

В.Е. БАЛАН, д.м.н., профессор, А.С. ЖУРАВЕЛЬ, О.В. ЛОПАТИНА, С.А. ОРЛОВА

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

ЭВОЛЮЦИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ: ОТ СТАНДАРТНЫХ ДОЗ К УЛЬТРАНИЗКИМ

В данной статье представлены распространенность и тяжесть менопаузальных симптомов у женщин в период пре-,peri- и поздней постменопаузы, а также обоснование необходимости их лечения. Определено, что использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) должно быть индивидуализировано и его не следует прекращать исключительно по причине возраста женщины. Представлены результаты многочисленных исследований женщин в период перехода от пре- к peri- и далее к постменопаузе. Рассмотрены ограничения продолжительности приема МГТ, и обоснована потребность в разработке безопасных для длительного использования методов лечения приливов. Доказано, ультранизкодозированный препарат эффективен для лечения как умеренных, так и тяжелых вазомоторных симптомов.

Ключевые слова:

менопаузальные симптомы
МГТ, длительность лечения МГТ

вазомоторные симптомы

низко- и ультранизкодозированные системные эстрогены

Средняя продолжительность жизни в 2050 г., по прогнозам демографов, будет составлять более 75 лет, а численность пожилых людей увеличится до 2 млрд, и большинство из них будут женщины [1].

Менопауза – прекрасный сигнал, появляющийся в точное время жизни, когда профилактическое направление в медицине особенно актуально. Именно в peri- и ранней постменопаузе, в преддверии старости формируются болезни, связанные как со старением, так и с эстрогенным дефицитом: сердечно-сосудистые, неврологические, костно-мышечные, ментальные и др. В этот период крайне важно вмешательство врача не только для улучшения общего состояния и повышения качества жизни, но и профилактики заболеваний старения [2, 3].

Основные кардиометаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) развиваются у женщин именно в переходном периоде, что может служить залогом будущих серьезных проблем со здоровьем. На каждую 1 000 женщин при своевременном назначении менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может спасти 6 жизней, предупредить развитие болезней сердца у 8 женщин, предотвратить развитие тромбоза у 5 женщин [4].

Наиболее ярким и ранним проявлением климактерических расстройств является климактерический синдром и его основные проявления – приливы. Частота климактерического синдрома, по данным различных авторов, варьирует от 40 до 80% [5]. Несмотря на общепринятое

мнение о кратковременности приливов, они могут сохраняться от 3 мес. до 15 лет, а по данным отдельных авторов, даже до конца жизни [6]. Приливы повышают риск развития ССЗ, способствуют развитию ишемии и процесса старения мозга. Число объективно регистрируемых приливов коррелирует с продолжительностью сна, величиной словарного запаса, качеством вербальной памяти. Результаты ряда эпидемиологических исследований показали, что у женщин с тяжелыми климактерическими проявлениями, особенно с приливыми, повышаются в целом риски развития ССЗ. Необходимость раннего начала МГТ является непреложной истиной и никем не оспаривается. Однако необходимость прекращения лечения через 5–6 лет вызывает много вопросов у пациенток и их врачей.

В связи с этим важнейшим событием для врачей, занимающихся проблемами лечения менопаузальных расстройств, стала публикация 6 апреля 2015 г. на сайте Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society (NAMS)) заявления о возможности продолжения использования гормональной терапии (ГТ) у женщин старше 65 лет. Эта организация обладает не только заслуженным авторитетом во всем мире, но и крайней осторожностью во всех вопросах, касающихся МГТ [7].

О повышенной осторожности в отношении МГТ свидетельствуют и ключевые выводы, представленные в последних клинических рекомендациях NAMS от 2012 г.: «Рекомендуемая продолжительность терапии отличается при использовании комбинированной МГТ и монотерапии эстрогенами. Некоторое повышение риска рака молочной железы (РМЖ) после 3–5 лет использования комбинированной МГТ ограничивает продолжительность безопасного использования этого режима терапии. Для монотерапии эстрогенами профиль пользы/риска терапии более благоприятен. Поскольку риск РМЖ при проведении монотерапии не повышается в среднем в тече-

ние 7 лет, это дает возможность более гибкого планирования продолжительности использования этого режима лечения» [7].

В новом заявлении экспертов NAMS сначала приводятся привычные тезисы, представленные в рекомендациях от 2012 г.:

1. МГТ является наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов.
2. С целью максимального повышения безопасности МГТ должна назначаться здоровым женщинам, не имеющим противопоказаний для ее использования, в возрасте моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы.
3. Противопоказания для приема ГТ хорошо известны и должны рассматриваться перед назначением этой терапии [7].

Далее звучат новые ноты: «Однако вазомоторные симптомы продолжаются в среднем в течение 7,4 и более лет... Средние/тяжелые приливы могут сохраняться у 42% женщин в возрасте от 60 до 65 лет». Приводя эти цифры, эксперты NAMS ссылаются на опубликованные в 2015 г. результаты двух важных исследований: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) [8] и исследование австралийских ученых [5].

Далее эксперты NAMS отмечают: если женщина получила подробную информацию о повышении различных рисков, связанных с продолжением МГТ после 60 лет, но находится под тщательным врачебным наблюдением, продление терапии возможно с использованием самой низкой эффективной дозы. Это касается тех женщин, у которых менопаузальные симптомы персистируют, и их лечащий врач полагает, что преимущества купирования менопаузальных симптомов перевешивают возможные риски. Заявление NAMS завершается следующим образом: «Использование МГТ должно быть индивидуализировано и его не следует прекращать исключительно по причине возраста женщины. Решение о продолжении или прекращении МГТ должно быть принято совместно женщиной и ее лечащим врачом» [1].

Основные кардиометаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний развиваются у женщин именно в переходном периоде, что может служить залогом будущих серьезных проблем со здоровьем. На каждую 1 000 женщин при своевременном назначении менопаузальная гормональная терапия может спасти 6 жизней, предупредить развитие болезней сердца у 8 женщин, предотвратить развитие тромбоза у 5 женщин

Принимая во внимание столь кардинальное изменение отношения экспертов NAMS к возможной продолжительности ГТ, по сравнению с 2012 г., хочется остановиться подробнее на результатах исследований, которые легли в основу нового заявления.

В исследовании The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), продолжавшемся с февраля 1996 г. по

апрель 2013 г., приняли участие 1 449 женщин с частыми приливами, наблюдавшиеся в период перехода от пре- к пери- и далее к постменопаузе [8]. Результаты исследования показали, что средняя продолжительность приливов составила 7,4 года. Женщины, находившиеся в пре- или ранней перименопаузе в момент появления первых вазомоторных симптомов, имели наибольшую продолжительность приливов, составившую в среднем >11,8 года, при этом приливы продолжались в среднем 9,4 года после наступления менопаузы. У женщин, находившихся в постменопаузе на момент появления приливов, продолжительность приливов была самой короткой и составила в среднем 3,4 года постменопаузы.

Результаты ряда эпидемиологических исследований показали, что у женщин с тяжелыми климактерическими проявлениями, особенно с приливами, повышаются в целом риски развития ССЗ

Дополнительными факторами, которые коррелировали с продолжительностью приливов, были: более молодой возраст женщин, низкий уровень образования, хронический стресс, повышенная чувствительность к вазомоторным симптомам, депрессия и тревожные расстройства на момент появления первых приливов.

Поскольку средняя продолжительность менопаузальных симптомов, негативно влияющих на качество жизни, сон и физическое состояние женщин, составляет 7,4 года, под вопросом оказались поставленными ограничения продолжительности приема МГТ, и обоснована потребность в разработке безопасных для длительного использования методов лечения приливов.

Австралийское исследование продолжалось с октября 2013 г. по март 2014 г., и в нем приняли участие 2 020 женщин в возрасте от 40 до 65 лет, проживающих в различных регионах Австралии.

Целью исследования, по замыслу авторов, явилось определение распространенности и тяжести менопаузальных симптомов у женщин в поздней постменопаузе и обоснование необходимости их лечения [4].

Результаты этого крупного репрезентативного исследования с участием австралийских женщин выявили высокую распространенность умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов даже у женщин в возрасте 60–65 лет, не получавших МГТ [9, 10].

После публикации статьи известные эксперты NAMS А.М. Kaunitz и J.E. Manson (одна из авторов исследования Women's Health Initiative (WHI)) с удивлением отметили, что столь высокие показатели нелеченых менопаузальных расстройств отмечаются среди австралийских женщин как раз в тот момент времени, когда профиль пользы/риска МГТ как никогда ясен [11]. Безусловно, WHI, продемонстрировавшее высокие риски МГТ, внесло огромный вклад в снижение ее использования во всем мире [10]. Тем не менее за прошедший с 2002 г. период времени получено много новых данных и проведен неоднократ-

ный реанализ результатов самого WHI, и теперь доминирует мнение о том, что известный баланс «польза/риски» этой терапии является приемлемым [11–13].

Абсолютные риски для разнообразных событий, связанных с ГТ, были существенно ниже для женщин в возрасте 50–59 лет, чем для пожилых женщин, и ни эстроген-прогестероновая, ни эстрогеновая терапии не повлияли на показатели смертности [8].

Опубликованы результаты продолжавшегося 13 лет наблюдения за получавшими монотерапию эстрогенами в подгруппе участниц WHI, которым на момент начала исследования было 50–59 лет. Показано, что получавшие ГТ женщины имели статистически значимо более низкий риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) (относительный риск (ОР) 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,90), инфаркта миокарда (ОР 0,54; 95% ДИ 0,34–0,86) и тенденцию к снижению общей смертности (ОР 0,73; 95% ДИ 0,53–1,00) по сравнению с группой плацебо. Данные в отношении эстроген-прогестероновой терапии в этой популяции женщин демонстрируют сходную тенденцию: монотерапия эстрогенами (ОР 0,78; 95% ДИ 0,59–1,03) и комбинированный режим терапии (ОР 0,88; 95% ДИ 0,70–1,1) [14]. Поскольку ИБС является главной причиной смертности женщин, можно предполагать, что приведенные выше данные демонстрируют снижение сердечно-сосудистой смертности при своевременном назначении МГТ в популяции более молодых женщин.

Эксперты Американской коллегии акушеров и гинекологов в своих обновленных рекомендациях по лечению менопаузальных симптомов отметили, что МГТ не обязательно прекращать после 65 лет, потому что ряд женщин испытывают приливы в течение более длительного периода жизни

Как известно, больше, чем риски ССЗ, женщин и некоторых практикующих врачей волнует повышение риска РМЖ [15]. Крайне важным является вопрос выбора гестагена в составе МГТ. В ходе WHI женщины с интактной маткой получали комбинацию эквин-эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом (МПА). A. Courtin et al. обнаружили, что сродство МПА к глюкокортикоидным рецепторам во многом служит объяснением митогенного эффекта комбинации эквин-эстрогенов и МПА на клетки молочной железы [16].

Огромный интерес представляют результаты крупномасштабного когортного исследования EURAS-HRT, проведенного в 7 европейских странах с участием более 30 000 женщин в постменопаузе (>100 000 женщин-лет наблюдения), что делает результаты данного исследования по мощности сопоставимыми с таковыми WHI, несмотря на разный дизайн [17]. На фоне комбинации дроспиренон/эстрадиола выявлена отчетливая тенденция к снижению частоты РМЖ (скорректированное ОР 0,7; 95% ДИ 0,5–1,2).

В последних рекомендациях International Menopause Society (IMS) говорится: «Нет никаких причин накладывать произвольные ограничения на продолжительность МГТ. Продолжение терапии дольше 5-летнего «безопасного окна» может быть приемлемым и должно быть отдано на усмотрение хорошо осведомленной женщины и ее лечащего врача в зависимости от специфических целей терапии после объективной оценки в процессе лечения индивидуального профиля пользы и риска» [18, 19].

Эксперты Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)) в своих обновленных рекомендациях по лечению менопаузальных симптомов отметили, что МГТ не обязательно прекращать после 65 лет, потому что ряд женщин испытывают приливы в течение более длительного периода жизни. Еще ранее в рекомендациях для практических врачей ACOG отмечалось: «Поскольку некоторые женщины в возрасте ≥65 лет продолжают нуждаться в системной ГТ для лечения вазомоторных симптомов, ACOG не рекомендует рутинное прекращение лечения у таких женщин» [20].

Это важно в связи с выходом на наш рынок нового ультранизкодозированного препарата Анжелик® Микро, в состав которого входит 17β-эстрадиол в дозе 0,5 мг и дроспиренон в дозе 0,25 мг. Показаниями для назначения этого препарата являются умеренные/тяжелые вазомоторные симптомы у женщин в постменопаузе, которые могут оказаться значительно продолжительнее, чем предполагалось ранее.

В новом документе ACOG для практических врачей говорится, что низко- и ультранизкодозированные системные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов [20].

Использование самой низкой клинически эффективной дозы – ключевое положение при любых заболеваниях – приобретает особую важность в случае МГТ, поскольку она назначается для лечения вазомоторных симптомов у женщин старшего возраста и не по жизненно важным показаниям [21].

Что считать низкими дозами?

Доза 2 мг 17β-эстрадиола, или эстрадиоловалерата, является в препаратах МГТ стандартной дозой, 1 мг – низкой и 0,5 мг – ультранизкой дозой. Для конъюгированных эквин-эстрогенов стандартная доза составляет 0,625 мг (именно она применялась у большинства участниц WHI), а доза 0,3 мг является ультранизкой. Ультранизкая доза для трансдермальных препаратов, например для пластыря, составляет 14 мкг [22]. Исследования, проводившиеся с целью определения оптимальной дозы, показали, что пероральные препараты, включающие <0,5 мг эстрадиола, не купируют вазомоторные симптомы, поэтому именно она признана минимальной эффективной дозой [8].

Крайне важным при назначении МГТ является индивидуальный выбор препарата и применение самой низкой эффективной дозы.

Пусть легкими будут годы!



РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОЗЫ*

СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ*

РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ (МГТ)*



Анжелик® и Анжелик® Микро – это линейка препаратов для купирования климактерических симптомов для женщин в постменопаузе

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе.

Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброподобные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбозмобилия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения; венозные тромбозмобилии в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных

тромбозов; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-глактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию – калийберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит: эстрадиола гемигидрат (микронизированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг, дроспиренон (микронизированный) 0,250 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия для лечения, вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неудаленной маткой.

Противопоказания: Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какие-либо из данных состояний/заболеваний возникнут во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата.

Беременность или период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); кровотечение из влагалища неутонченной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброподобные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбозмобилия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; тромбоз глубоких вен в стадии обострения; венозные тромбозмобилии (в т.ч. тромбозмобилии

Анжелик® Низкодозированная МГТ с дополнительными преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиол / 2 мг дроспиренона
Анжелик® Микро Ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиол / 0,25 мг дроспиренона

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе, эмоциональная лабильность, мигрень, головные шейки матки, Сексуальное: При 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (ежедневно в одно и то же время), без перерывов между упаковками.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке, покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: П/Н 016029/01. Производитель: «Байер Фарма АГ», Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Актуальная версия инструкции: от 01.2012.

пузы, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы, печеня, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии – калийберегающие диуретики, препараты калия, ингибиторы рецепторов ангиотензина II и гепарин. Побочные действия: Наиболее часто при применении препарата Анжелик® Микро наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) как болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, боли в животе (менее, чем у 2% пациентов). Также к частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения. Серьезные нежелательные реакции включают артериальные и венозные тромбозмобилические осложнения и рак молочной железы.

Способ применения и дозы: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (ежедневно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата.

Регистрационный номер: ЛП-002845. Производитель: «Байер Фарма АГ», Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Данная версия инструкции действует с 19.10.2015



*Archer DF, Schmäler Th, Schaefers M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drosipreone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2014; 21 (3): 227-235

В 2005 г. в США FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами) одобрило комбинацию 0,5 мг дроспиренона и 17 β -эстрадиола для лечения вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе. Для продолжения применения МГТ в постменопаузе должна рассматриваться самая низкодозированная комбинация 0,25 мг дроспиренона и 0,5 мг 17 β -эстрадиола. Ультранизкодозированный препарат эффективен для лечения как умеренных, так и тяжелых вазомоторных симптомов. Препарат полностью соответствует современной стратегии применения МГТ в минимально эффективной дозе и расширяет возможности ГТ у женщин в постменопаузе [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует опасение, что буквальное и безоглядное следование концепции «наименьшей эффективной дозы» может привести к назначению неадекватных доз МГТ относительно молодым женщинам и пациенткам в ранней постменопаузе с высоким риском ССЗ, остеопороза, генитоуринарного синдрома, ментальных нарушений, результатом чего будет недостаточное профилактическое воздействие МГТ и персистирование менопаузальных расстройств. Каждая пациентка имеет свои индивидуальные особенности, и перед назначением МГТ следует взвешивать все существующие риски и ежегодно проводить их оценку.

Ввиду высокой эффективности и безопасности низких доз МГТ они представляются наиболее приемлемыми в качестве стартовых доз пероральной МГТ для большинства женщин. Кроме того, женщины с ранней менопаузой (т. е. наступившей в возрасте <45 лет) также должны получать более высокие дозы эстрогенов, поскольку они являются для них более физиологическими.

Использование самой низкой клинически эффективной дозы – ключевое положение при любых заболеваниях – приобретает особую важность в случае МГТ, поскольку она назначается для лечения вазомоторных симптомов у женщин старшего возраста и не по жизненно важным показаниям

Выбор в пользу начала МГТ у женщины в постменопаузе с низкой или с ультранизкой дозы в каждом случае должен основываться на многих факторах: возраст женщины, продолжительность постменопаузы, выраженность менопаузальных симптомов, наличие факторов риска и предпочтения самой пациентки. Наиболее обоснованным представляется назначение низкодозированной МГТ (эстрадиол в дозе 1 мг/сут) в ранней постменопаузе и затем переход на ультранизкодозированный режим (0,5 мг/сут) при сохранении показаний для лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.menopause.org/docs/default-source/2015/2015-nams-hormone-therapy-after-age-65.pdf>.
2. Сметник В. П. От главного редактора. *Климактерий*, 2011, 2: 3-53.
3. Сметник В.П., Балан В.Е, Зайдиева Я.З., Майчук Е.Ю, Мычко В.Б. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе. *Российский кардиологический журнал*, 2008, 4: 40-57.
4. Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*, 2014, 21: 260-6.
5. Nachtigall LE, Nachtigall MJ. The perimenopause and vasomotor symptoms. *Postgraduate Medicine, A special report*, 1990: 5-7.
6. Raus K, выступление на конференции «Press 2011 – Gynecology and Urology. Phytoengineering research and experience summit» (Майорка, 2011).
7. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2012, 19: 257.
8. Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition [published online ahead of print February 16, 2015]. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8063.
9. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years [published online ahead of print February 20, 2015]. *Menopause*. doi: 10.1097/gme.0000000000000383
10. Kaunitz AM, Manson JE. EDITORIAL. Failure to treat menopausal symptoms: a disconnect between clinical practice and scientific data. *Menopause*, 2015, 22 (7): 000/000. DOI: 10.1097/gme.0000000000000457.
11. Courtin A, Communal L, Vilasco M et al. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131: 49-63.
12. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*, 2011, 306: 1884-1890.
13. Manson et al Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 2013, 310: 1353-1368.
14. Stefanick ML. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*, 2013, 310: 1353-68.
15. Kaunitz AM. Hormone therapy and breast cancer risk: trumping fear with facts. *Menopause*, 2006, 13: 160-163.
16. Courtin A, Communal L, Vilasco M et al. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131: 49-63.
17. Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Hattie J. Birth weight and the risk of cardiovascular disease in the maternal grandparents. *Am J Epidemiol*, 2010, 171: 736-44.
18. de Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2013, 16: 316-337.
19. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*, 2013, 16: 203-4.
20. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol*, 2014, 123: 202-216.
21. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17 β -estradiol and 17 β -estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause*, 2005, 12: 741-8.
22. Archer DF, Schmelter T, Schaefers M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*, 2014, 21(3): 227-35. doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1431.