поддержку того, что повышение частоты РМЖ на фоне ЗГТ связано с пролиферативным влиянием экзогенных эстрогенов и прогестагенов на уже существующие опухоли, а не с их канцерогенным эффектом. Это воздействие, как правило, ограничивается ЭР-позитивными/ПР-позитивными опухолями и отмечается у женщин, получающих терапию на данный момент. В том случае, если рост таких опухолей стимулируется под влиянием ЗГТ, они диагностируются на ранних стадиях, являются более дифференцированными, что улучшает прогноз в целом и повышает уровень выживания пациенток.

**Безопасность ЗГТ в отношении молочной железы**

- Частота РМЖ отличается в различных странах, поэтому доступные к настоящему времени данные не следует обобщать. Степень взаимосвязи между РМЖ и ЗГТ в постменопаузе остается спорной.
- На риск РМЖ влияет продолжительность воздействия эндогенных и экзогенных эстрогенов и прогестагенов. Прогестагены усиливают эстроген-зависимые пролиферативные процессы в ткани молочных желез.
- Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что риск РМЖ выше при использовании комбинированной эстроген-прогестагенной терапии, чем монотерапии эстрогенами, однако данные об отличиях влияния различных типов и путей введения эстрогенов, прогестерона и отдельных прогестагенов недостаточны.
- Эстрогены, используемые локально в низких дозах, не увеличивают риск РМЖ.
- Перед началом ЗГТ должен быть оценен баланс пользы/риска терапии. Это особенно важно, если предполагается продолжить терапию более 4-5 лет.
- Риск развития РМЖ может повышаться при ис-

пользовании комбинированной эстроген/прогестагенной терапии, превышающей 5 лет. В той части WHI, где женщины получали монотерапию эстрогенами, в среднем, в течение 7 лет не было выявлено увеличения риска РМЖ.

- После прекращения лечения риск РМЖ возвращается к показателю, характерному для женщин, никогда не применявших ЗГТ, в течение 5 лет.
- Повышение риска РМЖ у женщин, принимающих ЗГТ, вероятнее всего происходит в результате потенцирования роста уже существующих опухолей, чем их образования de novo.
- Результаты большинства наблюдательных исследований показали, что в случае диагностирования РМЖ у женщин, получающих ЗГТ, прогноз, как правило, лучше, чем у тех, кто не принимал эту терапию.
- При обнаружении роста частоты РМЖ на фоне продолжительной терапии эстрогенами или комбинации эстрогенов/прогестагенов в большинстве исследований не было выявлено повышения смертности.
- Перед началом ЗГТ и затем на ее фоне ежегодное проведение маммографии является обязательным.

**Доказательные данные**

В WHI на фоне комбинированной ЗГТ выявлено повышение риска РМЖ на 24 % (ОР=1,24). Абсолютный риск составил 8 дополнительных случаев на 10 000 женщин/лет или 4 дополнительных случая на 1000 женщин в течение 5 лет лечения, однако риск не повышался у женщин, не получавших гормональную терапию перед началом исследования. [А]

На фоне монотерапии эстрогенами выявлено снижение на 20% риска РМЖ (ОР=0,80) в течение 7 лет наблюдения по сравнению с плацебо. Среди женщин, приверженность терапии у которых составила не менее 80%, риск уменьшался на 33%. Снижение абсолютного риска составило 7 случаев на 10 000 женщин/лет. Риск

инвазивных форм рака молочных желез был значимо ниже у женщин, впервые начавших терапию эстрогенами. [A]

В наблюдательных исследованиях незначительное повышение риска на фоне монотерапии эстрогенами отмечено только при длительном применении. [B]

***Ключевые практические выводы на основе доказательных данных***

***- Степень взаимосвязи между РМЖ и ЗГТ в постменопаузе остается спорной. Пациенток следует заверить, что возможный риск РМЖ, связанный с использованием ЗГТ, является незначительным и относится к категории «редкое событие»***

***- У молодых женщин в постменопаузе, начинающих впервые прием комбинированных препаратов для ЗГТ риск РМЖ не повышается в первые 5 лет терапии***

***- У женщин после гистерэктомии, принимающих монотерапию эстрогенами, риск РМЖ не повышается, а у некоторых из них отмечается даже его снижение***

***- При обсуждении вопроса о продолжительности ЗГТ у молодых женщин с менопаузальными проявлениями, следует рассматривать баланс пользы, включающей их купирование, улучшение качества жизни, потенциальное снижение риска переломов, ИБС и деменции, против возможных рисков длительной терапии, в том числе РМЖ***

***ЗГТ и другие гинекологические раки***

При использовании ЗГТ отсутствует повышение риска рака шейки матки. Поскольку рак и дисплазия шейки матки не являются эстроген-зависимыми заболеваниями, ЗГТ не противопоказана при наличии этих заболеваний в анамнезе.

## ЗГТ И ДРУГИЕ РАКИ

В ходе WHI у женщин в постменопаузе, получавших комбинированный режим ЗГТ, обнаружено снижение риска колоректального рака, наиболее значимое в группе женщин более старшего возраста (ОР=0,56, 95% ДИ 0,38-0,91). По данным мета-анализа 18 наблюдательных исследований с участием женщин в постменопаузе также отмечено снижение риска колоректального рака на 20% на фоне приема ЗГТ (ОР=0,80, 95% ДИ 0,74-0,86) в сравнении с женщинами, никогда не получавшими эту терапию.

## ЗГТ И ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ

Перед планированием WHI данные многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствовали о том, что ЗГТ может обладать благоприятными эффектами в отношении многих хронических заболеваний, а именно, ИБС, инсульта, РМЖ, колоректального рака, остеопоротических переломов и снижает смертность у женщин в целом. В связи с этим, основной целью WHI было изучение риска ИБС, инсульта, показателя общей смертности и так называемого «глобального индекса», включающего такие неблагоприятные эффекты, как РМЖ, рак эндометрия и тромбоэмболия, а к числу потенциальных благоприятных исходов относили остеопоротические переломы и колоректальный рак. Одним из главных результатов этого исследования было значимое снижение смертности у женщин 50-59 лет (отношение риска (ОР)=0.70, ДИ 95% 0.51–0.96) при приеме ЗГТ по сравнению с плацебо, в этой группе женщин величина глобального индекса практически не менялась (ОР=0.96, ДИ 95% 0.81–1.14). Принимая во внимание, что основной

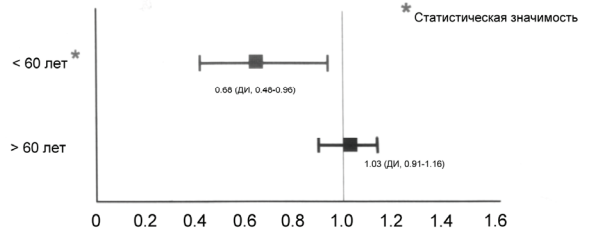
причиной смертности женщин является ИБС, были специально проанализированы данные, касающиеся этого заболевания и его последствий. В целом ОР смертности в результате ИБС составил 1.07 (ДИ 95% 0.92–1.23), в группе женщин на фоне монотерапии КЭЭ — ОР= 0.95 (ДИ 95% 0.78–1.16), а комбинированного режима КЭЭ+МПА — ОР = 1.23 (ДИ 95% 0.99–1.53). Повышение глобального индекса было значимым только у женщин старше 70 лет или с продолжительностью постменопаузы ≥ 20 лет. Что касается смертности от ИБС, продолжительность постменопаузы представляется более важным фактором, чем возраст женщин. Эти данные согласуются с ранее полученными результатами NHS и других наблюдательных исследований и служат весомым аргументом в поддержку гипотезы «окна терапевтических возможностей», согласно которой своевременное назначение ЗГТ оказывает профилактическое воздействие в отношении ССЗ.

В опубликованном в 2005 г. систематическом обзоре Cochrane Collaboration, представленном C.M. Farquhar и соавт. и включавшим 15 РКИ с участием 35 089 женщин различного возраста, не было выявлено статистически значимых различий в ходе сравнения результатов, полученных при применении ЗГТ продолжительностью не менее 1 года (различные эстрогены, назначавшиеся перорально, трансдермально, подкожно или интраназально в виде монотерапии, а также в комбинации с прогестагенами) или плацебо, в отношении смертности от ИБС, инсульта, РМЖ и других злокачественных новообразований. Таким образом, не отмечено роста смертности вследствие различных причин у женщин, получающих ЗГТ, что могло бы иметь место в случае значимого повышения риска ССЗ или РМЖ при ее применении. Наоборот, недавно проведенный S.R. Salpeter

и соавт. мета-анализ 23 исследований с участием 39 049 пациенток и представляющий данные 191 340 пациенток/лет, свидетельствует о статистически значимом снижении риска смертности от различных причин у женщин моложе 60 лет, начавших ЗГТ не позднее 10 лет постменопаузы (Рис. 3 ).

Рисунок 3. Общая смертность (отношение шансов) у более молодых женщин и женщин старшего возраста, принимавших гормональную терапию.

* — означает статистическую значимость данных. По




данным Salpeter SR et al. JGen Intern Med 2004;19:791-804

**Доказательные данные** [A]

В WHI среди женщин, возраст которых на момент начала терапии составлял 50-59 лет, получено снижение общей смертности на 31% на фоне комбинированной ЗГТ (КЭЭ+МПА) и на 29% на фоне монотерапии КЭЭ. При объединении данных, полученных при применении КЭЭ+МПА и КЭЭ, снижение показателя общей смертности в этой популяции женщин, составило 30%.

***Ключевой практический вывод на основе доказательных данных***

***- Назначение ЗГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет, как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированного режима терапии, снижает общую смертность примерно на 30%***

# ОБСУЖДЕНИЕ С ПАЦИЕНТКОЙ ПОЛЬЗЫ/РИСКОВ ЗГТ

• Врач должен хорошо ориентироваться в вопросах потенциальной пользы и рисков ЗГТ и уметь доходчиво донести эту информацию до пациентки. Это поможет ей принять информированное решение о начале или продолжении ЗГТ.

• Обсуждение рисков должно быть связано с индивидуальными характеристиками конкретной пациентки. В ходе беседы следует понять, что для нее более важно — апеллирование к цифрам, мнение врача по данному вопросу или то и другое.

• Пользу и риски ЗГТ следует обсуждать в понятных для пациентки терминах. Например, лучше представлять риски в абсолютных цифрах, поскольку относительный риск позволяет оценить только его повышение и не дает представления об абсолютном риске, который может быть крайне низким. Можно использовать такие понятия, как «редкое» событие (частота ≤ 10 случаев на 10 000 женщин/лет); «очень редкое» событие ( ≤ 1 случая на 10 000 женщин/лет).

• Согласно доказательным данным WHI потенциальные абсолютные риски гормональной терапии низки, особенно при применении монотерапии эстрогенами, и относятся к категории «редкое» событие, за исключением риска инсульта на фоне комбинированной ЗГТ

• Следует объяснить пациенткам, что возможный риск РМЖ после длительного использования ЗГТ (> 5 лет в WHI) не велик и сравним с таковым в случае раннего менархе (до 11 лет), поздней первой беременности (после 35 лет), бесплодия и чрезмерного потребления алкоголя (≥20 г/день). Например, повышение риска РМЖ, которое может быть связано с влиянием ЗГТ, намного ниже такового при наличии ожирения. Не следует забы-

вать, что риск РМЖ увеличивается с возрастом.

• Крайне важным представляется снижение смертности примерно на 30% на фоне ЗГТ, что, по-видимому, связано с ее профилактическим воздействием в отношении ССЗ; эти данные даже первышают доказательные данные по снижению сердечно-сосудистой смертности на фоне гиполипидемических средств, аспирина и др.

В целом, на потенциальные риски ЗГТ оказывают влияние:

- исходные риски различных заболеваний у конкретной женщины;
- возраст;
- сроки наступления менопаузы;
- тип менопаузы (естественная или хирургическая);
- длительность постменопаузы (до 10 лет или более);
- предшествующий прием гормональной терапии, что увеличивает ее общую продолжительность;
- тип гормона, доза и путь введения.

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Гормональная терапия должна быть частью общей стратегии, включающей рекомендации, касающиеся образа жизни, диеты, адекватной физической активности, отказа от курения и злоупотребления алкоголем и др., с целью сохранения здоровья женщин в этот период

ЗГТ должна подбираться индивидуально в зависимости от имеющихся симптомов и факторов риска основных хронических заболеваний, с учетом личного и семейного

анамнеза, результатов обследования и предпочтений самой женщины. Это способствует успеху и повышает приверженность терапии

Польза и риски ЗГТ в пери- и ранней постменопаузе отличаются от таковых у женщин более старшего возраста

Консультирование пациентки должно включать обсуждение пользы и рисков терапии с использованием абсолютных показателей неблагоприятных событий, а не их изменений в процентном отношении

ЗГТ нельзя рекомендовать в отсутствии четких показаний для ее применения. Главным показанием для этой терапии являются вазомоторные симптомы

Доказательные данные подтверждают пользу ЗГТ в качестве профилактической меры в отношении остеопороза. Согласно мнению ведущих экспертов Международных обществ по менопаузе, ЗГТ должна представлять терапию первой линии у женщин в пери- и в ранней постменопаузе, поскольку значимо снижает потерю кости и риск всех типов переломов

Женщины, у которых естественная или ятрогенная менопауза наступила до 45 лет и особенно до 40 лет, характеризуются более высоким риском сердечно-сосудистой патологии и остеопороза. У таких пациенток ЗГТ обладает значительными преимуществами и должна применяться, по крайней мере, до возраста естественной менопаузы

ЗГТ включает широкий диапазон гормональных препаратов и путей их введения, характеризующихся различным балансом пользы/риска, поэтому термин «эффект класса» препаратов является не правомочным

Начинать ЗГТ следует с минимальной, эффективной дозы, которую можно повысить в случае необходимости. Было показано, что низкие и ультранизкие дозы также эффективны для купирования менопаузальных расстройств и поддержания качества жизни у большинства женщин. Долгосрочные данные о влиянии более низких доз гормонов на риск переломов и состояние сердечно-сосудистой системы пока не достаточны

Женщинам с преждевременной недостаточностью яичников, как правило, требуется назначение более высоких доз ЗГТ по сравнению с теми дозами, которые обычно используются в пери- и в постменопаузе

Прогестагены нужно добавлять к системным эстрогенам всем женщинам с маткой с целью профилактики гиперплазии и рака эндометрия. Однако натуральный прогестерон, дидрогестерон и некоторые прогестагены обладающие помимо защитного влияния на эндометрий дополнительными преимуществами, предпочтительны

При назначении влагалищных эстрогенов в низких дозах для лечения мочеполовой атрофии не требуется добавления прогестагенов. Прямое поступление прогестагенов в матку из влагалища или с помощью внутриматочной системы представляется логичным, поскольку может минимизировать возможные побочные системные эффекты

Заместительная терапия андрогенами назначается пациенткам с клиническими признаками и симптомами дефицита андрогенов. У женщин после двусторонней овариэктомии или при наличии надпочечниковой недостаточности, такая терапия может иметь существенное благоприятное влияние, в особенности, на связанное со здоровьем качество жизни и сексуальную функцию

В настоящее время не существует никаких причин для произвольного ограничения длительности гормонального лечения. Вопрос об отмене или продолжении терапии должен обсуждаться совместно пациенткой и ее лечащим врачом, хорошо информированными по этим вопросам, с учетом поставленной цели после объективной оценки ее пользы/риска

Начало ЗГТ в течение первых 10 лет постменопаузы у женщин моложе 60 лет не связано с повышением риска ИБС и даже может оказать профилактическое воздействие, согласно концепции «окна терапевтических возможностей»

Риск инсульта несколько повышается на фоне ЗГТ, однако этот факт имеет низкое клиническое значение у женщин моложе 70 лет

Риск венозного тромбоза примерно в два раза выше на фоне стандартных доз ЗГТ, но поскольку он попадает в категорию «редкое» событие, распространенность заболевания среди здоровых женщин моложе 60 лет чрезвычайно низка. У женщин с повышенным риском ВТЭ предпочтительны трансдермальные формы ЗГТ

Риск рака молочных желез незначительно повышается в случае длительного приема комбинированных режимов гормональной терапии. У женщин после гистерэктомии, получающих монотерапию эстрогенами, риск заболевания не повышается, а у некоторых из них отмечается даже снижение этого показателя. Отбор пациенток с низким исходным риском минимизирует вероятность его повышения. Необходимость ежегодного скрининга состояния молочных желез относится к числу дополнительных преимуществ ЗГТ

Результаты большинства наблюдательных исследований показали, что в случае диагностирования рака молочных желез на фоне ЗГТ прогноз лучше, поскольку эта терапия усиливает процессы клеточной дифференциации и способствует выявлению опухоли на более ранних стадиях, по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими эту терапию

Женщины, получающие ЗГТ, должны не реже одного раза в год посещать врача; консультирование должно включать гинекологический осмотр, обязательные лабораторные и инструментальные методы обследования, определение показаний, оценку баланса пользы/риска терапии и качества жизни

Наблюдение за пациенткой желательно осуществлять совместно с врачами других специальностей на междисциплинарной основе.

## ВОПРОСЫ, ПО КОТОРЫМ КОНСЕНСУС НЕ БЫЛ ДОСТИГНУТ, ВСЛЕДСТВИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИЛИ ПРОТИВОРЕЧИВОСТИ ИМЕЮЩИХСЯ ДАННЫХ

Какой способ отмены ЗГТ более приемлем? Мнения участников дискуссии разделились по такому вопросу: рекомендовать ли резкую отмену терапии или постепенное снижение дозы, вслучае принятия решения о прекращении терапии, поскольку различия вероятности возобновления менопаузальных симптомов не существенны. Возможно, при наличии тяжелых менопаузальных проявлений в анам-

незе, лучше рекомендовать постепенную отмену препарата. Некоторые клиницисты постепенно уменьшают дозу, тогда как другие удлиняют промежутки между приемом препарата. Возможен переход на матричные трансдермальные средства, включающие меньшие дозы гормонов. Имеющиеся к настоящему времени данные недостаточны, чтобы утверждать, какой из этих методов более приемлем.

Имеет ли назначаемая в циклическом режиме ЗГТ эффекты, отличные от таковых при применении непрерывного комбинированного режима? Существуют данные, что непрерывное использование МПА в дозе 2,5 мг, применявшегося в WHI и HERS, может оказывать более выраженное неблагоприятное влияние на риск РМЖ и сердечно-сосудистую систему по сравнению с другими прогестагенами, тем не менее, противоречивость этих данных не позволила придти к общему согласию.

## ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ:

- Определение четкой корреляции между временем начала ЗГТ относительно сроков менопаузы и частотой ССЗ, нарушения познавательной функции и другими показателями здоровья в целом.
- Сравнение характеристик различных препаратов, режимов и доз как эстрогенов, так и прогестагенов.
- Должна ли доза препаратов для ЗГТ быть одинаковой для всех женщин, как это принято традиционно, основываться на величине физиологических концентраций гормонов у женщин в пременопаузе или быть минимальной/эффективной в зависимости от целей терапии.
- Влияние эндогенных уровней эстрадиола и/или эстрона на клинические результаты риска и/или пользы ЗГТ.

• Влияние комбинации монотерапии эстрогенами или эстроген-прогестагенной терапии со статинами на потенциальное снижение риска ИБС за счет возможного потенцирования пользы ЗГТ.

• Выяснение причин увеличения риска инсульта на фоне различных режимов ЗГТ, а также риска ИБС и рака молочных желез на фоне комбинированной ЗГТ, для лучшего понимания патофизиологических механизмов этих событий, разработки новых методов лечения и профилактики, определение популяции женщин, у которых это влияние было бы минимальным.

• Механизмы возможного раннего неблагоприятного влияния комбинированной ЗГТ, включая фармакогеномные и протромботические эффекты.

• Долгосрочные риски и преимущества различных препаратов, доз, в том числе более низких, и различных режимов и путей введения (помимо таковых на фоне пероральных КЭЭ и МПА).

• Влияние на показатели здоровья женщин длительной ЗГТ (>10 лет).

• Учет других показателей здоровья женщин, включая качество жизни (QOL), и их влияние на соотношение пользы/риска монотерапии эстрогенами и комбинированного режима ЗГТ.

• Влияние на состояние эндометрия альтернативных режимов прогестагенов по сравнению со стандартными режимами, например, прогестин-выделяющей внутриматочной системы или пролонгированного циклического назначения прогестагенов.

• Долгосрочные эффекты монотерапии эстрогенами и комбинированного режима ЗГТ на риск деменции по типу болезни Алцгеймера или других форм деменции, особенно, если терапия начата до 65 лет.

• Эффекты краткосрочной и длительной монотерапии эстрогенами и комбинированного режима ЗГТ на психоневрологические расстройства, например болезнь

Паркинсона, депрессию, шизофрению, обструктивные сонные апноэ и характеристики сна в целом.

• Влияние эстрогенов на настроение и взаимодействие их с различными психотропными препаратами.

• Долгосрочное влияние монотерапии эстрогенами и комбинированного режима ЗГТ на первичную и вторичную профилактику прогрессирующей глухоты и нарушений зрения, таких как катаракта и возрастная макулодистрофия.

• Влияние монотерапии эстрогенами и комбинированного режима ЗГТ на показатели здоровья у женщин с преждевременной менопаузой.

• Влияние на показатели здоровья длительного использования костнопротективных средств, назначаемых для лечения остеопороза (> 10 лет).

• Роль прогестагенов (определенного типа и режима) на риск рака молочных желез и сердечно-сосудистый риск.

• Эффективность нефармакологических методов ведения пациенток с вазомоторными симптомами.

• Изучение различий влияния на организм женщины резкой отмены ЗГТ или постепенного снижения доз, включая воздействие на плотность кости в течение 2-3 лет после отмены терапии.

• Эффект прекращения ЗГТ на показатели здоровья женщин, на которые она может оказывать влияние.

• Влияние эстрогенов и прогестагенов у женщин в постменопаузе с такими заболеваниями, как сахарный диабет или артериальная гипертензия, и оценка потенциальных эффектов ЗГТ на неблагоприятные события, связанные с этими состояниями.

• Разработка надежных методов выявления пациенток с риском тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, необходимых для оценки потенциальной наклонности женщин к гиперкоагуляции под влиянием эстрогенов.

• Выявление популяции женщин, у которых монотерапия эстрогенами или комбинированный режим ЗГТ

оказывали бы более благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, познавательную функцию и показатели здоровья в целом.

• Совершенствование методов объективной характеристики вазомоторных симптомов, включая тяжесть их проявлений, степень нарушения работоспособности и качества жизни, необходимых для оценки эффективности новых препаратов.

• Оценка частоты ИБС, рака молочных желез, деменции и других показателей здоровья у женщин с преждевременной менопаузой.

• Объективная оценка показателей качества жизни в течение менопаузального перехода.

• Определение корреляции между отдельными характеристиками переходного периода и различными формами остеоартрита, а также влиянием гормональной терапии на это заболевание.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗГТ назначается по четким показаниям, прежде всего для купирования менопаузальных и урогенитальных симптомов. Для этих целей в настоящее время не существует другой эффективной альтернативы эстрогенной и эстроген/прогестагенной терапии. ЗГТ может быть выбрана в качестве начального этапа для профилактики остеопороза и сокращения частоты переломов у женщин с высоким риском. Новые данные и ре-анализ результатов предыдущих исследований с учетом возраста их участниц, свидетельствуют о том, что для большинства женщин потенциальные, благоприятные эффекты эстрогенов являются значительными, а риски — минимальными, если лечение начато в ранней постменопаузе. В таких случаях ЗГТ не только купирует вазомоторные симптомы, но и служит

профилактикой долговременных дегенеративных заболеваний, таких как остеопоротические переломы, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и, возможно, когнитивных нарушений. Существует незначительный дополнительный риск развития венозной тромбоэмболической болезни, инсульта и рака молочных желез (на фоне длительной комбинированной ЗГТ), однако отбор пациенток и тщательное наблюдение за ними в ходе лечения минимизируют эти риски. Потребность в продолжении лечения, наличие показаний и баланс пользы/риска должны пересматриваться ежегодно после проведения необходимого обследования, особенно, при длительном применении ЗГТ.

# ССЫЛКИ

Все ссылки разделены на группы, которые предваряются заголовками. Ссылки не дублируются под несколькими заголовками. Приведен уровень доказательности представленных данных.

**Позиции, касающиеся гормональной терапии, и рекомендации**

Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и соавт. Ведение женщин с сердечно-сосудистым рис-ком у женщин в пери и в постменопаузе: Консенсус российских кардиологов и гинекологов. Consilium Medicum 2008;10:5-18 (С)

Сметник В.П., Юренева С.В., Коновалова В.Н. и соавт. Заместительная гормональная терапия. В сборнике «Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» под ред. Лесняк О.М., Беневолентской Л.И. Москва «ГЭОТАР-Медиа», 2009; с. 130-152. (С)

AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists med-

ical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. Endocr Pract 2006;12:315-337. (C)

IMS Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause

M.N. Birkhauser, N. Panay, D.F. Archer, D. Barlow, H. Burger, M. Gambacciani, S. Goldstein, J.A. Pinkerton, D.W. Sturdee. Climacteric 2008;11:108-123 (C)

The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. A. Gompel, S. Rozenberg, D.H. Barlow, the EMAS board members. Maturitas 2008;61:227-232 (C)

The North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2005;12:497-511. (C).

The North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2004;11:589-600. (C)

The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society/ Menopause2006;13(3): 340-367. (C)

Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: 2010 Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010;17(1):25-54.

Pines A., Sturdee D.W., Birkhäuser M.H., de Villiers T., Naftolin F., Gompel A., Farmer R., Barlow D., Tan D., Maki P., Lobo R., Hodis H. et al. on behalf of the International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions // Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues — March 29–30, 2008. http://www.imsociety.org (C)

US Preventive Services Task Force. Hormone therapy

for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2005;142(10):855-860.

**Влияние гормональной терапии на менопаузальные симптомы, качество жизни и заболеваемость/смертность**

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 337: noncontraceptive uses of the levonorgestrel intrauterine system. Obstet Gynecol 2006;107:1479-1482. (C)

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al, for the Women`s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women`s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1701-1712. (A)

Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatmentrelated effects of estrogen and progestin in the Women`s Health Initiative. Obstet Gynecol 2005;105:1063-1073. (A) Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. Obstet Gynecol 2002;100:1209-1218. (A).

Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on healthrelated quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women`s Health Initiative randomized clinical trial. Arch Intern Med 2005;165:1976-1986. (A)

Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA 2005;293:330-339. (A)

Danforth KN, Townsend MK, Lifford K, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. Am J Obstet Gynecol 2006;194:339-345. (B).

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. (A)

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A. et al. Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women // Cochrane Database Syst Rev 2005; 20(3) :CD004143. (A)

Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. Am J Med 2005;118:1232-1239. (A)

Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. Menopause 2006;13:370-376. (A).

Hammar MT et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability Br J Obstet Gynaecol 2007;114:1522-9 (A)

Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on healthrelated quality of life. N Engl J Med 2003;348:1839-1854. (A)

Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA 2005;293:935-948. (A)

Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and responses to recent evidence. JAMA 2004;291:47-53. (C)

Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. JAMA 2002;287:591-597. (A).

HolzerG, Riegler E, Honigsmann H, Farokhnia S, Schmidt JB. Effects and side-effects of 2% progesterone

cream on the skin of periand postmenopausal women: results from a double-blind, vehiclecontrolled, randomized study. Br J Dermatol 2005;153:626-634. (A)

National Institutes of Health. State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. Ann Intern Med 2005;142:1003-1013. (C)

Nielsen TF, Ravn P, Pitkin J, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy improves postmenopausal quality of life: a 2-year placebocontrolled study. Maturitas 2006;53:184-190. (A)

Nijland EA et al. Tibolone and Transdermal E2/NETA for the Treatment of Female Sexual Dysfunction in Naturally Menopausal Women: Results of a Randomized Active-Controlled Trial. J Sex Med 2008;5:646-56 (A)

Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. JAMA 2005;294:183-193. (B)

Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. Arch Intern Med 2006;166:1262-1268. (B)

Paganini-Hill A, Corrada MM, Kawas CH. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. Menopause 2006;13:12-18. (C)

Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2004;19:791-804. (C)

Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schluchter M, Hamilton JC. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. Menopause 2002;9:402-410 (C)

Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralowdose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. Obstet Gynecol 2005;106:946-952. (A).

Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. Fertil Steril 2005;84:285-288. (C)

Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1701-1712. (A)

**Влияние гормонов на метаболические процессы, ишемическую болезнь сердца, венозную тромбоэмболию, инсульт, сахарный диабет, артериальное давление**

Angerer P, Kothny W, Sto¨ rk S, von Schacky C. Hormone replacement therapy and distensibility of carotid arteries in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2000;36:1786-1796. (A)

Angerer P, Sto¨rk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:262-268. (A)

Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause 2006;13:265-79 (A)

Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al, for the WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBIsponsored WISE Study. J Am Coll Cardiol 2003;41:413-419. (C)

Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al, for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006;355:125-137. (A)

Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women`s Health Initiative randomised trial. Diabetologia 2006;49:459-468. (A).

Burger H.G. Hormone therapy in the WHI era. J Obstet

Gynaecol 2006; 46(2):84-91. (C)

Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007; 115(7):840-845. (B)

Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab 003;88:2404-11 (C)

Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al, for The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. Lancet 2002;360:2001- 2008. (A).

Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofiel PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. Br J Obstet Gynaecol 2002;109:1056-1062. (A)

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP el. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003 (A)

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004;292:1573-1580. (A)

ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002;360:2001-2008 (A)

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A et al. Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2005;Vol. 20(3) :CD004143. (A)

Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV, for the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute

myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. Circulation 2003;107:43-48. (A)

Genazzani A, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. Gynecol Endocrinol 2006;22:145-50 (C)

Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:49-57. (C)

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000;133:933-941. (A)

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses'Health Study: a prospective, observational study. Ann Intern Med 2001;135:1-8 (A)

Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. N Engl J Med 2003; 348:645-650. (A)

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of tome since menopause and age at initiation of hormone therapy. Ann Intern Med 2008;168:861-6. (A)

Guthrie J.R., Dennerstein L., Taffe J.R., Lehert P., Burger H.G. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. Climacteric 2004;7:375–89 (A)

Heckbert SR, Kaplan RC, Weiss NS, et al. Risk of recurrent coronary events in relation to use and recent initiation of postmenopausal hormone therapy. Arch Intern Med 2001; 161:1709-1713. (C)

Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on stroke in the Women`s Health Initiative:

a randomized trial. Circulation 2006;113:2425-2434. (A)

Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000;343:522-529. (A)

Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al, for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). Circulation 2002;105:2962-2967. (A).

Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al, for the Women`s Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2003;349:535-545. (A)

Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al, for Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001;135:939-953. (A)

Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women`s Health Initiative. Arch Intern Med 2006;166:357-365. (A)

Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Circulation 2000;102:2228-2232. (A)

Hu FB, Grodstein F, Hannekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. Arch Intern Med 1999;159:1061-1066. Level of evidence: (A)

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:58-66. (A)

Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardio-

vascular disease. Ann Intern Med 2002;137:273-284. (C).

Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003;138:1-19. (A).

Lemaitre RN, Weiss NS, Smith NL, et al. Esterified estrogen and conjugated equine estrogen and the risk of incident myocardial infarction and stroke. Arch Intern Med 2006;166:399-404. (C)

Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy early postmenopausal women. Arch Intern Med 2004;164:482-484. (A)

Lorenzo C, Williams K, Hunt K et al. The National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation and WHO definitions of metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular diseases and diabetes. Diabetes Care 2007;30:8-18 (A)

Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, et al. Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. Atherosclerosis 2003;168:91-98. (A).

Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. Fertil Steril 2004;82:391-397. (C).

Makela R, Dastidar P, Jokela H, et al. Relation of myeloperoxidase promoter polymorphism and long-term hormone replacement therapy to oxidized low-density lipoprotein autoantibodies in postmenopausal women. Scand J Clin Lab Invest 2006;66:371-383. (B)

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349:523-534. (A)

Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women`s Health Initiative Hormone Trial. Diabetologia 2004; 47:1175-1187. (A)

Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. Cardiovasc Res 2002;53:605-619.Biol 1997;17:3071-3078 (C)

Misso ML, Jang C, Adams J et al. Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and menopause transition. Maturitas 2005;51:299-306 (C)

Norman R.J. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for perimenopausal and postmenopausal women: weight and body distribution (Cochrane review). In The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update software (A)

Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. J Am Coll Cardiol 2006;47:1741-1753. (C).

Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Combined analysis of Women`s Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. Am J Epidemiol 2006;163:589-599. (C).

Preston RA, Alonso A, Darlene P et al. Additive effect of Drospirenone/17-ß-Estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril. American Journal of Hypertension 2005;18:797-804 (C)

Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. J Gen Intern Med 2006;21:363-366. (C)

Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM et al. Meta-anaysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes Obes Metab 2006;8:538-54. (A)

Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G, for the Estrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet 2003;362:428-432. (B)

Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). Circulation 2001;103:638-642. (A)

Sipila S. Body composition and muscle performance during menopause and hormone replacement therapy. J Endocrinol Invest 2003;26:893-901 (C)

Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. JAMA 2004;292:1581-1587. (B)

Stevenson J. Metabolic profile and cardiovascular system through menopause and ageing: impact on quality of life. In 6th IMS Workshop Proceedings. Menopause and Aging. Quality of life and sexuality, 2006, p.1-5 (C)

Ridker P M, Cook NR., Lee I-M et al . A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. N Engl J Med 2005;352:1293-304 (A)

Rodriguez C, Calle EE, Patel AV, Tatham LM, Jacobs EJ, Thun MJ. Effect of body mass on the association between estrogen replacement therapy and mortality among elderly US women. Am J Epidemiol 2001;153:145-152 (B)

Rosano G, Vitale C, Fini M. Statins for prevention of cardiovascular disease in women: one size fit all? Climacteric 2008;11:347-350 (C)

Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345:1291–7 (B)

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1243-1249. (A).

Vitale C., Rosano G.. Hypertension: the most relevant modifiable risk factor for cardiovascular disease during the menopause. Gynecol Forum 2007;2:6-10 (C)

Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study research group. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med 2003;138:81-89. (B)

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women`s Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003;289:2673-2684. (A)

Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2432-2440. (A)

White W.B., Pitt B., Preston R.A., Hanes V. Effect of a New Hormone therapy, DRSP and 17 ß-E2 in Postmenopausal Women with Hypertension. Hypertension 2006; 48:1-8 (B)

The Writing Group for the PEPI Trial. Effect of estrogen and estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1995;273:199-208 (A)

Writing Group for the Women's Health Initia¬tive Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33 (A)

Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1701-1712. (A)

Yeboah J, Reboussin DM, Waters D, Kowalchuk G,

Herrington DM. Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flow-mediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. American Heart Journal 2007;153:439–44. (C)

Yosefy C, Feingold M. Continuation of hormone replacement therapy during acute myocardial infarction after the Women`s Health Initiative study. Is it the time for change? Int J Cardiol 2006;107: 293-298. (C)

**Влияние гормонов на рак**

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women`s Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;290:1739-1748. (A)

Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;14:1704-1712. (A)

Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women`s Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. Maturitas 2006:55: 103-115. (A)

Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-427. (C)

Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2007;369:1703–10 (A)

Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med 2006;166:1027-1032. (C)

Chiaffarino F., Pelucchi C., Parazzini F. et al. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer Ann.

Oncol 2001;12:337-341. (C)

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women`s Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;289:3243-3253. (A)

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:991-1004. (A)

Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. Hum Reprod Update 2005;11:545-560. (C)

Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. British Journal of Cancer 2007;96:151–6 (C)

Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J Natl Cancer Inst 2002;94:606-616. (C)

Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer 2005;114:448-454. (C)

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. (A)

Grady D., Gebretsadik T., Kerlikowske K. et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995;85:304-313. (A)

Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. Ann Intern Med 1999;130:262-269. (A)

Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am J Med 1999;106:574-582. (C)

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000;133:933-941. (B)

Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer [erratum in: JAMA 2002;288:2544]. JAMA 2002;288:334-341. (B)

Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. JAMA 2003;289:3254-3263. (B)

Kenemas P, Bundred NJ, Foidart J-M et al. Safety and Efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2009;10:135-146. (A)

McTiernan A, Martin CF, Peck JD, et al, for the Women`s Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen-plusprogestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women`s Health Initiative randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:1366-1376. (A)

Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. Cancer 2003;97:1387-1392. (B)

Sit A.S., Modugno F., Weissfeld J.L. et al. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. Gynecol. Oncol 2002;86:118-123. (C)

Otto C., Fuchs I, Altmann H.et al. Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate. Endocrinology 2008;149(8):3952-59. (C)

Panoulis C., Lambrinoudaki L., Vourtsi A. et al.

Progestin may modify the effect of low-dose hormone therapy on mammographic breast density. Climacteric 2009;12:240-247 (A)

Speroff L. Clinical appraisal of the Women's Health Initiative. J Obstet Gynaecol Res 2005;31(2):80-93. (D)

Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al, for the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2006;295:1647-1657. (A)

Syed V, Ho SM. Progesterone-induced apoptosis in immortalized normal and malignant human ovarian surface epithelial cells involves enhanced expression of FasL. Oncogene 2003;22:6883–90). (C)

Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. Arch Intern Med 2006;166:1483-1489. (C)

US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2005; 142(10):855-860. (A)

Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS) Va systematic enquiry and overview. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;125:9-28. (C).

von Schoultz E, Rutqvist LE, for the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:533-535. (C)

Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Hauger KL, et al. Hormonereplacement therapy regimens and breast cancer risk. Obstet Gynecol 2002;100:1148-1158. (B)

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in

healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // J. Am. Med. Assoc 2002; 288:321-323. (A)

**Влияние гормонов на костную систему**

Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. Menopause 2003;10:412-419. (B)

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al, for the Women`s Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women`s Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;290:1729-1738. (A)

Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L et al. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. Arthritis Rheum 2006;54:3194-204 (A)

Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition in substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women`s Health Initiative. Am J Clin Nutr 2005;82:651-656. (A)

Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. The New England Journal of Medicine 2008;359:697–708 (A)

Delmas P.D., et al. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal. Osteoporos Int 2008 Aug; 19(8):1153-60 (A)

Dougados M. Monitiring osteoarthritis progression and therapy. Osteoartritis Cartilage 2004 12(Suppl A):55-60 (C)

Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2004;104:443-451. (A)

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q,

Suckling JA; Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 20(3) :CD004143. (A)

Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4914-4923. (A)

Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, for the PEPI Safety Follow-up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-Up Study. Arch Intern Med 2002;162:665-672. (A)

Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002;137:875-883. (A)

Huang A.J, Ettinger B, Vittinghoff E, Ensrud K.E, Johnson K.C, Cummings S.R. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women . J Bone Miner Res 2007;22(11):1791-1797. (C)

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th edition, July 2006. www.icsi.org (C)

ICSI Health Care Guideline: Menopause and Hormone Therapy: Collaborative decision-Making and Management. 8th edition, October 2006. www.icsi.org (C)

Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. J Bone Miner Res 2006;21:817-828. (A)

Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster

J.Y., Borgstrom F., Rizzoli R. European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008;19: 399-428. (C)

Mosekilde L., Vestergaard P., Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. BMJ Clin Evid 2008;1:1109-1134. (C)

Muscat Baron Y, Brincat MP, Galea R, Calleja N. Low intervertebral disc height in postmenopausal women with osteoporotic ver¬tebral fractures compared to hormone-treated and untreated postmenopausal women and premenopausal women without fractures. Cli-macteric 2007;10:314-19 (B)

The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2006;13:340-367. (C)

Pines A., Sturdee D.W., Birkhäuser M.H.et al. on behalf of the International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues. March 29–30, 2008. http://www.imsociety.org. (C)

Rejnmark L., Vestergaard P., Toffeng C.L. et al. Response rates to oestrogen treatment in perimenopausal women: 5-year data from The Danish Osreoporosis Prevention Study (DOPS). Maturitas 2004;48:307-320. (B)

Rosen C.J, Brown S.A. A rational approach to evidence gaps in the management of osteoporosis Am J Med 2005;118(11):1183-1189. (C)

Rossouw J.E, Prentice R.L, Manson J.E, Wu L, Barad D, Barnabei V.M, Ko M, LaCroix A.Z, Margolis K.L, Stefanick M.L. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007;297:1465-77 (A)

Rubinacci A., Peruzzi E., Modena A.B. et al. Effect of low-dose treansdermal E2/NETA on the reduction of postmenopausal bone loss in women . Menopause 2003; 10:241-249. (C)

Scottish Intercollegiate guidelined Network. Management of osteoporosis. A national guideline, June 2003, www. Sign.ac.uk (C)

Stevenson J.C. Justification for the use of HRT in the long-term prevention of osteoporosis. Maturitas 2005; 51(2):113-126. (C)

Thomsen A.B., Silvestri S., Haarbo J. et al. Associated response in bone and lipids during hormone replacement therapy. Maturitas 2004; 47: 39-45. (C)

Van de Weijer P.H, Mattsson L.A, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. Maturitas 2007; 56(3): 231-248 (C)

Warming L, Ravn P, Christiansen C. Levonorgestrel and 17beta-estradiol given transdermally for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Maturitas 2005;50(2):78-85. (C)

Wells G., Tugwell P., Shea B. et al. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women Endocrine Rew 2002;23:529-539. (A)

Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. JAMA 1996;276:1389-1396. (A)

Writing Group for the Women`s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women`s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333. (A)

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial J Am Med Assoc. 2002;288:321-323. (A)

Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National

Osteoporosis Risk Assessment. Obstet Gynecol 2004;103:440-446. (B)

Tanko LB, SØndergaad B-C, Oestergaard s et al.

An update review of cellular mechanisms conferring the direct and indirect effects of estrogen on articular cartilage. Climacteric 2008;11:4-16 (C)

Wluka AE, Davis SR, Bailey M et al. Users of estrogen replacement therapy have more knee cartilage then nonusers. Ann Rheum Dis 2001;60:332-6. (C)

**Влияние гормонов на головной мозг**

Albertazzi P, Purdie DW. The life and times of the estrogen receptors: an interim report. Climacteric 2001;4:194-202 (C)

Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavis A, Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. Neurobiol Aging 2006;27:141-149. (A)

Archer JS, Love-Geffen TE, Herbst-Damm KL, Swinney DA, Chang JR. Effect of estradiol versus estradiol and testosterone on brainactivation patterns in postmenopausal women. Menopause 2006;13: 528-537. (B)

Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C, for the PERF Study Group. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. Menopause 2005;12:12-17. (C)

Birge SJ. Estrogen and the brain: implications for menopause management. In Menopause. The State of the Art — in research and management. Ed. P.G. Schneider. The Parthenon Publishing Group, 2002:191-195 (C)

Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. JAMA 2006;295:1824-1830. (D)

Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. Am J Public Health 2001;91:1435-1442. (B)

Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow

BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. Arch Gen Psychiatry 2006;63:385-390. (B)

Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al, for the Women`s Health Initiative Memory Study Investigators. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women`s Health Initiative Memory Study. JAMA 2004;291:2959-2968. (A)

Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch Gen Psychiatry 2006;63:375-382. (B)

Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. Arch Gen Psychiatry 2004;61:62-70. (B)

Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Am J Med 2002;113:543-548. (A)

Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer`s disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. Neuroscience 2006;138: 1031-1039. (C)

Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer`s disease risk: interaction with age. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:103-105. (B)

Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. Neurology 2003;60:1369-1371. (B)

Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. Neuroscience 2000;101:485-512. (D).

Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. Neurology 2004;63:101-107. (B)

Ford DE, Cooper-Patrick L. Sleep disturbances and mood disorders: an epidemiologic perspective. Depress Anxiety, 2001;14:3-6 (D)

Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Am J Med 2002;113:543-548 (B)

Green RA. Measurement of estrogen's effects on the brain using modern imaging techniques. Menopausal Med 1999;7:9-12 (C)

Kruijver FPM, Swaab DF. Sex hormone receptors are present in the human suprachiasmatic nucleus. Neuroendocrinology 2002;75:296-305 (C)

Lebrun CE, van der Schouw YT, de Jong FH, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Endogenous oestrogens are related to cognition in healthy elderly women. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:50-55. Level of (D)

MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. Menopause 2006;13:28-36. (D)

Maki PM. A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function: effects of age at initiation and progestin use. Ann NY Acad Sci 2005;1052:182-197. 305 (C)

Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. Neurology 2003;61:801-806. (B)

Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Biol Psychiatry 2004;55:406-412. (A)

Nilsen J, Brinton RD. Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: Synergy by progesterone and 19-norprogesteron and antagonism by medroxyprogesterone

acetate. Endocrinology 2002;143:205-12 (D)

Osterlund MK, Keller E, Hurd Yl. The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha masseger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. Neuroscience 2000;95:333-42 (C)

Owens JF, Matthews KA. Sleep disturbance in healthy middle-aged women. Maturitas 1998;30;41-50 (C)

Tang M-X, Jacobs D, Stern Y et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 1996;348:429-32 (D)

Ressler KJ, Nemeroff ChD. Role of serotoninergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. Depression and Anxiety 2000;12:2-19

Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al; Women`s Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1802-1810. (A)

Schiff R, Bulpitt CJ, Wesnes KA, Rajkumar C. Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomised placebo controlled pilot crossover study. Psychoneuroendocrinology 2005;30:309-315. (A)

Schmidt PJ, Haq NA, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. Am J Psychiatry 2004;161:2238-2244. (B)

Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. Am J Obstet Gynecol 2000;183:414-420. (A).

Scobie GA, Macpherson S, Millar MR et al. Human oestrogen receptors:differential expression of ER alpha or beta and the identification of ER beta variants. Steroids 2002;67:985-8 (C)

Sherwin BB. Surgical menopause, estrogen, and cognitive function in women: what do the findings tell us? Ann NY

Acad Sci 2005;1052:3-10. (C)

Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al, for the Women`s Health Initiative Memory Study Investigators. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women`s Health Initiative Memory Study. JAMA 2004:291:2947-2958. (A)

Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2001;58:529-534. (A)

Stewart DE, Rolfe DE, Robertson E. Depression, estrogen, and the Women's Health Initiative. Psychosomatics 2004;45:445-447. (B)

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women`s Estrogen for Stroke Trial (WEST). Am J Obstet Gynecol 2005;192:387-393. (A)

Woods NF, Mariella A, Mitchell ES. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: approaches to studying patterns in longitudinal data. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:623-632. (C)

Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al. Effect of raloxifene on the prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. Am J Psychiatry 2005;162:683-690. (A)

Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al, for the Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. JAMA 2002;288:2123-2129. (C)

**Эффекты низкодозированных гормонов**

Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. Fertil

Steril 2001;75:1080-1087. (A)

Brynhildsen J, Hammar M. Low dose transdermal estradiol/norethisterone acetate treatment over 2 years does not cause endometrial proliferation in postmenopausal women. Menopause 2002;9:137-144. (A)

Diem S, Grady D, Quan J, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on postmenopausal symptoms in women aged 60 to 80 years. Menopause 2006;13:130-138. (A)

Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, et al. Effects of longterm and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. Menopause 2002;9:58-64. (B)

Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. Obstet Gynecol 2005;105:779-787. (A).

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA 2002;287:2668-2676. (A)

Pickar JH, Yeh I-T, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. Fertil Steril 2003;80:1234-1240. (A)

Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralowdose micronized 17A-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:1042-1048. (A)

Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. Obstet Gynecol 1996;88:587-592. (A)

Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on

vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients: the Esclim Study Group. Am J Obstet Gynecol 1999;181:71-79. (A)

Utian WH, Gass MLS, Pickar JH. Body mass index does not influence response to treatment, nor does body weight change with lower doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in younger, postmenopausal women. Menopause 2004;11:306-314. (A)

Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 2001;75:1065-1079. (A)

Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, et al. Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. Arch Neurol 2006;63:945-950. (A)

Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2002;360:942-944. Level of evidence: III. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, 2nd ed. Geneva, Switzerland: CIOMS, 1998. (C)

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD004143. (C)

Trussell J, Jordan B. Reproductive health risks in perspective. Contraception 2006;73:437-439. (D)US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2005;142:855-860.(C)

Уровни доказательности рекомендаций, разработанных на основе *:

Уровень А: мета-анализа результатов рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) (randomized controlled trials) или данных одного крупномасштабного РКИ с хорошим дизайном.

Уровень В: данных испытаний с высоким уровнем дизайна, но без рандомизации, например, когортных исследований (cohort studies); данных описательных исследований (non-experimental descriptive studies), исследований «случай-контроль» (case-control studies), желательно представленных несколькими центрами или исследовательскими группами; сравнительных иследований (comparative studies), корреляционных исследований (correlation studies) и одномоментных исследований (cross-sectional studies); некотролируемых экспериментальных работ с убедительными результатами, которые можно отнести к доказательным.

Уровень С: мнений авторитетных специалистов, базирующихся на клиническом опыте; данных, полученных при изучении отдельных случаев (case report, clinical examples); консенсусов специалистов (consensus opinion of authorities) и заключений экспертных комитетов (expert committee reports).

*US Preventive Services Task Force. Guide to Clinician Ptrventive Services: *Report of the US Preventive Services Task Force, 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 1996*

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
БРА— блокаторы рецепторов к ангиотензину
ГАМК — гамма амино-масляная кислота
ГИ — гиперинсулинемия
ГМП — гиперактивный мочевой пузырь
ГТ — гормональная терапия
ВТЭ — венозная тромбоэмболия
ДЭРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ИАП-1 —ингибитор активатора плазминогена-1
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КЭЭ — конъюгированные эквинные эстрогены
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛНГ-ВМС — внутриматочная система с левоноргестрелом
Лп(а) — липопротеин (а)
МПА — медроксипрогестерона ацетат
МПК — минеральная плотность кости
МР — минералокортикоидные рецепторы
МС — метаболический синдром
НК-ЭПТ — непрерывная комбинированная эстроген-прогестагенная терапии
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
ОБ — окружность бедер
ОТ— окружность талии
ОХС — общий холестерин
ПНЖК — полинасыщенные жирные кислоты

ПО — постменопаузальный остеопороз
ПР — прогестероновые рецепторы
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ — рандомизированные клинические исследования
РМЖ — рак молочных желез
СЖК — свободные жирные кислоты
СД — сахарный диабет
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СЭРМ — селективные эстроген-рецепторные модуляторы
ТГ — триглицериды
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
УГР — урогенитальные расстройства
ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ЦК—ЭПТ— циклическая комбинированная эстроген—прогестагенная терапия
ЦНС — центральная нервная система
ЭТ — эстрогенная терапия
ЭР — эстрогеновые рецепторы
ЭПТ — эстроген—прогестагенная терапия

# ПРИЛОЖЕНИЯ

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (ВНОК), 2007

| Параметр | Показатели |
|---|---|
| **Центральное ожирение** плюс: | **ИМТ >30 кг/м$^2$ окружность талии ≥ 80 см** |
| Уровень триглицеридов | ≥ 1.7 ммоль/л |
| Снижение уровня ЛПВП | < 1.0 ммоль/л |
| Повышение уровня ЛПНП | > 3.0 ммоль/л |
| Гипертензия | САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. |
| Нарушение толерантности к глюкозе | Уровень глюкозы натощак ≥ 6.1 ммоль/л или через 2 часа после проведения ОГТТ — от ≥ 7,8 до 11,1 ммоль/л |

САД, систолическое артериальное давление; ДАД, диастолическое артериальное давление; ЛПВП, липопротеины высокой плотности; ЛПНП, липопротеины низкой плотности; ОГТТ — оральный глюкозотолерантный тест

# ИНТЕРАКТИВНЫЙ ОДНОМИНУТНЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА

**Ваш семейный анамнез**

1. Имеет ли кто-либо из Ваших родителей диагностированный остеопороз или переломы костей в результате небольших травм (при падении с высоты собственного роста или ниже)?

ДА НЕТ

2. Не было ли у кого-то из родителей «горба вдовы» (выраженная сутулость)?

ДА НЕТ

**Ваши собственные факторы риска**

В данном разделе отмечены неизменяющиеся факторы риска, потенцирующие снижение минеральной плотности костной ткани.

1. Вам 40 лет или старше?

ДА НЕТ

2. Был ли у Вас когда-либо во взрослом возрасте перелом костей в результате незначительной травмы?

ДА НЕТ

3. Часто ли Вы падаете (более чем 1 раз в прошлом году) или боитесь ли Вы упасть, потому что Вы «хрупкая»?

ДА НЕТ

4. Имеется ли у Вас снижение роста более чем на 3 см после 40 лет?

ДА НЕТ НЕ ЗНАЮ

5. У Вас низкая масса тела (ИМТ $\leq$ 19кг/м$^2$)?

ДА НЕТ

6. Принимали ли Вы кортикостероидные препараты (преднизолон и т.д.) более 3 месяцев подряд?

ДА НЕТ

7. Был ли у Вас когда-либо диагностирован ревматоидный артрит?

ДА НЕТ

8. Было ли когда-либо повышение функции щитовидной железы или повышение функции паращитовидной железы?

ДА НЕТ

9. Для женщин старше 45 лет: характерно ли для Вас наступление менопаузы до 45 лет?

ДА НЕТ

10. Были ли у Вас периоды отсутствия менструации в течение 12 месяцев подряд и более (беременность, менопауза и удаление матки не учитываются)?

ДА НЕТ

11. Имеется ли у Вас в анамнезе удаление яичников в возрасте до 50 лет и при этом, Вы не получали заместительную гормональную терапию?

ДА НЕТ

**Ваш образ жизни**

Изменяющиеся факторы риска.

1. Употребляете ли Вы алкоголь более, чем 100 мл в день?

ДА НЕТ

2. Курите ли или курили ранее в течение какого-либо времени?

ДА НЕТ

3. Ваш уровень физической активности меньше чем 30 минут в день? (домашняя работа, работа по саду, бег и т.д.)

ДА НЕТ

4. Избегаете ли Вы потребления молока или не переносите молоко и молочные продукты?

ДА НЕТ

5. Бываете ли Вы на свежем воздухе более 10 минут в день с ультрафиолетовой инсоляцией открытых частей тела? (без употребления витамина Д).

ДА НЕТ

**http://www.iofbonehealth.org/home.html**

***Таблица (Заключение)***

| | | Уровень доказательности |
|---|---|---|
| 1 | ЗГТ достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани. | A |
| 2 | Применение ЗГТ предотвращает потери костной массы как у здоровых женщин, сохраняя МПК, так и при остеопении, повышая плотность костной ткани. Эффект ЗГТ коррелирует с длительностью терапии и дозами эстрогенов. Доказан положительный эффект на МПК даже низкодозированных препаратов. | A |
| 3 | Эффективность ЗГТ повышается при присоединении препаратов кальция (от 800 до 1200 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ), а также физической нагрузки. | A, B |
| 4 | ЗГТ эффективна для профилактики остеопоротических переломов. Длительное применение ЗГТ снижает риск возникновения переломов различной локализации. | A |
| 5 | Форма применения эстрогенов и тип прогестагена принципиального значения для костного обмена не имеют. | B, C |
| 6 | ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна в лечении остеопороза. | B, D |

«Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение», 2008 г. Раздел 4.2.3. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

*Таблица (Рекомендации)*

| | | Уровень доказательности |
|---|---|---|
| 1 | Назначение ЗГТ женщинам в возрасте 60 лет и старше с длительностью постменопаузы более 10 лет нецелесообразно | A |
| 2 | Женщинам в постменопаузальном периоде в возрасте до 60 лет, ЗГТ может назначаться с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия климактерических симптомов, при условии наличия у пациенток низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. | D |
| 3 | Вопрос о назначении и длительности ЗГТ решается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учетом противопоказаний и возможного риска осложнений. | D |

«Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение», 2008 г. Раздел 4.2.3. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

# ОПРОСНИК ПО СОСТОЯНИЮ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН (WHQ)

Укажите, пожалуйста, как Вы себя чувствуете сейчас, или как Вы себя чувствовали ПОСЛЕДНИЕ НЕСКОЛЬКО ДНЕЙ, поставив галочку в соответствующем квадрате. Ответьте, пожалуйста, на все вопросы.

| | | Да, конечно | Да, иногда | Нет, не очень | Совсем нет |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Я рано просыпаюсь и затем плохо сплю до утра | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2 | Я испытываю сильный страх или панику без каких-либо видимых причин | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3 | Я чувствую себя несчастной и грустной | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4 | Я испытываю тревогу, когда я выхожу из дома одна | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5 | Я ко всему потеряла интерес | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6 | Я испытываю учащенное сердцебиение или нервную дрожь в животе | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7 | Мне по-прежнему нравится то, что нравилось раньше | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8 | Жизнь кажется мне бессмысленной | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 9 | Я чувствую себя напряженной или «на взводе» | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 10 | У меня хороший аппетит | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 11 | Я беспокойна, и мне не усидеть на месте | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 12 | Я более раздражительна, чем обычно | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 13 | Меня беспокоит то, что я старею | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 14 | У меня болит голова | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 15 | Я чувствую себя более усталой, чем обычно | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 16 | У меня кружится голова | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 17 | Моя грудь болезненно чувствительна или причиняет мне беспокойство | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 18 | Я испытываю боли в спине, руках или ногах | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | | Да, конечно | Да, иногда | Нет, не очень | Совсем нет |
|---|---|---|---|---|---|
| 19 | Я испытываю приливы | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 20 | Я более неуклюжа, чем обычно | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 21 | Я чувствую себя довольно живой и эмоциональной | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 22 | Я испытываю спазмы или боли в животе | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 23 | Меня подташнивает или мутит | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 24 | Я потеряла интерес к сексуальной жизни | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 25 | Я довольна собой | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 26 | У меня обильные менструации | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 27 | Я потею по ночам | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 28 | Я ощущаю вздутие живота | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 29 | Мне трудно заснуть | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 30 | Я часто ощущаю покалывания в кистях рук и ступнях | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 31 | Я довольна моими нынешними сексуальными отношениями (пожалуйста, пропустите этот вопрос, если у Вас нет сексуальных отношений) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 32 | Я чувствую себя физически привлекательной | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 33 | Мне трудно сосредоточиться | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 34 | Из-за сухости во влагалище у меня возникают неприятные ощущения во время полового акта (пожалуйста, пропустите этот вопрос, если у Вас нет сексуальных отношений) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 35 | Необходимость помочиться возникает у меня чаще, чем обычно | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 36 | У меня плохая память | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 37 | Вам очень трудно справляться с какими-либо из перечисленных симптомов? ДА/НЕТ. Если да, укажите с какими: | | | | |

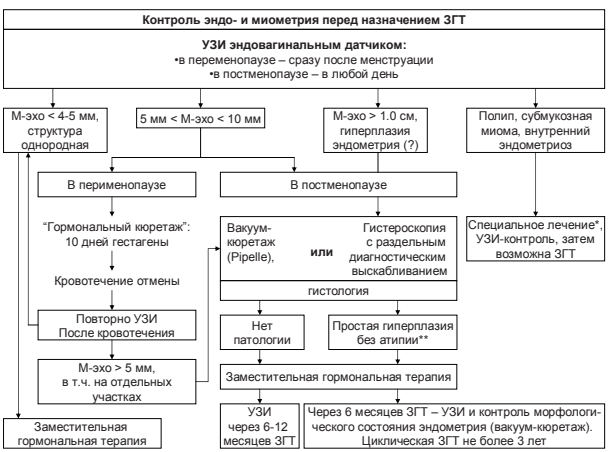
© Dr Myra Hunter, University College London, UK
f:\institut\cultadap\project\sc2555\finalversions\whqrusq.doc

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ УРОВНЕЙ АД (ММ РТ. СТ.)

| Категория | САД | ДАД |
|---|---|---|
| Оптимальное | <120 | <80 |
| Нормальное | 120–129 | 80–84 |
| Высокое нормальное | 130–138 | 85–89 |
| Степень 1 (мягкая) | 140–159 | 90–99 |
| Степень 2 (умеренная) | 160–179 | 100–109 |
| Степень 3 (тяжелая) | ≥180 | ≥110 |
| Изолированная систолическая АГ | ≥140 | <90 |

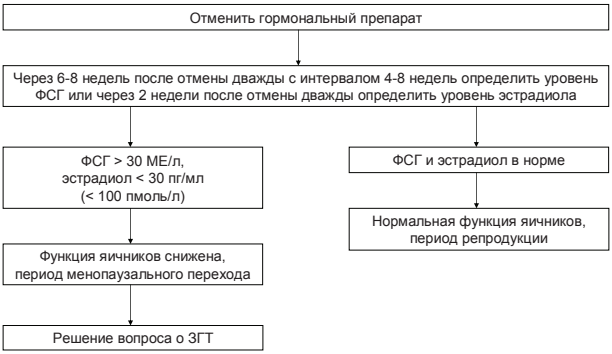
Классификация ВОЗ/МОАГ, 1999

# КОНТРОЛЬ ЭНДО- И МИОМЕТРИЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЗГТ

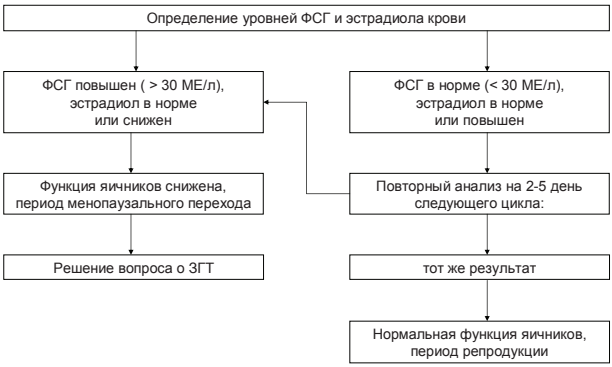


# АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЗГТ

1. Если пациентка на момент обследования принимает препараты половых гормонов (прогестагены, КОК или ЗГТ)




2. Если пациентка на момент обследования не принимает никаких гормональных препаратов



## ОПРОСНИК ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РИСКА ТРОМБОЗОВ

1. Были ли у Вас или ближайших родственников инсульты/инфаркты миокарда в молодом возрасте?

2. Проходили ли Вы или кто-нибудь из ближай-ших родственников тестирование на наследственную (генетическую) предрасположенность к тромбо-образованию?

3. Было ли у Вас в анамнезе привычное невынашивание беременности и/или преждевременные роды, мертворождения?

4. Страдаете ли Вы варикозным расширением вен?

5. Были ли у Вас тромбозы/тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен голени, тромбоэмболия легочной артерии) ранее?

6. Повышалось ли у Вас АД во время беременности (гестоз)?

7. Отмечались ли периоды неподвижности (болезнь, травма) более суток в последние 2 недели или предстоят в ближайшее время?

8. Предстоит ли Вам в ближайшее время плановая хирургическая операция?

9. Больны ли Вы раком или страдали раком ранее?

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем пациенткам уже в перименопаузе, особенно при наличии факторов риска ССЗ, и включают:

- отказ от курения; установлено, что у женщин курение оказывает более негативное воздействие, чем у мужчин; выкуривание даже от 1 до 4 сигарет в день увеличивает риск развития ИБС в 2,4 раза.
- нормализация массы тела (ИМТ < 25 кг/м2);
- снижение потребления алкогольных напитков (в спиртовом эквиваленте < 25 мл);
- физические упражнения на свежем воздухе, быстрая ходьба и плавание как минимум 30-40 минут за одно занятие 3-6 дней в неделю;
- снижение потребления поваренной соли (не более 2,5 мг/сут (примерно, 1 чайная ложка);
- правильное питание, подразумевающее соблюдение баланса между количеством и составом пищи, поступающей в организм, и его потребностями в ней.

Диетические рекомендации для женщин в постменопаузе:

- насыщенные жиры < 10% энергии суточного рациона (калорий);
- продукты с высоким содержанием растительных волокон;
- употребление в пищу различных фруктов, овощей, зерновых грубого помола;
- блюда из жирных сортов рыбы не менее 2-х раз в неделю;
- потребление 1 500 мг кальция в день (1 000 мг на фоне ЗГТ), а также витамина Д в дозе 800 МЕ в сутки у женщин в постменопаузе.;
- ограничение простых сахаров.

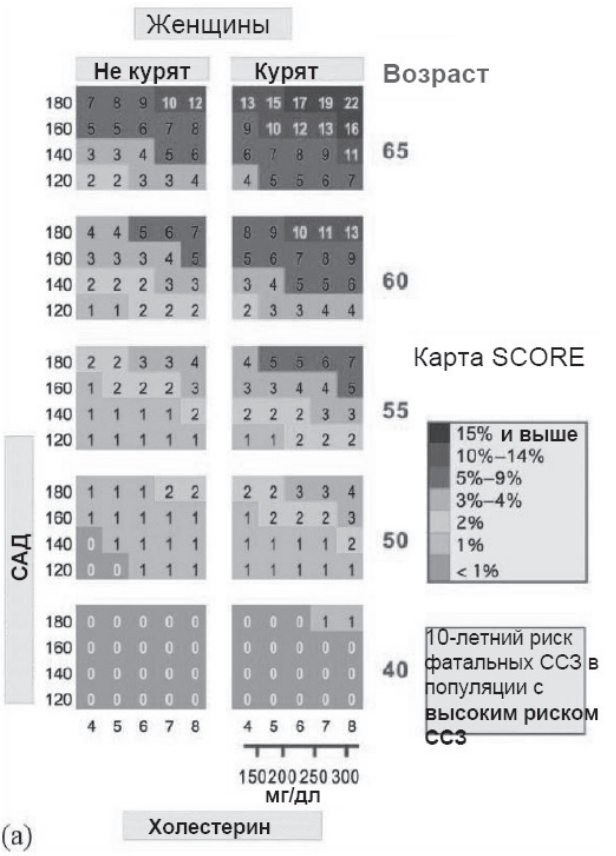
Соблюдение вышеуказанных мер по соблюдению здорового образа жизни позволяет:

- снизить АД;
- уменьшить потребность в гипотензивных препаратах и повысить их эффективность;
- благоприятно влияет на имеющиеся факторы риска;
- является первичной профилактикой артериальной гипертензии и ССЗ.

Адекватная физическая активность значительно снижает риск ИБС, артериальной гипертензии, СД 2 типа, дислипидемии, остеопороза, рака молочных желез и колоректального рака, ожирения и его неблагоприятных последствий. Рекомендуемые физические упражнения должны быть сбалансированными с учетом индивидуальных особенностей пациентки, состояния сердечно-сосудистой системы, мышечной силы и приспособлены к физическому состоянию женщины на данный момент.

Врач должен укреплять стремление пациентки поддерживать адекватный уровень физической активности практически пожизненно.

# КАРТА SCORE ДЛЯ ПОДСЧЕТА РИСКА ССЗ У ЖЕНЩИН



## КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ КАРТОЙ SCORE

- Для начала необходимо найти графу на пересечении двух показателей — возраста и статуса курения.

- Затем следует найти ближайшую графу с учетом уровня ОХС у данной пациентки (для того, чтобы преобразовать единицу измерения ОХС мг/дл в ммоль/л следует значение в мг/дл разделить на 38,67 *). Поскольку ССЗ, особенно фатальные события, у женщин достигают характерного для мужчин уровня в более старшем возрасте, абсолютные показатели риска у женщин в пери- или ранней постменопаузе могут быть обманчиво низкими. Карта SCORE позволяет прогнозировать риск у данной пациентки на перспективу, следуя вверх по графе «возраст».

- Можно определить относительный риск у конкретной женщины, сравнив ее показатель с таковым «условной» женщины такого же возраста, не курящей, с уровнем АД < 140/90 мм рт.ст. и уровнем ОХС <5ммоль/л.

- Карта наглядно представляет влияние на показатель риска изменения учитываемых показателей, например, прекращения курения или снижения уровня АД.

*Карта SCORE позволяет подсчитать риск фатальных сердечно-сосудистых событий в последующие 10 лет у женщин, не предъявляющих жалоб в настоящий момент, и разработать план профилактических мероприятий*

* Lichtenstein A et al. NEJV 1999;340:25

## АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАННЫХ SCORE

Если сердечно-сосудистый риск ≥ 5% или прогнозируется достижение такого показателя у данной женщины к 60 годам (повышение риска), следует оценить дополнительные, важные факторы риска:

- неблагоприятный личный и семейный анамнез, включающий сведения о наличии гестационного диабета, гестоза, самопроизвольных выкидышей и мертворождений, отслойки плаценты, что может свидетельствовать о нарушениях гемостаза, а также инфаркта миокарда и инсульта у ближайших родственников в возрасте до 45 лет;

- избыточный вес/ожирение, особенно наличие абдоминального/висцерального ожирения;

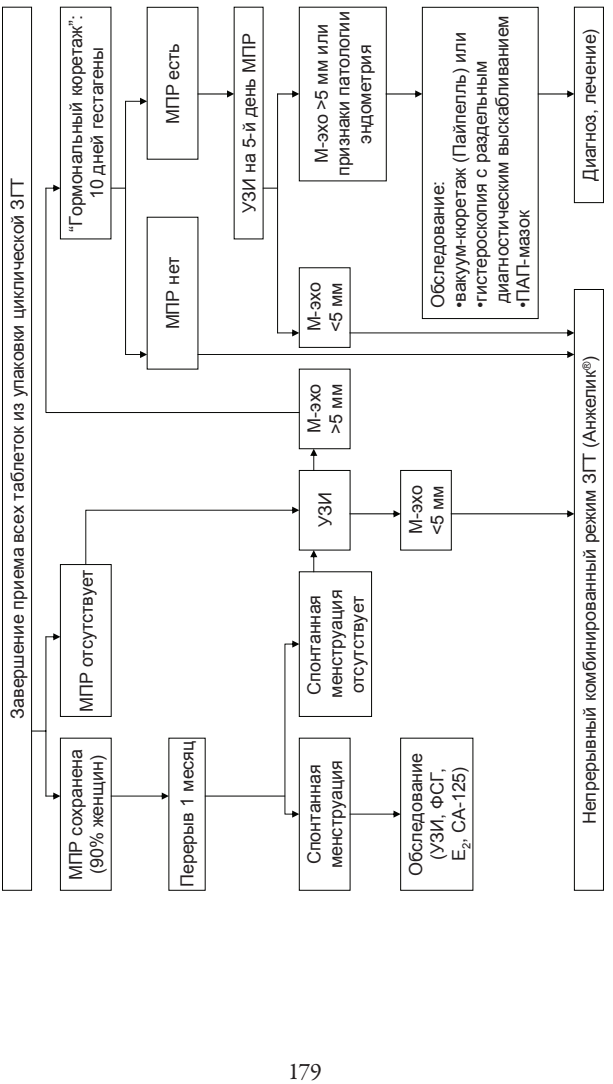
- повышение уровня ХС-ЛПНП и ТГ, снижение уровня ХС-ЛПВП (представляется логичным получить развернутую липидограмму при определении уровня ОХС для подсчета показателя SCORE);

- неправильный образ жизни (диета с высоким потреблением насыщенных жирных кислот, злоупотребление алкоголем, курение, низкий уровень физической активности и др.).

- уровень глюкозы в плазме натощак, при повышении этого показателя и/или наличии висцерального ожирения проводится 2-часовой пероральный 75-граммовый глюкозотолерантный тест.

Collins P, Birkhäuser M, Pines A et al. Assessment and management of cardiovascular risk in women. A short guide for menopausal physicians. Worthing, UK: Cambridge Medical Publications, 2008

# ПЕРЕХОД С ЦИКЛИЧЕСКОГО РЕЖИМА НА НЕПРЕРЫВНЫЙ РЕЖИМ ЗГТ



# ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИИ

| АТХ код* | Дни | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 \|15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 | Перерыв в приеме | Кровотечение |
|---|---|---|---|---|
| G03FB | Прогестагены и эстрогены: комбинации для циклического приема («секвенциальные» препараты) | | | |
| | Климонорм (Байер) | Левоноргестрел 0,15 мг Эстрадиола валерат 2 мг (~1,53 мг эстрадиола) | 7 дней | да |
| | Фемостон 2/10 и 1/10 (Солвей Фарма) | Дидрогестерон 10 мг Эстрадиол 17ß 2 мг или 1 мг | нет | да |
| | Дивина (Орион Фарма) | Медроксипрогестерон 10 мг Эстрадиола валерат 2 мг (~1,53 мг эстрадиола) | 7 дней | да |
| | Трисеквенс/ Триаклим (Гедеон Рихтер) | Норэтистерон 1 мг Эстрадиол 17ß 2 мг 22 дня; 1 мг 6 дней | нет | да |
| G03H | Антиандрогены | | | |
| | Климен (Байер) | Ципротерон 2 мг Эстрадиола валерат 2 мг (~1,53 мг эстрадиола) | 7 дней | да |
| G03FA | Прогестагены и эстрогены: комбинации для непрерывного приема (монофазные препараты) | | | |
| | Анжелик (Байер) | Дроспиренон 2 мг Эстрадиол 17ß 1 мг | нет | нет |
| | Климодиен (Байер) | Диеногест 2 мг Эстрадиола валерат 2 мг ( ~1,53 мг эстрадиола) | нет | нет |
| | Фемостон 1/5 (Солвей Фарма) | Дидрогестерон 5 мг Эстрадиол 17ß1 мг | нет | нет |
| | Паузогест (Гедеон Рихтер) | Норэтистерон 1 мг Эстрадиол 17ß 2 мг | нет | нет |
| | Индивина 1/2,5; 1/5; 2/5 (Орион Фарма) | Медроксипрогестерон 2,5 или 5 мг Эстрадиола валерат 1 или 2 мг | нет | нет |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| G03CA | Эстрогены | | | |
| | Климара (Байер) | Эстрадиол 17ß 50 мкг/сут (7-дн. пластырь; 4 шт. в упаковке) | У женщин с удаленной маткой — непрерывно или с 7-дневными перерывами; у женщин с интактной маткой — в комбинации с прогестагенами в циклическом или непрерывном режиме. | |
| | Прогинова (Байер | Эстрадиола валерат 2 мг (-1,53 мг эстрадиола) | | |
| | Эстримакс (Гедеон Рихтер) | Эстрадиол 17ß 2 мг ( 21 таб. в упаковке) | | |
| | Дивигель (Орион Фарма) | Эстрадиола гемигидрат • гель д/наружн. прим. 0.1% (500 мкг/пак.): пак. 28 шт. • гель д/наружн. прим. 0.1% (1 мг/пак.): пак. 28 шт. | | |
| | Эстрожель (Безен Хелскеа Рус) | Эстрадиол 2,5 мг водно-спиртового геля содержат эстрадиола 1,5 мг; в тубах по 80г с мерным шпателем | | |
| | Овестин (ООО «Шеринг-Плау» часть MSD) | Эстриол Таблетки, вагинальные суппозитории и крем; 1 суппозиторий содержит 0,5 мг , 1г вагинального крема — 1 мг (соответствует 0,5 мг в дозе для введения); 1 таблетка — 2 мг эстриола. | Овестин (крем, свечи) 0,5 мг ежедневно в течение 2–3 недель. Затем — переход на поддерживающую дозу: 0,5 мг два раза в неделю длительно | |
| G03 CA04 | Другие эстрогены | | | |
| | Ливиал (ООО «Шеринг-Плау» часть MSD) | Тиболон 2,5 мг | нет | нет |
| G03AC | Прогестагены | | | |
| | Дюфастон (Солвей Фарма) | 10 мг дидрогестерона (20 таблеток в упаковке) | в комбинации с эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме | |
| | Утрожестан (Безен Хелскеа Рус) | 100мг прогестерона (30 капсул в упаковке) | | |

* Название групп и коды даны согласно «Anatomical Therapeutic Chemical classification Index with Defined Daily Doses WHO Collaborating Centre of Drugs Statistics Methodology», 2004 и принятой Минздравом РФ (см. «Государственный реестр лекарственных средств, МЗ РФ, Москва, 2002)

# СОКРАЩЕННЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

Регистрационный номер П N016029/01 от 30.11.2009

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АНЖЕЛИК®

**Лекарственная форма и форма выпуска**

Таблетки, покрытые оболочкой. В блистере 28 таблеток, 1 блистер в картонной пачке.

**Состав**

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит: эстрадиол 1 мг (в виде гемигидрата) и дроспиренон 2 мг в качестве активных веществ.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоклимактерическое средство (эстроген + гестаген)

**Фармакологические свойства**

Анжелик® — комбинированный препарат для непрерывной заместительной гормональной терапии (ЗГТ), не вызывающий кровотечений отмены.

Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов, обеспечивает эффективное лечение климактерических симптомов, инволюции кожи и слизистых оболочек, предупреждает потерю костной массы.

Дроспиренон предупреждает развитие гипер-плазии и рака эндометрия. Кроме того, благодаря антиандрогенным свойствам дроспиренона Анжелик® оказывает терапевтическое воздействие на андроген-зависимые заболевания.

Благодаря антиминералокортикоидной актив-ности дроспиренона Анжелик® увеличивает выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение артериального давления, массы тела, отёки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. После 12 недель применения препарата Анжелик® отмечается небольшое снижение артериального давления (систолического — в среднем на 2–4 мм рт.ст., диастоли-

ческого — на 1–3 мм рт.ст.). Оказываемое влияние на АД более выражено у женщин с пограничной артериальной гипертензией. Через 12 месяцев применения препарата Анжелик® средний показатель массы тела остается неизменным или снижается на 1,1 — 1,2 кг.

Дроспиренон не обладает какой-либо андрогенной, эстрогенной и глюкокортикостероидной активностью, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность. Дроспиренон имеет биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

Прием препарата Анжелик® ведет к снижению уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Дроспиренон уменьшает прирост концентрации триглицеридов, вызываемый эстрадиолом.

**Показания к применению**

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузальном периоде, включая вазомоторные симптомы (такие как приливы жара, повышенное потоотделение), нарушения сна, депрессивные состояния, раздражительность, инволюционные изменения кожи и мочеполового тракта, у женщин с неудаленной маткой.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.

**Противопоказания**

Не рекомендуется начинать ЗГТ при наличии любого из перечисленных ниже состояний. Если какое-либо из данных состояний возникнет во время ЗГТ, то следует немедленно прекратить применение препарата.

- Беременность и лактация
- Влагалищное кровотечение неясного происхождения
- Подтверждённый или предполагаемый диагноз рака молочной железы
- Подтверждённый или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли
- Опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные)
- Тяжелые заболевания печени
- Тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей почечной функции)

• Острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту

• Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе

• Выраженная гипертриглицеридемия

• Повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®

**Особые указания**

Анжелик® следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет.

Анжелик® не применяется с целью контрацепции. При необходимости контрацепции следует применять негормональные методы (за исключением календарного и температурного методов). При подозрении на беременность следует приостановить прием драже до тех пор, пока беременность не будет исключена.

**Способ применения и дозы**

Если женщина не принимает эстрогенов или переходит на Анжелик® с другого комбинированного препарата для непрерывного приема, то она может начинать лечение в любое время. Пациентки, которые переходят на Анжелик® с комбинированного препарата для циклической ЗГТ, должны начинать прием после окончания кровотечения отмены.

Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный приём.

Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема всех таблеток из текущей упаковки на следующий день начинают новую упаковку Анжелик®.

**Побочное действие** аналогично другим эстроген-гестагенным препаратам.

За более подробной информацией обращаться в Консультативно-информационный центр «Здоровье женщин после 40 лет» компании «Байер»

Тел./факс: (495)-438-34-01

**www. bayerscheringpharma.ru**

Регистрационный номер ЛСР-08842/08 от 10.11.2008 г.

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ДЖЕС®

**Лекарственная форма**

Таблетки покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

Активные вещества: Этинилэстрадиол 0,02 мг и Дроспиренон 3,00 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Контрацептивное средство комбинированное (эстроген+гестаген)

**Код АТХ:** G03AA12

**Фармакологические свойства**

Джес — гормональный контрацептив с антиминералкортикоидным и антиандрогенным действием.

Дроспиренон, содержащийся в препарате Джес, обладает антиминералокортикоидным действием, предупреждает увеличение массы тела и появление отеков, связанных с вызываемой эстрогенами задержкой жидкости, что обеспечивает очень хорошую переносимость препарата. Показана клиническая эффективность Джеса в облегчении симптомов тяжелой формы ПМС, таких как выраженные психо-эмоциональные нарушения, нагрубание молочных желез, головная боль, боль в мышцах и суставах, увеличение веса и другие симптомы, ассоциированные с менструальным циклом. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению симптомов акне (угрей), жирности кожи и волос. Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого организмом.

Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием, обеспечивает дроспи-

ренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением ЛПВП.

**Показания к применению**

- Контрацепция
- Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris)
- Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС)

**Противопоказания** аналогичные таковым при назначении оральных контрацептивов.

**Способ применения и дозы**

Таблетки следует принимать в порядке, указанном на упаковке, по одной таблетке в сутки приблизительно в одно и то же время, без перерыва в приеме последовательно в течение 28 дней. Каждую последующую упаковку следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Кровотечение отмены, как правило, начинается на 2-3 день после начала приема неактивных таблеток и может не завершиться до начала следующей упаковки.

**Побочное действие** аналогично другим пероральным комбинированным контрацептивам.

За более подробной информацией обращаться в Консультативно-информационный центр компании «Байер»

Тел./факс: (495)-438-34-01

**www. bayerscheringpharma.ru**

# ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АСПИРИН КАРДИО®

**Лекарственная форма и форма выпуска**

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержащие 100 мг или 300 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК). По 20 таблеток ув упаковке.

**Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

**Фармакологические свойства**

В основе механизма действия АСПИРИНА КАРДИО® лежит необратимая ингибиция циклооксигеназы (ЦОГ-1), в результате чего блокируется синтез тромбоксана А2 и подавляется агрегация тромбоцитов, благодаря чему имеет широкий спектр применения при различных сосудистых заболевания.

**Показания к применению**

- Профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипедемия, артериальная гипертония, ожирение, курение, пожилой возраст, постменопауза) и повторного инфаркта миокарда
- Нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия.
- Профилактика инсульта (в том числе у пациентов с перехрдящим нарушением мозгового кровообращения)
- Профилактика переходящего нарушения мозгового кровообращения
- Профилактика тромбоэмболий после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндатероктамия сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика сонных артерий)
- Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей (например, при

длительной иммобилизации в результате большого хирургического вмешательства)

**Противопоказания**

Повышенная чувствительностьк АСК, к вспомогательным веществам препарата и другим НПВС.

Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение.

**Способ применения и дозы**

Таблетки АСПИРИНА КАРДИО®, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, защищающей слизистую желудка от неблагоприятного воздействия АСК, следует принимать перед едой, запивая большим количеством жидкости. АСПИРИН КАРДИО предназначен для длительного применения. Длительность терапии определяется лечащим врачом.

Для профилактики при подозрении на острый инфаркт миокарда следует принимать 1-2 таблетки АСПИРИНА КАРДИО 100 мг/сутки или 1 таблетку АСПИРИНА КАРДИО 300 мг через день ( первую таблетку необходимо разжевать для более быстрого всасывания). Для профилактики впервые возникшего острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска — 1 таблетку 100 мг/сутки или 1 таблетку 300 мг через день. Профилактика повторного инфаркта миокарда, стабильная и нестабильная стенокардия, профилактика инсульта и переходящего нарушения мозгового кровообращения, профилактика тромбоэмболических осложнений после хирургических операций или инвазивных исследований — 1 таблетка 100 мг/сутки или 300 мг/сутки. Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей — 1-2 таблетки 100 мг/сутки или 1 таблетку 300 мг через день.

Более подробную информацию Вы можете получить на сайте **www.aspirincardio.ru**

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: КЛИМАДИНОН (KLIMADYNON®)

Состав и форма выпуска: Таблетки, покрытые оболочкой сухой экстракт корневища цимицифуги.....1 табл.

что соответствует 20 мг высушенного лекарственного растительного сырья .....20 мг.

в блистере 15 таб.; в пачке картонной 4 блистера

Раствор для приема внутрь .....100 г.

жидкий экстракт корневища цимицифуги.....12 г.

что соответствует 2,4 г высушенного лекарственного растительного сырья (содержит 35–40 об.% этанола)

во флаконах-капельницах темного стекла

(с дозирующим устройством) по 50 мл; в пачке картонной 1 флакон.

**Фармакологическое действие.**

Эстрогеноподобное, антиклимактерическое. Обладает седативным действием, нормализует функцию вегетативной нервной системы. Способствует ослаблению или исчезновению симптомов недомогания в климактерический период. Терапевтический эффект развивается постепенно и проявляется приблизительно через 2 нед лечения.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты.

**Нозологические группы**

N95.1 Менопаузное и климактерическое состояние у женщин

**Показания к применению.**

Вегетососудистые и психические расстройства в менопаузе, пре- и постменопаузе (приливы крови к лицу, повышенная потливость, нарушение сна, повышенная нервная возбудимость, лабильность настроения, апатия и др.).

**Противопоказания.**

Гиперчувствительность, эстрогензависимые опухоли.

**Способ применения и дозы.**

Внутрь, по 30 капель или по 1 табл. (не раскусывая, запивая небольшим количеством жидкости) 2 раза в сутки (утром и вечером, в одно и то же время). Длительность лечения определяется врачом.

**Побочное действие.**

Боли в верхней половине живота, аллергические реакции.

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: МАСТОДИНОН® (MASTODYNON®)

**Состав и форма выпуска**

Капли для приема внутрь.....100 г.

Витекс священный или авраамово дерево (Agnus castus) D1.....20 г.

Стеблелист василистниковидный (Caulophyllum thalictroides) D4.....10 г.

Цикламен европейский (Cyclamen) D4.....10 г.

Чилибуха игнация (Ignatia) D6.....10 г.

Ирис разноцветный (Iris) D2.....20 г.

Лилия тигровая (Lilium tigrinum) D3.....10 г.

(содержат 47,0–53,0 об.% этанола)

Таблетки гомеопатические.....1 табл.

Витекс священный или авраамово дерево (Agnus castus) D1.....162 мг.

Стеблелист василистниковидный (Caulophyllum thalictroides) D4.....81 мг.

Цикламен европейский (Cyclamen) D4.....81 мг.

Чилибуха игнация (Ignatia) D6.....81 мг.

Ирис разноцветный (Iris) D2.....162 мг.

Лилия тигровая (Lilium tigrinum) D3.....81 мг.

в блистере 20 шт.; в пачке картонной 3 блистера.

**Фармакологическое действие**

Гипопролактинемическое, дофаминомиметическое.

**Фармгруппа (ы).**

Гомеопатические средства.

**Показания.** Предменструальный синдром (мастодиния, психическая лабильность, запор, отеки, головная боль/мигрень); фиброзно-кистозная мастопатия; нарушения менструального цикла и/или бесплодие, вызванное недостаточностью желтого тела.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 12 лет.

**Способ применения и дозы.** Внутрь, с небольшим количеством жидкости по 30 капель или по 1 табл. 2 раза в день (утром и вечером) на протяжении не менее 3 мес, без перерыва в период менструации. Улучшение наступает, как правило, через 6 нед. Если после прекращения приема жалобы возобновляются, то терапию следует продолжить после консультации с лечащим врачом.

**Побочные действия.** Возможны аллергические реакции.

За более подробной информацией обращаться в офис компании «БИОНОРИКА»

Тел.: (495)-502-90-19, факс: (495) 502-90-19

**www: bionorica.ru**

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ЭСТРОЖЕЛЬ (ESTROGEL)

Регистрационный номер: П №013773/01

**Лекарственная форма:** гель трансдермальный, содержащий эстрадиола гемигидрата (в пересчете на эстрадиол) 60 мг.

**Состав:** 1 туба содержит 100 г геля (60 мг эстрадиола), имеется шпатель дозатор, одна доза содержит 1,5 мг эстрадиола (всего в тубе 40 доз)Фармакологические свойства.

Фармакологическое действие обусловлено наличием эстрадиола. Эстрожель быстро и эффективно устраняет климактерические симптомы, осуществляет профилактику остеопороза, урогенитальных расстройств. Эстрожель может применяться длительными курсами, как в период пре-, пери- и постменопаузы, так и у женщин репродуктивного периода при гормональном лечении бесплодия, в программах ВРТ, а также в подростковой гинекологии при заболеваниях, связанных с нарушением полового развития и становления менструальной функции у девочек.

**Фармакокинетика**

При нанесении геля на кожу эстрадиол проникает через кожу, определенная часть попадает в системный кровоток сразу, а некоторое количество эстрадиола задерживается в подкожной клетчатке и высвобождается постепенно, что поддерживает его постоянную концентрацию в плазме крови в отличии от пероральных эстрогенов. Отсутствие первичного печеночного метаболизма позволяет устранить негативное влияние на метаболизм и на печень. Не способствует повышению триглицеридов в плазме крови, практически не влияет на коагуляционный потенциал крови. При применении Эстрожеля поддерживается приближенное к физиологическому соотношение эстрадиол/эстрон, как у здоровых женщин в репродуктивном периоде. При использовании 1,5 мг в сутки Эстрожеля (1 доза) поддерживается концентрация в плазме крови 100нг/мл, что соответствует самой ранней фазе менструального цикла женщины.

**Показания:**

- устранение симптомов климактерического синдрома, в т.ч. при искусственной менопаузе;

- профилактика и лечение постменопаузального остеопороза

**Противопоказания:**

Такие же, как у эстрогенных препаратов

**Способ применения и дозы:**

Эстрожель назначают наружно, непрерывно или циклами. Циклический режим: на 1,5 мг эстрадиола (1доза) на 1 — 25 день МЦ, затем на 14 — 25 день МЦ к терапии присоединяется гестаген (Утрожестан) по 200 мг в сутки (вагинально или перорально). Женщинам в менопаузе рекомендуется непрерывный режим: Эстрожель — 1,5 мг; Утрожестан — 100 мг (чаще перорально, но возможен и вагинальный путь введения). Женщинам с удаленной маткой может быть назначен только Эстрожель, доза которого может быть уменьшена у женщин старшей возрастной группы до 0,75 мг (0,5 дозы, реже до 0,25 дозы).

Побочное действие смотрите в инструкции к препарату Эстрожель.

## УТРОЖЕСТАН (UTROGESTAN)

Регистрационный номер: ЛС – 000186

Лекарственная форма: натуральный микронизированный прогестерон в желатиновых капсулах по 100 мг (для перорального и вагинального приема); по 200мг (для вагинального приема)

**Фармакологические свойства:**

Утрожестан является прогестероном полностью идентичным гормону желтого тела, который вырабатывается в организме женщины. Способствует образованию нор-

мального секреторного эндометрия. Играет ведущую роль в процессах, ведущих к оплодотворению и полноценной имплантации, в том числе инициирует образование PIBF фактора. Регулирует процессы, способствующие сохранению беременности и правильной половой дифференцировке мозга плода. Утрожестан имеет свойства присущие только натуральному прогестерону: обладает физиологической регулирующей антигонадотропной активностью, антиандрогенным эффектом, антиальдостероновым действием, нейропротективным эффектом (мягкое седативное действие). Утрожестан является естественным токолитиком (расслабляет мускулатуру матки). В синергизме с эстрогенами нормализует процессы апоптоза и адгезии в сосудистом русле (кардиопротективное, антиатерогенное действие). Утрожестан не влияет отрицательно: на липидный спектр плазмы крови, углеводный обмен, уровень артериального давления. Не вызывает прибавку массы тела.

**Фармакокинетика:**

При интравагинальном введении Утрожестана абсорбция происходит постепенно, обеспечивая постоянный уровень прогестерона в плазме крови. Все метаболиты, которые определяются в плазме крови и в моче аналогичны веществам, образующимся при физиологической секреции желтого тела,

При пероральном введении концентрация прогестерона в плазме крови постепенно повышается в течение первого часа и составляет 11,75 нг\мл через 2 часа. Метаболиты Утрожестана, определяемые в плазме крови и в моче, аналогичны веществам, образующимся при физиологической секреции желтого тела.

**Показания:**

- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, предменструальный синдром, нарушения менструального цикла, фиброзно-кистозная мастопатия, пременопауза, заместительная гормональная терапия в сочетании с эстрогенами ( чаще перорально)

- заместительная гормонотерапия в случае дефицита прогестерона при нефункционирующих (отсутствующих) яичниках (донорство яйцеклеток), поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к ЭКО, а также в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, профилактика привычного и лечение угрожающего аборта (чаще вагинально)

**Противопоказания:**

Острые формы флебита или тромбоэмболических заболеваний; кровотечения из половых путей неясного генеза; аборт неполный, порфирия. Злокачественные новообразования молочных желез и половых органов. Гиперчувствительность, в т.ч. к арахисовому маслу, соэ, склонность к тромбозам, (дальше продолжать, как в тексте). В конце добавить: Пероральный путь введения — при выраженных нарушениях печени.

**Способ применения и дозы:**

При заместительной гормонотерапии в циклическом режиме на фоне приема эстрогенов Утрожестан применяется по 200 мг в день в течение 10-12 дней. При заместительной гормонотерапии в менопаузе на фоне приема эстрогенов Утрожестан применяется по 100 мг в день в непрерывном режиме.

**Побочное действие:**

Аллергические реакции, При приеме внутрь — сонливость, преходящее головокружение ( через 1-3 часа после приема препарата), крайне редко — межменструальное кровотечение.

О применении Утрожестана при недостаточности прогестерона у женщин репродуктивного возраста и при использовании ВРТ см. в инструкции по применению препарата.

За более подробной информацией обращаться в офис компании ООО»Безен Хелскеа Рус»

123557, Россия, Москва, Ср. Тишинский пер., д. 28

Тел. (495) 980 10 67; факс: (495)980 10 68

www.besins-healthcare.com

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ЭТАЛЬФА

**Международное непатентованное название:**
Альфакальцидол

**Лекарственная форма:** капсулы; капли для приема внутрь; раствор для внутривенного введения.

**Состав** Капсулы

1 капсула 0,25 мкг содержит: Активное вещество: Альфакальцидол — 0,25 мкг;

1 капсула 1 мкг содержит:Активное вещество: Альфакальцидол — 1 мкг;

Капли для приема внутрь В 1 мл содержится:.Активное вещество: Альфакальцидол 2 мкг (в 1 капле содержится около 0,1 мкг альфакальцидола).

**Фармакотерапевтическая группа**

Витамин — кальциево-фосфорного обмена регулятор.

КодАТХ:A11CC03

***Фармакодинамика***

Альфакальцидол (1а — гидроксивитамин $Т)_3$) быстро превращается в печени в 1,25-дигидроксивитамин D3-метаболит витамина D, который действует как регулятор обмена кальция и фосфора. Недостаточный эндогенный синтез в почках 1,25-дигидроксивитамина D3 ведет к нарушениям метаболизма минеральных солей. Препарат повышает абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, увеличивает их реабсорбцию в почках, усиливает минерализацию костей, снижает в крови концентрацию паратиреоидного гормона

**Показания к применению**

Заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидроксивитамина D3: почечная остеодистрофия; остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный). послеоперационный или идиопатический гипопаратиреоз; псевдогипопаратиреоз; витамин D-зависимый рахит (в т.ч. врожденный); витамин D-резистентный рахит.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата (в том числе к пропиленгликолю, входящему в состав раствора для внутривенных инъекций). Гиперкальциемия. Гипервитаминоз D. Гиперфосфатемия (за исключением случаев гиперфосфатемии при гипопаратиреозе).Гипермагниемия

**Способ применения и дозы**

*Взрослые*

При остеомаляции препарат назначают внутрь в дозе 1-3 мкг/сут.

При гипопаратиреозе суточная доза составляет 2-4 мкг.

При остеодистрофии при хронической почечной недостаточности суточная доза до 2 мкг.

При постменопаузалыюм, сетшъном, стероидном и других видах остеопороза суточная доза составляет 0,5-1 мкг. Начинать лечение рекомендуется с минимальных доз, контролируя 1 раз в неделю концентрацию кальция и фосфора в плазме крови.

**Побочное действие**

гиперфосфатемия ,гиперкальциемия

**Подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата**

**Производитель**

Лео Фармасьютикал Продактс, Дания.

Телефон представительства компании Никомед в России/СНГ: +7 (495) 933 55 11

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: КАЛЬЦИЙ-Д3 НИКОМЕД

**Лекарственная форма** — таблетки жевательные (апельси-новые, мятные).

**Состав на одну таблетку Активные компоненты:**

кальция карбонат — 1250 мг (эквивалентно элементарному кальцию — 500 мг)

колекальциферол (витамин Дз)-5 мкг (200 МЕ) в виде концентрата колекальциферола — 2 мг.

***Кальций-Дз Никомед Форте***

**Лекарственная форма** — таблетки жевательные (лимонные).

**Состав на одну таблетку Активные компоненты:**

кальция карбонат — 1250 мг (эквивалентно элементарному кальцию — 500 мг)

колекальциферол (витамин Дз) — 10 мкг (400 МЕ) в виде концентрата колекальциферола — 4 мг.

**Форма выпуска**

Жевательные таблетки по 20, 50 или 100 таблеток (апельсиновые), 30 и 100 таблеток (мятные), 30,60 и 120 таблеток (Кальций-Д3 Никомед Форте) во флаконе из полиэтилена.

**Фармакотерапевтическая группа:** Кальциево-фосфорного обмена регулятор. КодАТХ: А12АХ

**Фармакологическое действие**

Комбинированный препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора в организме (костях, зубах, ногтях, волосах, мышцах). Снижает резорбцию (рассасывание) и увеличивает плотность костной ткани, восполняя недостаток кальция и витамина Дз в организме.

**Показания к применению**

• Профилактика и лечение дефицита кальция и/или витамина Дз.

• Профилактика и комплексная терапия остеопороза (менопаузального, сенильного, стероидного, идиопатического и др.).

**Противопоказания**

Гиперкальциемия (повышенная концентрация кальция в крови). Гиперкальциурия (повышенное содержание кальция в моче). Нефролитиаз. Гипервитаминоз витамина Д. Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Тяжелая почечная недостаточность. Активная форма туберкулеза. Саркоидоз.

Препарат в лекарственной форме — таблетки не применяется у детей в возрасте до 3-х лет.

**Побочное действие**

Аллергические реакции, дисфункция желудочно-кишечного тракта (запоры или диарея), гиперкальциемия и гиперкальциурия.

**Способ применения и дозы**

Взрослым: при лечении остеопороза - по 1 таблетке 2-3 раза в день, для профилактики

остеопороза - по 1 таблетке 2 раза в день.

При дефиците кальция и витамина Д:

Взрослым и детям старше 12 лет — по 1 таблетке 2 раза в день.

Детям с 5 лет до 12 лет: по 1 -2 таблетки в день. Детям с 3-х до 5 лет — дозировка в соответствии с рекомендациями врача.

Таблетки можно разжевывать или рассасывать и принимать во время еды.

**Подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата.** Производитель Никомед Фарма АС, Норвегия.

Телефон +7 (495) 933 55 11

Интернет-сайт: www, nvcomed.ru , www.calciumd3.ru

## АКЛАСТА (ACLASTA®)
## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Золедроновая кислота. Раствор для инфузий 100 мл в полиэтиленовом флаконе. 1 флакон содержит 5,330 мг золедроновой кислоты моногидрата, что соответствует 5,0 мг золедроновой кислоты безводной.

Показания.

- постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости);
- профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости;
- остеопороз у мужчин;
- профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов;
- костная болезнь Педжета.

**Дозы и способ применения.**

Введение препарата следует проводить с помощью отдельной клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 мин. Акласту не следует смешивать или вводить внутривенно вместе с какими-либо другими препаратами. Нельзя допускать контакта Акласты с какими-либо растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы.

Для лечения остеопороза и профилактики последующих (новых) остеопоротических переломов рекомендуемая доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата — 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год.

Для профилактики последующих (новых) переломов у больных с переломами проксимального отдела бедренной кости инфузию Акласты следует проводить через 2 и более недель после операции.

Для лечения болезни Педжета рекомендуется доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона – 100 мл раствора) однократно.

У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин или с нарушениями функции печени не требуется коррекции дозы препарата.

**Противопоказания.**

- Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата или к любым бисфосфонатам.
- Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию.
- Беременность, период кормления грудью.
- Дети и подростки до 18 лет (т.к безопасность и эффективность применения Акласты у данной категории больных не изучались).

Поскольку опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 35 мл/мин) ограничен, Акласту не рекомендуется применять у данной категории больных.

**Меры предосторожности.**

Перед применением Акласты следует определить уровень креатинина сыворотки крови.

Перед введением, а также после инфузии препарата следует обеспечить адекватную гидратацию организма больного. Это особенно важно для больных, получающих терапию диуретиками, а также для пациентов в возрасте старше 65 лет).

При наличии гипокальциемии перед началом терапии Акластой необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, связанных с нарушением функции паращитовидных желез, снижением всасывания кальция в кишечнике). Врачу следует обеспечить регулярное наблюдение за данной категорией больных.

При лечении Акластой необходим дополнительный прием кальция и витамина D.

Пациентам с болезнью Педжета следует принимать суточную норму кальция (как минимум – по 500 мг элементарного кальция 2 раза в день) и витамина D в течение первых 10 дней после введения Акласты.

Врачу следует проинформировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска.

При применении бисфосфонатов, включая Акласту, изредка отмечались выраженные боли в костях, суставах и мышцах, в ряде случаев сопровождавшиеся ограничением подвижности.

Золедроновая кислота является действующим веществом как Акласты, так и Зометы (препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно.

**Взаимодействие.**

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Акласты с препаратами, которые способны оказывать влияние на функцию почек (например, аминогликозидами или диуретиками, вызывающими дегидратацию).

**Побочное действие.**

Все нежелательные явления (НЯ) обычно были умеренно выражены и имели преходящий характер.

Постменопаузальный остеопороз и болезнь Педжета

Очень часто: повышение температуры тела. Часто: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, миалгия, артралгия, боль в костях, боль в спине и конечностях, гриппоподобный синдром (очень часто - при болезни Педжета), озноб, повышенная утомляемость, астения, боль, общее недомогание.

Часто только при болезни Педжета: гипокальциемия, одышка, озноб.

Иногда: заторможенность (часто при болезни Педжета), парестезии, сонливость, тремор, обмороки, нарушения вкуса, диспепсия (часто при болезни Педжета), боль

в животе, ощущение сухости во рту, эзофагит, отек суставов, боль в области плечевого пояса, мышечные спазмы, слабость в мышцах, скованность суставов, анорексия, конъюнктивит, боль в глазах, увеит, вертиго, сыпь, транзиторное повышение уровня креатинина в плазме крови, периферические отеки и жажда. Редко: эписклерит, ирит.

Профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов

Часто: головная боль, тошнота, миалгия, артралгия, боль в костях, лихорадка, озноб, астения.

Иногда: бессонница, одышка, рвота, диарея, ощущение сухости во рту, зубная боль, избыточное потоотделение, зуд, сыпь, боль в спине, отек суставов, боли в костях и мышцах, повышенная утомляемость, боль, общее недомогание, гриппоподобный синдром, периферические отеки.

При внутривенном введении бисфосфонатов, включая золедроновую кислоту, отмечались случаи нарушения функции почек, покраснение и отечность кожи и/или болезненность в месте введения.

Применение при остеопорозе у мужчин

Общий профиль безопасности препарата у мужчин с остеопорозом был сходным с таковым у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (ПО).

Ниже представлены НЯ, возможно связанные с применением препарата (по оценке исследователей); отмечавшиеся более 1 раза в клинических исследованиях у мужчин с остеопорозом, получавших Акласту; не наблюдавшиеся у пациенток с ПО, лечившихся препаратом, или частота которых была выше при остеопорозе у мужчин.

Очень часто: артралгии, миалгии, повышенная утомляемость, боль (различной локализации). Часто: покраснение глаз, заторможенность, диспепсия, эзофагит, боль в животе, повышение уровня С-реактивного белка, гипергидроз, костно-мышечная боль в области грудной клетки; скованность движений, скованность и припухлость суставов, боль в мышцах и костях, анорексия, повышение температуры тела, гриппоподобный синдром, головная боль (возникаю-

щие в течение 3-х дней после введения препарата), реакции в месте введения препарата, жажда. Иногда: бессонница.

Применение при остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикостероидов (ГКС)

Общий профиль безопасности препарата у больных с остеопорозом, вызванным применением ГКС, был сходным с таковым у пациенток с ПО.

Ниже представлены НЯ, возможно связанные с применением препарата (по оценке исследователей); отмечавшиеся более 1 раза в клинических исследованиях у пациентов с остеопорозом, вызванном приемом ГКС, получавших Акласту; не наблюдавшиеся у пациенток с ПО, лечившихся препаратом, или частота которых была выше при остеопорозе, вызванном приемом ГКС.

Часто: диспепсия, боль в животе. Иногда: анемия, сердцебиение, повышение артериального давления, гастрит, гастро-эзофагеальный рефлюкс, запор, костно-мышечная боль в области грудной клетки; скованность движений.

Случаи развития остеонекроза верхней и нижней челюсти отмечались в основном у онкологических пациентов на фоне проводимой терапии, включающей бисфосфонаты.

В одном клиническом исследовании Акласты у пациенток с ПО отмечено небольшое повышение частоты развития фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо.

В клинической практике при применении золедроновой кислоты отмечались следующие нежелательные явления: реакции гиперчувствительности, включая бронхоспазм, крапивницу и ангионевротический отек в редких случаях, и анафилактические реакции/шок в очень редких случаях.

**Форма выпуска.** Раствор для инфузий 5 мг/100 мл по 100 мл в полиэтиленовом флаконе.

**Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ДИВИГЕЛЬ (DIVIGEL®)

**Регистрационный номер:** П № 015526/01 от 25.02.2004

**Дивигель** — это 0,1 % гель на спиртовой основе, действующим веществом которого является 17-β эстрадиол, для применения на кожу.

**Дивигель** упакован в пакетики из алюминиевой фольги, содержащие 0,5 мг или 1,0 мг эстрадиола, что соответствует 0,5 г или 1,0 г геля. Упаковка содержит 28 саше.

- Эффективно снимает климактерические симптомы
- Осуществляет профилактику остеопороза
- Осуществляет профилактику урогенитальных расстройств
- Применяется в комплексной терапии при бесплодии
- Применяется в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Безопасен для пациентов с заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта.

Рекомендуется для пациентов с сахарным диабетом, гипертонической болезнью, варикозным расширением вен, мигренями, курящих женщин.

**Фармакокинетика**

При нанесении геля на кожу эстрадиол проникает непосредственно в кровеносную систему, что позволяет избежать первой стадии печеночного метаболизма. По этой причине колебания концентрации эстрадиола в плазме при применении Дивигеля выражены значительно меньше, чем при использовании пероральных эстрогенов. Нет влияния на желудочно-кишечный тракт и свёртывающую систему крови.

Трансдермальное нанесение эстрадиола в дозе 1,0 мг (1,0 г Дивигеля) создает концентрацию в плазме крови приблизительно в 157 пикомоль/л. Средняя концентрация за дозирующий интервал составляет 112 пикомоль/л. Во время лечения Дивигелем соотношение эстрадиол/эстрон со-

храняется на уровне 0,7, тогда как при пероральном приеме эстрогенов оно обычно падает до уровня менее 0,2.

**Показания к применению**

Дивигель назначается для лечения климактерического синдрома, связанного с естественной или искусственной менопаузой, развившейся вследствие хирургического вмешательства, а также для профилактики остеопороза.

Заболевания печени, поджелудочной железы, наличие факторов риска венозного тромбоза, гипертриглицеридемия, мигренозные головные боли являются показаниями для выбора парентерального пути введения гормональных средств.

**Противопоказания:** аналогичны с эстрогенными препаратами.

**Способ применения и дозы:**

Дивигель может использоваться для длительной и циклической терапии. Обычная стартовая доза составляет 1,0 мг эстрадиола (1,0 г геля соответственно) в сутки, но выбор начальной дозы может основываться на выраженности симптомов до 1,5 г в день. Оптимально назначать Дивигель пациенткам после гистерэктомии, при этой ситуации рекомендуется монотерапия эстрогенами. Пациенткам с интактной маткой следует назначать гестаген в течение 10-12 дней в каждый цикл. У пациенток в постменопаузальном периоде продолжительность цикла может быть увеличена до 3 месяцев и приём гестагенов рекомендуется в конце каждого третьего месяца приёма Дивигеля на 10 дней.

Гель обычно наносится 1 раз в сутки на чистую кожу нижней части передней стенки живота, бедра, ягодиц. Площадь нанесения должна быть равна по величине 1-2 ладоням. После нанесения препарата следует подождать 2-3 минуты, пока гель не подсохнет.

За более подробной информацией обращаться в офис компании «Орион Фарма»

Тел.: (495)363-50-71, (495)363-50-72, факс: (495)363-50-74

**www. orionpharma.ru**

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: БИВАЛОС®

**Лекарственная форма и форма выпуска**

Порошок, содержащий 2 г стронция ранелата, для приготовления суспензии для приема внутрь. По 28 саше в упаковке.

**Порошок**

Одно саше содержит:

Действующее вещество: Стронция ранелат 2 г.

Вспомогательные вещества: Аспартам (Е951), мальтодекстрин, маннитол.

**Фармакотерапевтическая группа**

Препарат для лечения остеопороза.

**Фармакологические свойства**

БИВАЛОС® является негормональным лекарственным препаратом и предназначен для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Механизм его действия заключается в стимулировании формирования и замедлении разрушения костной ткани, что, в результате, приводит к нормализации структуры последней и уменьшению риска переломов тел позвонков и шейки бедра.

**Показания к применению**

Лечение остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с целью снижения риска переломов тел позвонков и шейки бедра.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к стронция ранелату и любому из вспомогательных веществ препарата.

**Способ применения и дозы**

Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки.

Рекомендуется принимать препарат БИВАЛОС® перед сном. Можно принять горизонтальное положение сразу после приема препарата.

Бивалос необходимо принимать в виде суспензии, для получения которой порошок из саше необходимо размешать в одном стакане воды (см. инструкции далее). Поскольку БИВАЛОС® может взаимодействовать с молоком

и молочными продуктами, для обеспечения правильного действия препарата порошок следует смешивать только с водой. Лекарство необходимо употребить сразу после приготовления суспензии. Если по каким-либо причинам нет такой возможности, то перед употреблением приготовленную суспензию необходимо тщательно размешать. Готовую суспензию можно употреблять в течение 24 часов.

**Побочное действие**

В ходе клинических исследований было установлено, что наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота, диарея, головная боль и раздражение кожи. Тем не менее, данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно не требуют прекращения приема препарата. Другими, менее частыми встречавшимися эффектами, являются повышенное тромбообразование, обмороки, расстройства памяти и, крайне редко, судороги.

**Особые указания**

Препарат БИВАЛОС должен с осторожностью применяться у больных с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в том числе у больных с эпизодами ВТЭ в анамнезе. При лечении больных из группы риска ВТЭ или больных с возможным повышением риска ВТЭ особое внимание должно уделяться специфическим признакам и симптомам ВТЭ, а также проведению адекватной профилактики этого осложнения.

Следует иметь в виду, что риск венозного тромбоза повышен у пациентов, находящихся на постельном режиме и/или при подготовке к хирургической операции.

При появлении сыпи необходимо немедленно прекратить прием препарата, не возобновлять терапию и обратиться к врачу.

За более подробной информацией обращаться в офис компании «Сервье»

Тел. +7 495 937 07 00 Факс+ 7 495 937 07 01

**www.servier.com**

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ФЕМОСТОН®1/10 (FEMOSTON® 1/10), ФЕМОСТОН® 2/10 (FEMOSTON® 2/10) ФЕМОСТОН®1/5 (FEMOSTON® 1/5)

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, для приема внутрь

**Состав**

**Фемостон® 1/10**

14 таблеток белого цвета: каждая таблетка содержит 1 мг эстрадиола; 14 таблеток серого цвета: каждая таблетка содержит 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона.

**Фемостон® 2/10**

14 таблеток розового цвета: каждая таблетка содержит 2 мг эстрадиола; 14 таблеток светло-желтого цвета: каждая таблетка содержит 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона

**Фемостон® 1/5**

Каждая таблетка содержит 1 мг эстрадиола и 5 мг дидрогестерона.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоклимактерическое средство

**Фармакологические свойства**

Эстрадиол — эстроген, входящий в состав препарата Фемостон®, идентичный эндогенному эстрадиолу человека, восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы и обеспечивает эффективное лечение психо-эмоциональных и вегетативных климактерических симптомов, таких как «приливы», повышенное потоотделение, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, головокружение, головная боль, инволюции кожи и слизистых оболочек, особенно слизистых мочеполовой системы (сухость и раздражение слизистой влагалища, болезненность при половом сношении).

Препарат Фемостон® предупреждает потерю костной массы в постменопаузальном периоде, вызванную дефицитом эстрогенов.

Прием препарата Фемостон® ведет к изменению липидного профиля в сторону снижения уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и повышения липопротеидов высокой плотности.

Дидрогестерон - прогестаген, эффективный при приеме внутрь, полностью обеспечивает наступление фазы секреции в эндометрии, снижая тем самым риск гиперплазии эндометрия и/или канцерогенеза, повышенный под действием эстрогенов. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической и глюкокортикостероидной активностью.

**Показания к применению**

Заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных естественной менопаузой или менопаузой, наступившей вследствие хирургического вмешательства.

Профилактика постменопаузального остеопороза.

**Способ применения и дозы**

Препарат принимают внутрь по 1 таблетке в день (желательно в одно и то же время суток), без перерыва.

**Фемостон 1/5** назначают женщинам, находящимся в постменопаузе не менее 1 года.

**Побочное действие** аналогично другим эстроген-гестагенным препаратам.

За более подробной информацией обращаться в офис компании «Солвей Фарма»

119334, Москва, ул.Вавилова, 24, этаж 5

Тел.: (495)411-69-11

Факс: (495)411-69-10

E-mail: info@solvay-pharma.ru

**www.solvay-pharma.ru, www.climax.ru**

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ДЮФАСТОН® (DUPHASTON®)

**Форма выпуска**

таблетки для приема внутрь

**Состав**

Активное действующее вещество: дидрогестерон;

1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона;

**Фармакологические свойства**

Дюфастон® (дидрогестерон) — это прогестаген, активный при приеме внутрь. Дидрогестерон по своей молекулярной структуре, химическим и фармакологическим свойствам весьма близок к природному прогестерону. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической, глюкокортикоидной и термогенной активностью. Выступая в роли прогестагенного компонента заместительной гормональной терапии в менопаузе, дидрогестерон способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови. Дидрогестерон не оказывает влияния на показатели коагуляции, не влияет на метаболизм углеводов и функцию печени. Дидрогестерон селективно воздействует на эндометрий, тем самым, предотвращая повышенный риск гиперплазии эндометрия и/или канцерогенеза, повышенный под действием эстрогенов. Препарат показан во всех случаях дефицита эндогенного прогестерона.

**Показания к применению**

Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона:

- эндометриоз;
- бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью;
- угрожающий или привычный выкидыш (при недостаточности прогестерона);
- предменструальный синдром;
- дисменорея, нерегулярные менструации;

• вторичная аменорея (в комплексной терапии с эстрогенами);

• дисфункциональные маточные кровотечения.

**Заместительная гормональная терапия в сочетании с эстрогенами**

Для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке.

**Применение во время беременности**

Препарат может применяться во время беременности. Дюфастон® делает возможным зачатие и сохранение беременности во время лечения. Дюфастон® помимо гестагенного эффекта оказывает иммуномодулирующее влияние на систему мать-плод аналогично эндогенному прогестерону.

**Способ применения и дозы**

**Заместительная гормональная терапия в сочетании с эстрогенами**

При непрерывной схеме приема эстрогенов – по 1 таблетке дидрогестерона 10 мг в день в течение 14 дней в рамках 28 дневного цикла.

При циклической схеме приема эстрогенов – по 1 таблетке дидрогестерона 10 мг в течение последних 12–14 дней приема эстрогенов.

Если биопсия или УЗИ-исследование свидетельствует о недостаточной реакции на прогестагенный препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть повышена до 20 мг.

За более подробной информацией обращаться в офис компании «Солвей Фарма»

119334, Москва, ул.Вавилова, 24, этаж 5

Тел.: (495)411-69-11

Факс: (495)411-69-10

**www.solvay-pharma.ru, www.beremennost.info**

# ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ТРАЙКОР (TRICOR®) (МНН): ФЕНОФИБРАТ

**Фенофибрат (микронизированный) 145,0 мг**

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Фармакологические свойства**

Активируя рецепторы PPARα (альфа-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), фенофибрат усиливает липолиз и выведение из плазмы атерогенных липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза апопротеина CIII. Активация PPAR-α также приводит к усилению синтеза апопротеинов AI и AII. Описанные выше эффекты фенофибрата на липопротеиды приводят к уменьшению содержания фракции липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), к числу которых относится апопротеин B, и увеличению содержания фракции липопротеидов высоко плотности (ЛПВП), к числу которых относятся апопротеины AI и AII. В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает уровень общего холестерина на 20 - 25% и триглицеридов на 40 - 55% при повышении уровня ЛПВП-холестерина на 10 - 30%. У пациентов с гиперхолестеринемией, у которых уровень ЛПНП-холестерина снижается на 20 - 35% использование фенофибрата приводило к снижению соотношений: «общий холестерин/ЛПВП-холестерин», «ЛПНП-холестерин/ЛПВП-холестерин» и «Апо B/Апо AI», являющихся маркерами атерогенного риска. Применение препарата эффективно у пациентов с сахарным диабетоме 2-го типа. Во время лечения фенофибратом могут полностью исчезнуть внесосудистые отложения холестерина.У пациентов с повышенным уровнем фибриногена отмечено значительное снижение данного показателя, так же как и у пациентов с повышенным

уровнем Lp(a). Урикозурический эффект фенофибрата, приводит к снижению концентрации мочевой кислоты приблизительно на 25%.

**Показания к применению**

Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение веса или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертония и курение.

**Противопоказания**

повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; печёночная недостаточность (включая цирроз печени); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 20мл/мин); возраст до 18 лет; наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном; заболевания желчного пузыря; период кормления грудью: врожденная галактоземия, фруктоземия; аллергическая реакция на арахис, арахисовое масло, соевый лецитин или родственные продукты в анамнезе.

**Способ применения:**

Взрослые и пожилые пациенты: по одной таблетке Трайкора 145мг один раз в сутки, в любое время дня, независимо от приема пищи.

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ОМАКОР (ОМЕГА-3 ЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ЭПК И ДГК 1,2/1-90%) 1000 МГ

**Регистрационное удостоверение: №ЛС-000559**

**Состав 1 капсулы**

- 90% этиловых эфиров омега-3 кислот
- 84% этиловых эфиров эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот: 460 мг ЭПК и 380 мг ДГК в соотношении 1,2/1.
- Витамин Е 4 мг

**Способ производства**

Производится по запатентованной технологии компанией Пронова Биокэр, которая включает в себя пятиступенчатую очистку омега-3 кислот и их разделение для наиболее эффективного проникновения в клетку сердца и восстановления ее нормальной работы.

**Форма выпуска**

По 28 желатиновых капсул во флаконах из полиэтилена высокой плотности белого цвета, закупоренных пробкой с отрывным кольцом (с контролем первого вскрытия). На флакон наклеена самоклеющаяся этикетка, под которой находится инструкция по применению.

**Показания**

Вторичная профилактика инфаркта миокарда

Гипертриглицеридемия

**Механизм действия:**

Омега-3 кислоты, в капсуле Омакора содержатся в свободном виде, поэтому быстро встраиваются в мембрану клеток, в том числе кардиомиоцитов, восстанавливая их свойства: сократимость и проводимость.

**Срок годности**

3 года. Препарат нельзя применять по истечении срока годности.

**Фирма-производитель**

Пронова Биокэр, Норвегия. Упакован компанией в Хадсунд, Дания

В России представлен компанией Солвей Фармасьютикалз ГмбХ

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ЛИВИАЛ ®

Международное непатентованное название: тиболон Форма выпуска:Таблетки 2,5 мг, по 28 таблеток в блистере из ПВХ/AL. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Фармакологические свойства**

Препарат Ливиал принадлежит к группе лекарственных средств, используемых при проведении так называемой заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и используется для лечения постменопаузальных симптомов.

**Показания**

Лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе.

Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск возникновения переломов, и при непереносимости других групп препаратов, применяемых для профилактики остеопороза.

**Противопоказания**

Препарат Ливиал не следует принимать, если:

Беременность и кормление грудью

Период менее года после последней менструации

Диагностированный (в том числе в прошлом — в анамнезе) рак молочных желёз или подозрении на него.

Диагностированные (в том числе в анамнезе) злокачественные эстрогенозависимые опухоли (например, рак эндометрия) или подозрение на них.

Кровотечение из влагалища неясной этиологии

Нелеченная гиперплазия эндометрия

Идиопатическая (в анамнезе) или имеющаяся венозная тромбоэмболия (тромбофлебит, эмболия лёгких)

Любые тромбоэмболические заболевания артерий в анамнезе (например, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака)

Сердечно-сосудистая недостаточность в стадии декомпенсации

Острое заболевание печени или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме

Печеночная недостаточность

Порфирия

Отосклероз, возникший во время беременности или при лечении гормональными препаратами

Установленная повышенная чувствительность к препарату.

**Способ применения и дозы**

Препарат Ливиал предназначен для приёма внутрь. Каждый день принимают по одной таблетке в одно и тоже время, запивая водой или напитком.

Препарат Ливиал не следует принимать в период до истечения 12 месяцев после последней естественной менструации. Если препарат Ливиал начать принимать раньше указанного срока, то увеличивается вероятность нерегулярных кровянистых выделений/кровотечений из влагалища.

В случае возникновения каких-либо побочных эффектов, немедленно обратитесь к врачу.

Подобно любым другим лекарственным средствам, препарат Ливиал может оказывать побочное действие. Большинство побочных эффектов носят слабовыраженный характер.

Часто наблюдаемыми в клинических исследованиях побочными эффектами (возникающими у 1-10% женщин, принимавших препарат Ливиал) могут быть:

Боль внизу живота

Кровянистые выделения/ кровотечения из влагалища

Усиление слизистых выделений из влагалища

Увеличение массы тела

Болезненность в молочных железах

Усиление роста волос, в том числе и на лице

Дискомфорт во влагалище, например, выделения, зуд и раздражение

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Поскольку препарат Ливиал оказывает влияние на свертывающую систему крови, может увеличиваться фибринолитическая активность крови, что способствует усилению действия антикоагулянтов. Этот эффект отмечен в отношении варфарина. Поэтому, одновременное применение препарата Ливиал и

варфарина необходимо контролировать, особенно в начале и в конце лечения препаратом Ливиал, а доза варфарина должна быть соответствующим образом откорректирована.

Срок годности — 2 года

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек — по рецепту

За более подробной информацией обращаться в офис компании ООО «Шеринг-Плау» часть MSD Тел.: (495) 916-71-00, факс: (495)916-7094

www.schering-plough.com

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ОВЕСТИН

**Фармакотерапевтическая группа:** Эстроген.

Код АТХ: G03CA04

**Фармакологические свойства**

Препарат Овестин содержит эстриол. — аналог естественного женского гормона. Он восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде и ослабляет симптомы постменопаузы. Наиболее эффективен эстриол в лечении мочеполовых расстройств. В случае атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта эстриол способствует нормализации эпителия мочеполового тракта и способствует восстановлению нормальной микрофлоры и физиологического pH во влагалище. В результате чего он повышает сопротивляемость эпителиальных клеток мочеполового тракта к инфекции и к воспалению, снижая такие жалобы, как болезненность при половом акте, сухость, зуд во влагалище, уменьшает вероятность возникновения вагинальных инфекций и инфекций мочевого тракта, способствует нормализации мочеиспускания, и предотвращает недержание мочи.

**Состав:** Овестин выпускается в виде суппозиториев, крема и таблеток. Один вагинальный суппозиторий содержит 0,5 мг эстриола; один грамм вагинального крема содержит 1 мг эстриола, что соответствует 0,5 мг в дозе для введения; одна таблетка содержит 2 мг эстриола.

**Показания к применению:**

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта, связанной с эстрогенной недостаточностью.
- Пред- и послеоперационная терапия у женщин в постменопаузе при хирургических вмешательствах влагалищным доступом.
- С диагностической целью при неясных результатах цитологического исследования шейки матки (подозрение на опухолевый процесс) на фоне атрофических изменений.

**Противопоказания:**

- Установленный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочных желёз
- Диагностированные эстрогенозависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия)
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии
- Нелеченная гиперплазия эндометрия
- Наличие венозных тромбозов в настоящее время и в анамнезе
- Активное или недавно перенесённое тромбоэмболическое заболевание артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда)
- Заболевание печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме
- Беременность

**Побочное действие:** как любой препарат, наносимый на слизистую оболочку, местные формы Овестина могут вызывать раздражение или зуд. В редких случаях отмечается напряженность или болезненность молочных желез. Как правило, эти побочные эффекты исчезают после первых недель лечения.

**Режим применения:** Овестин (крем, свечи) 0,5 мг ежедневно в течение 2–3 недель. Затем – переход на поддерживающую дозу: 0,5 мг два раза в неделю длительно.

За более подробной информацией обращаться в офис компании ООО «Шеринг-Плау»

Тел.: (495)916-71-00, факс: (495)916-7094

**www.schering-plough.ru**

# ПОЛЕЗНЫЕ АДРЕСА В ИНТЕРНЕТЕ

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ, РЕГИОНАЛЬНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ ОБЩЕСТВА ПО МЕНОПАУЗЕ

| | |
|---|---|
| International Menopause Society | http://www.imsociety.org |
| Asia Pacific Menopause Federation | http ://www.apmf.net |
| European Menopause and Andropause Society | http://emas.obgyn.net |
| Latin American Federation of Climacteric and Menopause Societies | http://www.flascyrn.org |
| North American Menopause Society | http://www.menopause.org |
| Australasian Menopause Society | http://www.menopause.org.au |
| British Menopause Society | http://www.the-bms.org |
| Japan Menopause Society | http://www.j-menopause.com |
| Korean Society of Menopause | http://koreanmenopause.or.kr |
| Malaysian Menopause Society | http://www.menopause.org.my |
| South African Menopause Society | http://www.menopause.co.za |
| **Российская ассоциация по менопаузе** | http://www.climax.ru |
| **Российская ассоциация гинекологов-эндокринологов** | http://www.gyn-endo.ru |

**Общества по смежным специальностям**

| | |
|---|---|
| | http://www. cancer.org |
| American Cancer Society | http://www.americanheart.org |
| American Heart Association | http://www.auanet.org |
| American Urology Association | http://www.igcs.org |
| International Gynecologic Cancer | http://www.osteofound.org |
| Society International Osteoporosis | |
| Foundation | http://endocrinology.org |
| Society for Endocrinology | http://www.siu-urology.org |
| Société Internationale d'Urologie | http://apu.sfn.org |
| Society for Neuroscience | |

**Руководящие органы**

| | |
|---|---|
| British National Formulary | http://bnf.org |
| MedlinePlus | http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html |
| US Pharmacopeia | http://www.usp.org |

**Позиции Обществ по менопаузе**

| | |
|---|---|
| International Menopause Society | http://www.imsociety.org/images/Guidelines.pdf |
| South African Menopause Society | http://www.menopause.co.za/search_documents.asp |
| North American Menopause Society | http://www.menopause.org/edurnaterials/2004HTreport.pdf |
| European Menopause and Andropause Society | http://emas.obgyn.net/healthcare.asp?page= climacteric_meaicine2005_2 |
| Australasian Menopause Society | http://www.menopause.org.au/public/media_detail.asp?ID=48 |

**Журналы по менопаузе**

| | |
|---|---|
| *Climacteric* | http://www.tandf.co.uk/journals/titles/13697137.asp |
| *Journal of the British Menopause Society* | http://www.rsmpress.co.uk/jbrns.htm |
| *Maturitas* | http://www.sciencedirect.com/science/journal/03785122 |
| *Menopause* | http://www.menopausejournal.com |

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**
ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРИ-
И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Подписано в печать 17.04.2009. Формат 84 х 108/32.
Гарнитура Garamond Premier Pro.
Печать офсетная. Бумага офсетная.
Тираж 5000 экз. Заказ № 525.

ООО ИПК «Литера».
г. Ярославль, ул. Володарского, 101, оф. 317.
Тел.: (4852) 73-30-23, 73-26-34, 73-28-62,
E-mail: litera-yar@yandex.ru