

Выбор между гормональной и альтернативной терапией в периоде менопаузального перехода и постменопаузе

Профессор И.В. Кузнецова

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Менопауза – ключевой момент старения женской репродуктивной системы. Прекращение менструальной функции связано с изменением ряда биологических и физиологических процессов в организме и сопровождается появлением симптомов, которые могут нарушать качество жизни пациенток и иметь негативные отдаленные последствия. Наиболее характерными из них являются вазомоторные симптомы – приливы жара и ночная потливость, часто служащие поводом для обращения к врачу. «Золотым стандартом» терапии вазомоторных симптомов считается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая подбирается индивидуально в зависимости от характеристик исходного статуса женщины. Но к МГТ нередко выявляются противопоказания, кроме того, некоторые женщины по разным причинам отказываются от применения гормонов. В подобных ситуациях рекомендуется назначать негормональные средства, ассортимент которых в настоящее время достаточно большой. В обзоре особое внимание уделено принципам выбора между гормональной и негормональной коррекцией вазомоторных симптомов климактерического синдрома, представлены варианты МГТ (тиболон) и альтернативной терапии (высокоочищенный экстракт цветочной пыльцы) в перименопаузе и постменопаузе с учетом доказанной эффективности и безопасности данных средств в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: менопауза, приливы жара, менопаузальная гормональная терапия, альтернативная терапия, тиболон.

Для цитирования: Кузнецова И.В. Выбор между гормональной и альтернативной терапией в периоде менопаузального перехода и постменопаузе // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 43–47.

ABSTRACT

The choice of hormonal and alternative therapy in menopausal and post-menopausal period
Kuznetsova I.V.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow

Menopause is a key moment in the aging of a female reproductive system. Termination of menstrual function is associated with a change in a number of biological and physiological processes and is accompanied by the appearance of the symptoms that can affect the quality of life of patients and have negative long-term consequences. The most frequent symptoms are vasomotor symptoms - hot flashes and night sweats, which often make a woman to apply to a doctor. Menopausal hormone therapy (MHT) is the gold standard for the treatment of vasomotor symptoms, it is selected individually depending on the woman's initial status. But there are contraindications to MHT, in addition, some women refuse to use hormones for various reasons. In such situations it is recommended to use non-hormonal methods of correction of menopausal symptoms, the choice of which is currently quite large. In the review, special attention is paid to the principles of choosing the hormonal or non-hormonal correction of the vasomotor symptoms of menopausal syndrome, the variants of the appointment of MHT (tibolone) and alternative therapy (highly purified pollen extract) in perimenopause and postmenopause, taking into account the proven efficacy and safety of these drugs in various clinical situations.

Key words: menopause, hot flashes, menopausal hormone therapy, alternative therapy, tibolone.

For citation: Kuznetsova I.V. The choice of hormonal and alternative therapy in menopausal and post-menopausal period // RMJ. 2018. № 2(1). P. 43–47.

Гетерогенный и многоликий процесс старения имеет уникальные гендерные черты, у женщин особенно ярко проявляясь потерей менструальной функции, связанной с утратой циклической активности яичников. Прекращение менструаций – не одномоментное событие, а длительный процесс, занимающий значительный период жизни женщины и связанный не только с завершением фертильной функции, но и с непростой адаптацией к принципиально новому состоянию гомеостаза [1].

На протяжении этого периода женщину часто сопровождает климактерический синдром – симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием нейропсихических, вегетативно-сосудистых, нейроэндокринных изменений, которые, в свою очередь, являются предикторами множества более поздних сердечно-сосудистых, обменно-метаболических и неврологических нарушений [2, 3]. Наиболее типичным симптомом климактерического синдрома признаются приливы жара, на которые жалуются около 80%

женщин в периодах менопаузального перехода и ранней постменопаузы.

Приливы возникают в результате внезапного расширения мелких сосудов и проявляются чувством жара, гиперемией, сердцебиением, потоотделением. Они длятся до 5 мин и повторяются от 1 до 20 раз и более в сутки. Ночным аналогом приливов считаются пароксизмы потливости. Приливы жара и ночная потливость объединяются понятием «вазомоторные симптомы». Патологический климакс обычно диагностируется при приливах жара и приступах ночной потливости, превышающих 50 эпизодов в неделю. Кроме частоты учитывается тяжесть этих состояний, а также другие жалобы, включая нарушение дыхания, мышечные и суставные боли, аффективные расстройства и др. В совокупности патологический климакс существенно нарушает качество жизни женщины и может продолжаться длительное время. Климактерический синдром в некоторых случаях спонтанно разрешается, но, в противоположность ранее существовавшей точке зрения, продолжительность нарушений чаще не ограничивается 2–3 годами. В настоящее время установлено, что женщина может испытывать приливы жара до 15 лет и более, иногда до конца жизни [4].

Снижение качества жизни далеко не единственное негативное следствие приливов. Современные методы нейровизуализации позволили установить, что в момент прилива резко уменьшается кровоток в отдельных областях головного мозга, в т. ч. отвечающем за механизмы памяти гиппокампе. Частые, хотя и кратковременные эпизоды ишемии могут стать основой развития дегенеративных процессов в головном мозге с исходом в сосудистую деменцию и болезнь Альцгеймера. Приливы также считаются индикатором латентно протекающих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5] и прямо коррелируют с субклиническими их признаками – нарушением функции сосудистого эндотелия (потокоопосредованное расширение плечевой артерии), кальцификацией аорты, увеличением толщины интимы медиа сонной артерии, повышением уровня прокоагулянтных факторов (факторы VII и tPA), развитием дислипотеинемии [6–9]. Женщины с приливами жара имеют более высокий уровень систолического артериального давления, что, как известно, является независимым фактором риска развития ССЗ и их осложнений [10].

ПАТОГЕНЕЗ

Основу физиологической и патологической перестройки гомеостаза в климактерии составляет постепенное снижение овариальной функции, последовательно приводящее к гипопрогестеронемии, гипоэстрогенемии, повышению содержания гонадотропинов, что вносит свой вклад в процесс старения, изменяя метаболизм, деятельность центральной нервной системы (ЦНС) и прямо либо опосредованно влияет на все функциональные системы организма. Уменьшение секреции эстрогенов признается ключевым звеном в механизме развития климактерического синдрома [11], однако связь между этими двумя событиями не столь прямолинейна, как считалось прежде. Бесспорно, изменение привычного гормонального гомеостаза ведет к дисфункции нейрональных систем головного мозга, испытывающих своеобразную депривацию в результате утраты эстрогенных влияний [12]. Контраргументами этого утверждения выступают отсутствие корреляции между

уровнем эстрогенов и наличием приливов и вазомоторные нарушения, наблюдающиеся в некоторых случаях при нормальной секреции эстрогенов даже на фоне овуляторного менструального цикла [13]. Показательно, что верным предиктором менопаузальных вазомоторных симптомов в периоде менопаузального перехода являются не гормональные маркеры, а предшествующая история приливов жара и ночной потливости в репродуктивном периоде. Таким образом, одного снижения эстрогенов для развития вазомоторных симптомов недостаточно, и необходимо иначе взглянуть на их происхождение, в котором становится очевидной роль гипоталамуса и/или других отделов ЦНС, постепенно утрачивающих чувствительность к эстрогенам в результате физиологического старения или пережитых стрессов, в т. ч. дисфункции серотонинергической и норадренергической систем [14–16].

ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку роль эстрогенной недостаточности в формировании симптомов климактерического синдрома не подвергается сомнению, применение гормональной терапии синтетическими аналогами женских половых гормонов следует считать патогенетически обоснованным методом лечения вазомоторных и психосоматических симптомов и расстройств сна, а также методом профилактики обменных нарушений и их отдаленных последствий [17–20]. **Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)**, целью которой является улучшение качества жизни женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузы, бесспорно, имеет дополнительные позитивные эффекты в отношении сохранения когнитивных функций, кардиоваскулярного здоровья и минеральной плотности костной ткани [21–24].

Однако МГТ имеет ряд ограничений и противопоказаний, что послужило стимулом для развития альтернативной терапии климактерических расстройств [15, 25–29].

Особую популярность во всем мире приобрели **препараты растительного происхождения**, отпускаемые без рецепта и обычно представляющие собой биологически активные добавки (БАД) к пище. Большинство из них содержат фитоэстрогены – полифенолы, нестероидные вещества растительного происхождения, сходные по структуре с 17 β -эстрадиолом и проявляющие свойства агонистов или антагонистов рецепторов эстрогенов [30]. Аффинность фитоэстрогенов к эстрогеновым рецепторам типа β в 8 раз выше чем к эстрогеновым рецепторам типа α [31]. Биологическая активность этих субстанций зависит от уровня эндогенных эстрогенов: при высокой эстрогенной насыщенности они проявляют свойства антагонистов, а при эстрогенной недостаточности действуют как агонисты. К основным группам фитоэстрогенов относятся изофлавоны, куместаны, лигнаны и флавоноиды, в высоких концентрациях присутствующие в соевых бобах, цельных зернах пшеницы, семенах, ягодах и косточках некоторых плодов. Наиболее изучены из перечисленных веществ изофлавоны – генистеин и дайдзеин [32].

В течение последних 15–20 лет было проведено большое число клинических исследований эффективности фитоэстрогенов в облегчении симптомов менопаузы, опубликованы систематизированные обзоры и метаанализы, однако результаты их противоречивы [32–36]. Отсутствие однозначного заключения по эффективности фитоэстрогенов связано с несколькими причинами. Одной из них

является разница между выборками пациентов – достоверная редукция частоты приливов на фоне приема изофлавонов наблюдалась у женщин, имевших умеренно выраженный климактерический синдром. Другая причина заключается в том, что содержание изофлавонов в препаратах и БАД в различных исследованиях отличалось весьма существенно, в то время как терапевтический эффект обеспечивает поступление в организм не менее 50 мг изофлавонов в сутки. Надо также принимать во внимание возможные отличия в действии самих фитоэстрогенов [32, 33].

Фитоэстрогены, по-видимому, являются безопасным методом терапии менопаузальных расстройств и могут назначаться женщинам, имеющим противопоказания к МГТ [35, 37, 38]. Но эффективность фитоэстрогенов при тяжелом климактерическом синдроме невысока, и остается открытым вопрос о возможности их применения у больных раком молочной железы (РМЖ) ввиду опасения эстрогенного влияния на чувствительные к половым гормонам опухоли.

Для женщин с тяжелым климактерическим синдромом и наличием противопоказаний к МГТ средством лечения могут стать препараты психотропного и нейротропного действия, которые реализуют свои лечебные эффекты через нейромедиаторные системы, вовлеченные в формирование вазомоторных и психосоматических симптомов заболевания. Это селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), некоторые антиконвульсанты (габапентин) и другие препараты центрального действия. Эффективность СИОЗС, СИОЗСН и габапентина была показана в рандомизированных клинических исследованиях и подтверждена в мета-анализах [26, 39, 40]. Ограничения, однако, могут коснуться пациенток, принимающих тамоксифен. СИОЗС ингибируют активность CYP2D6, фермента, который обеспечивает конверсию тамоксифена в его активный метаболит эндоксифен [41]. Влияет ли каким-либо образом взаимодействие СИОЗС и СИОЗСН с CYP2D6 на рецидивы или выживаемость при РМЖ, является спорным вопросом, но взаимодействие их с тамоксифеном следует учитывать при выборе терапии приливов у таких пациенток.

В этой связи поиск альтернативных средств купирования приливов жара, не опосредующих свои эффекты через эстрогеновые рецепторы, продолжается. Одним из перспективных растительных препаратов представляется сегодня пищевая добавка, содержащая стандартизированный высокоочищенный экстракт цитоплазмы пыльцы растений в комбинации с витамином-антиоксидантом – токоферола ацетатом (Серелис®). Запатентованная технология производства позволяет отделить очищенную цитоплазму пыльцы от оболочки и соответственно от аллергенов. Удаление оболочки делает препарат гипоаллергенным и повышает биодоступность продукта до 100% по сравнению с 3% у сырой пыльцы, оболочка которой устойчива к желудочному соку. Экстракт не является частью цитоплазмы пыльцы – это все пыльцевое зерно, содержащее более 180 питательных веществ. При этом содержание дайдзина, дайдзеина и генистина в экстракте ничтожно мало, а генистеин, формонетин и биоканин А не определяются вовсе [42], т. е. экстракт цитоплазмы пыльцы не оказывает фитоэстрогенной активности.

Серелис® не связывается с эстрогеновыми рецепторами, соответственно не проявляет ни агонистических, ни антагонистических свойств в отношении эстрогенов,

что обеспечивает безопасность его применения в отношении гормонозависимых органов [42]. В клинических исследованиях Серелис® показал эффективность в купировании приливов жара, опосредуя данное действие через серотонинергические системы, но при этом не нарушая, в отличие от СИОЗС, активность CYP2D6 [43]. Следовательно, он может без ограничений применяться у женщин, имеющих противопоказания к МГТ, в т. ч. принимающих тамоксифен или не желающих принимать гормоны.

Клиническая эффективность препарата Серелис® достаточно высока. При его приеме в течение 3-х месяцев у 85,5% женщин в пременопаузе и у 91% женщин в постменопаузе наблюдалось снижение частоты приливов жара на $41,7 \pm 23,6$ ($p < 0,0001$) и интенсивности на $45,8 \pm 23,0$ ($p < 0,0001$) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [44]. Более 60% женщин отметили существенное уменьшение ($p < 0,0001$) раздражительности (редукция по ВАШ составила от $41,8 \pm 31,5$ до $16,5 \pm 20,0$) и усталости (от $45,5 \pm 31,2$ до $19,8 \pm 22,4$). Положительные изменения самочувствия позволили повысить качество жизни в среднем на 53% у 71,9% пациенток. В клинических исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата Серелис® и отсутствие серьезных побочных эффектов или нежелательных явлений.

По эффективности Серелис®, бесспорно, уступает МГТ, которая остается основным методом терапии тяжелых приливов жара. В клинической практике оценка тяжести вазомоторных симптомов всегда грешит субъективизмом, поэтому врач в выборе метода лечения руководствуется основной причиной обращения женщины за медицинской помощью. Если причиной обращения стали приливы жара и другие симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов, их следует считать достаточным основанием для назначения МГТ. Но в периоде менопаузального перехода и постменопаузе женщина прибегает к помощи гинеколога по многим причинам: нарушения ритма менструаций, тяжелые менструальные кровотечения, патологические вагинальные выделения, наконец, просто диспансерное наблюдение с целью раннего выявления или профилактики прогрессирования/рецидивирования хронического заболевания. Пациентки в пери- и постменопаузе, обратившиеся к врачу по любому другому поводу, могут испытывать приливы жара, частота и тяжесть которых не столь высоки, чтобы существенно нарушать качество жизни. В подобной ситуации назначение МГТ вряд ли будет обоснованным и приемлемым для женщины, однако она с благодарностью примет совет об использовании пищевой добавки, улучшающей характеристики переходного периода и создающей комфортные условия для его преодоления.

Лекарственная негормональная терапия и нелекарственная фитотерапия также должна назначаться женщинам, испытывающим существенные вазомоторные симптомы климакса и имеющим противопоказания к МГТ. К сожалению, противопоказания к МГТ врачи часто приравнивают к противопоказаниям к применению комбинированных гормональных контрацептивов. В действительности баланс пользы и риска МГТ неблагоприятен только для женщин с ишемической болезнью сердца, инсультом, венозной тромбоземболией и РМЖ [17, 18, 45]. В результате женщине даже не предлагают лечение гормональным препаратом и лишают ее, таким образом, реального шанса улучшить качество жизни и сохранить здоровье в пери- и постменопаузе.

Другую группу пациенток, которым назначается негормональная терапия, составляют женщины, из-за недоверия и опасений отвергающие гормональные препараты. Начало XXI в. ознаменовалось публикацией в средствах массовой информации шокирующих результатов исследования Women's Health Initiative. И, несмотря на то что научный анализ полученных в исследовании данных подтвердил пользу назначения МГТ при соблюдении необходимых условий (любая терапия должна назначаться с учетом показаний и противопоказаний!), использование гормональных препаратов женщинами в периоде менопаузального перехода и постменопаузе в мире значительно снизилось [46]. Страх перед гормонами в сочетании с непоколебимой уверенностью в безопасности растительных препаратов изменил отношение к МГТ и альтернативной терапии, заставив отдать предпочтение последней. Вне всяких сомнений, альтернативные методы должны иметь место в лечении климактерического синдрома, но ситуацию, когда врач с легкостью отказывается от назначения гормонов пациентке, высказывающей малейшие сомнения, или сам предлагает при тяжелом климактерическом синдроме растительные препараты как препараты первой линии, вряд ли можно считать нормальной. По-видимому, «сферы влияния» гормонов и негормонов следует разграничивать более строго, чем это имеет место в настоящее время. Если пациентка обращается к врачу с основной жалобой на приливы, она нуждается в лечении, а не в пищевой коррекции и должна получить рекомендацию по применению гормональных препаратов, а не пищевых добавок. Фитотерапию можно предложить женщине с жалобами на приливы жара в периоде менопаузального перехода и постменопаузе в качестве второй линии терапии, если пациентка категорически не хочет принимать гормоны, несмотря на разъяснения врача.

Углубленное изучение анамнеза, понимание роли тех или иных факторов в развитии осложнений МГТ, знание возможностей и ограничений МГТ позволят оказать адекватную помощь женщинам в пери- и постменопаузе. Общие принципы назначения МГТ сводятся к предпочтению минимально эффективной дозы гормонов. У женщин, перенесших гистерэктомию, нет потребности в приеме комбинированных препаратов, за исключением редких случаев возврата тазовой боли, связанной с генитальным эндометриозом. Если 1 мг эстрадиола эффективно купирует приливы жара, нет никакой необходимости рекомендовать пациентке использование 2 мг препарата. В постменопаузе 1 мг эстрадиола или эквивалентная доза тиболона признаются оптимальным выбором.

Применение тканеселективного регулятора эстрогеновых рецепторов – синтетического стероида тиболона (Велледиен) является одним из эффективных и безопасных методов ведения пациенток в постменопаузе. После орального приема препарат метаболизируется в печени и тонком кишечнике с образованием биологически активных субстанций, обладающих эстрогенными, прогестагенными и андрогенными свойствами [47]. В отличие от эстрогенов тиболон не проявляет пролиферирующей активности в отношении эндометрия и молочных желез, но купирует симптомы климактерического синдрома сопоставимо по эффективности с терапией аналогами эстрадиола [48]: 2,5 мг тиболона эквивалентно по действию 1–1,5 мг 17 β -эстрадиола. Тиболон зарегистрирован как средство для терапии менопаузальных симптомов в 90 странах мира и еще в 45 странах показан для профилактики остеопороза [49–51].

Сравнительные исследования показали похожую клиническую эффективность тиболона и традиционной МГТ в отношении приливов жара, ночной потливости и профилактики остеопоретических переломов [52]. Существенное уменьшение вазомоторных симптомов наблюдается примерно через 4 нед. приема препарата с достижением максимального эффекта через 12 нед. Полное исчезновение приливов жара отмечают 86% пациенток, что сопоставимо с результатами, полученными при использовании эстрогенов и эстроген-прогестагенных комбинаций.

Преимущество тиболона перед эстрогенами состоит в слабой андрогенной активности, обусловленной вытеснением эндогенного тестостерона из связи с глобулином, связывающим половые гормоны. Снижение уровня этого белка обеспечивает безопасное физиологическое восстановление уровня андрогенов [52], что признается позитивным фактом с точки зрения влияния препарата на эмоциональный статус, психические функции и либидо, а также может рассматриваться как дополнительный положительный компонент анаболического влияния на кожу и костную ткань. Усиление полового влечения при приеме тиболона превышает таковое при эстрогенной терапии [52–54]. У женщин с сексуальной дисфункцией в постменопаузе отмечается существенное улучшение индекса RIFSF (Rosen Index of Female Sexual Function) [53] и более высокие показатели RIFSF по сравнению с пациентками, использующими комбинированную эстроген-прогестагенную терапию [55]. Наглядно действие тиболона было продемонстрировано у пациенток с хирургической менопаузой, которые в большей степени, чем женщины со спонтанным прекращением менструальной функции, страдают от нарушений настроения и сексуальной дисфункции. Использование тиболона оказалось эффективнее в отношении уменьшения психических расстройств и повышения либидо, чем прием дегидроэпиандростерона и 17 β -эстрадиола, и было сопоставимо по действию с конъюгированными эстрогенами, но при меньшем числе побочных реакций [56].

Отмеченное положительное влияние тиболона на психические функции стало основой для более углубленного изучения его эффектов относительно ЦНС [57–61]. На экспериментальных моделях были показаны антиоксидантные свойства тиболона и его способность улучшать когнитивные функции [57, 62]. Тиболон обладает протективным действием в отношении ГАМК-нейронов, снижая ответ их рецепторов на стимуляцию агонистом [63], уменьшает экспрессию холинацетилтрансферазы и увеличивает активность триптофангидроксилазы, позитивно модулируя деятельность холинергических и серотонинергических систем [58]. Длительное применение тиболона приводит к существенному снижению гиперфосфорилирования и повышению дефосфорилирования белка Tau, что коррелирует с повышением уровня фосфорилированных форм GSK3 в гиппокампе и головном мозге. Эти данные свидетельствуют о модулирующем влиянии тиболона на фосфорилирование Tau и обнадеживают в отношении возможностей профилактики таупатий, таких как болезнь Альцгеймера и другие деменции [64]. С помощью иммуногистохимического метода было показано, что в коре головного мозга и гиппокампе тиболон повышает экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и с-Фос. Главной функцией GFAP является защита внутренних астроцитов, а с-Фос признается маркером нейрональной активности, следовательно, применение тиболона может опосредовать нейро-

протективный эффект через указанные пути [65]. Наконец, тиболон демонстрирует протективные свойства, направленные против депривации глюкозы в клеточной модели астроцитов человека [66]. Антиоксидантные свойства также очень полезны для ЦНС и для снижения тканевого стресса, ведущего к эндотелиальной дисфункции и повышающего риск метаболических осложнений. Интересно, что свойства антиоксиданта демонстрирует не сама молекула тиболона, а его метаболиты [57, 60, 67, 68].

Тиболон обладает хорошим профилем безопасности, его метаболиты, одновременно проявляя эстрогенную, прогестагенную и андрогенную активность, действуют протективно (без стимуляции) и на эндометрий, и на молочные железы. Тиболон эффективно защищает эндометрий от развития гиперпластических процессов, отлично контролирует маточные кровотечения (их частота при использовании тиболона в 3 раза ниже, чем при применении непрерывной эстроген-прогестагенной терапии) и не повышает риск роста миомы матки [69]. В клиническом исследовании, посвященном терапии симптомов, возникающих в результате применения аналогов гонадолиберина у больных миомой матки, было показано значительное улучшение настроения, качества жизни и сохранение когнитивных функций при использовании тиболона без снижения эффекта основной терапии [59]. Использование тиболона в качестве монотерапии климактерических расстройств в постменопаузе не увеличивает риск РМЖ [49, 70]. Его влияние на жировой обмен в целом нейтрально, а действие на метаболизм углеводов связано даже с некоторым уменьшением эндогенной продукции глюкозы у женщин, страдающих ожирением, что позволяет говорить о возможности профилактики менопаузального метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа у женщин, использующих тиболон с целью коррекции климактерических расстройств в постменопаузе.

МГТ улучшает самочувствие женщин и предотвращает ряд соматических заболеваний. В этой связи эффекты тиболона рассматриваются как благоприятные в подавляющем большинстве случаев, поскольку прием препарата влияет на все аспекты гормонального баланса, восстанавливая утраченные эстрогенные воздействия

и поддерживая их с помощью регуляции уровня эндогенного свободного тестостерона. Хороший профиль эффективности и безопасности позволяет рекомендовать применение тиболона (Велледиен, 2,5 мг (1 таблетка) в сутки) при условии ежегодного врачебного контроля в течение длительного времени, без ограничения максимальной продолжительности по возрасту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сегодня мы обладаем достаточно широким спектром лекарственных и нелекарственных средств для терапии климактерических расстройств. Залогом удачного выбора метода лечения, как всегда, остается внимательное отношение, позволяющее найти индивидуальное средство коррекции менопаузальных симптомов.

Литература

1. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Climacteric*. 2012. Vol. 15. P. 105–114.
2. Wend K., Wend P., Krum S.A. Tissue-specific effects of loss of estrogen during menopause and aging // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012. Vol. 3. P. 1–14.
3. Bruce D., Rymer J. Symptoms of the menopause // *Best Pract Res Clinical Obstet Gynaecol*. 2009. Vol. 23(1). P. 25–32.
4. Smith R.L., Gallicchio L., Miller S.R. et al. Risk Factors for Extended Duration and Timing of Peak Severity of Hot Flashes // *PLoS One*. 2016. Vol. 11(5). P. e0155079.
5. Pines A. Postmenopausal hormone therapy and coronary artery atherosclerosis // *Climacteric*. 2012. Vol. 15(1). P. 96–97.
6. Thurston R.C., El Khoudary S.R., Tepper P.G. et al. Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation // *Stroke*. 2016. Vol. 47(1). P. 12–17.
7. Thurston R.C., Chang Y., Mancuso P., Matthews K.A. Adipokines, adiposity, and vasomotor symptoms during the menopause transition: findings from the Study of Women's Health Across the Nation // *Fertil Steril*. 2013. Vol. 100(3). P. 793–800.
8. Thurston R.C., Christie I.C., Matthews K.A. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives // *Menopause*. 2012. Vol. 19(4). P. 406–412.
9. Thurston R.C., El Khoudary S.R., Sutton-Tyrrell K. et al. Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause // *Obstet Gynecol*. 2012. Vol. 119(4). P. 753–761.
10. Boggia J., Thys T., Hansen T.W. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women // *Hypertension*. 2011. Vol. 57(3). P. 397–405.
11. Ziv-Gal A., Flaws J.A. Factors that may influence the experience of hot flashes by healthy middle-aged women // *J Women's Health*. 2010. Vol. 19. P. 1905–1914.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Велледиен

Тиболон 2,5 мг

Когда время не властно над тобой!



- ❁ Повышение либидо и улучшение настроения^{1,2}
- ❁ Увеличение мышечной массы тела и снижение содержания жира³
- ❁ Профилактика остеопороза⁴
- ❁ Не оказывает влияния на молочную железу⁵
- ❁ Достойная альтернатива комбинированной МГТ для большинства женщин в постменопаузе⁶

Регистрационный номер: ЛП-001739

* Не увеличивает плотность молочной железы по данным маммографии*

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

1. Nathorst-Böös J., Hammar M. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997; Jan;26(1):15-20.
2. Egarter Ch. et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progesterone in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996 Feb;23(1): 55-62; 3. Jacobsen DE, Samsom MM, Kezic S, Verhaar HJ. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas*. 2007;58:7–18; 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Велледиен; 5. Lundström et al., Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Apr; 186(4):717-20; 6. Szanto F., Tibolone therapy in postmenopausal women with a history of many risk factors, *Orn Hettl* 2003; 144: 701-4.

