

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА  
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»  
ГО «АСОЦІАЦІЯ ГІНЕКОЛОГІВ-ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ»

**МЕНОПАУЗАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ТА ІНШІ РОЗЛАДИ  
В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ  
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

## **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Татарчук Тетяна Феофанівна	заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», експерт Міністерства охорони здоров'я України, чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Анікусько Микола Федорович	завідувач хірургічного відділення комунального некомерційного підприємства «Київський міський онкологічний центр», к.мед.н.
Булавенко Ольга Василівна	завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор
Горбань Наталія Євгеніївна	завідувач відділення медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», к.мед.н.
Долженко Марина Миколаївна	завідувач кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
Дубоссарська Юліанна Олександрівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор
Жилка Надія Яківна	професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н.
Занько Олена Василівна	старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», к.мед.н
Ісаєва Ганна Сергіївна	завідувач відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, д.мед.н
Калугіна Людмила Вадимівна	провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», д.мед.н.
Камінський В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, академік НАМН України, д.мед.н., професор

Косей Наталія Василівна	завідувач відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», д.мед.н., професор
Малишевська Юлія Євгеніївна	заступник директора Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Медведь Володимир Ісаакович	завідувач відділення внутрішньої патології вагітних Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор
Мітченко Олена Іванівна	завідувач відділу дисліпідемій Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д.мед.н., професор
Педаченко Наталія Юріївна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
Регада Світлана Іванівна	завідувач гінекологічного відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», к.мед.н., старший науковий співробітник
Єфіменко Ольга Олексіївна	старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», д.мед.н.

### **Методологічний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
----------------------------	--

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



**Рецензенти:**

Грищенко Ольга Валентинівна	завідувач кафедри акушерства та гінекології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, д.мед.н., професор
Громова Антоніна Макарівна	завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2026 рік**

## Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....	2
<b>Скорочення</b> .....	6
<b>Передмова робочої групи</b> .....	8
<b>Стислий виклад рекомендацій</b> .....	10
1. Введення .....	13
2. Методологія .....	14
3. Зміни тіла жінок зрілого віку .....	15
5. Передчасна недостатність яєчників .....	21
6. Спосіб життя, дієта та вправи .....	24
7. Урогінекологія .....	25
8. Постменопаузальний остеопороз .....	28
9. Шкіра, хрящі, сполучні тканини .....	31
10. Серцево-судинні захворювання .....	32
11. Інсульти .....	36
12. Коагуляція, венозна тромбоемболія та МГТ .....	36
13. Центральна нервова система .....	40
14. Рак молочної залози .....	44
15. Безпека ендометрія і маткові кровотечі .....	49
16. Рак яєчників .....	51
17. Рак легень .....	52
18. Колоректальний рак .....	53
19. Рак шийки матки .....	54
20. Рак печінки, шлунку, стравоходу та жовчного міхура .....	55
21. Загальна якість життя та якість сексуального життя в період менопаузи .....	58
22. Андрогенна терапія для жінок в перименопаузі та постменопаузі .....	59
23. Додаткові методи лікування, немедикаментозні методи лікування та зміна способу життя .....	62
24. Біоідентична гормональна терапія .....	63
25. Вазомоторні симптоми: фармакологічне лікування .....	64
26. Постменопаузальна вульвовагінальна атрофія .....	69
27. Нові методи лікування менопаузи .....	78
28. Вплив методології та епідеміології на сприйняття МГТ .....	80
29. Висновки та рекомендації .....	81
<b>Літературні джерела</b> .....	83
<b>Додатки</b> .....	116
Додаток 1 .....	116
Додаток 2 .....	117
Додаток 3 .....	118
Додаток 4 .....	119
Додаток 5 .....	121
Додаток 6 .....	122
Додаток 7 .....	123
Додаток 8 .....	124
Додаток 9 .....	125
Додаток 10 .....	126

## Скорочення

АМГ	Антимюлерів гормон
АССЗ	Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання
АТ	Артеріальний тиск
БГТ	Біоідентична гормональна терапія
ВВА	Вульвовагінальна атрофія
ВР	Відносний ризик
ВС	Вазомоторні симптоми
ВТЕ	Венозна тромбоемболія
ВШ	Відношення шансів
ГРСП	Гіпоактивний розлад статевого потягу
ГУМС	Генітоуринарний менопаузальний синдром
ДГЕА	Дегідроепіандростерон
ДГЕА-с	Дегідроепіандростерон сульфат
ДІ	Довірчий інтервал
ЖСД	Жіноча сексуальна дисфункція
ЗГДА	Загальногеномні дослідження асоціацій
ІСШ	Інфекції сечовивідних шляхів
ІХС	Ішемічна хвороба серця
КЕ	Крем з кон'югованим естрогеном
КОК	Комбіновані оральні контрацептиви
ЛНГ-ВМС	Внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел
МГТ	Менопаузальна гормональна терапія
МКХ-10	Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МО	Міжнародні одиниці
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МПА	Медроксипрогестрону ацетат
НАМН	Національна академія медичних наук
ПНЯ	Передчасна недостатність яєчників
ПО	Постменопаузальний остеопороз
ПТГ	Паратиреоїдний гормон
РКД	Рандомізовані контрольовані дослідження
РЕ	Рак ендометрію
ТВ УЗД	Трансвагінальне ультразвукове дослідження
ТІА	Транзиторна ішемічна атака
ТМТД	Терапія м'язів тазового дна
ЕТ	Естрадіол
СІЗЗС	Селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну
СІЗЗСН	Селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну-
норадреналіну	
ССЗ	Серцево-судинні захворювання
ССМ	Сечостатевий синдром менопаузи
ФСГ	Фолікулостимулюючий гормон
ФТТД	Фізіотерапія тазового дна
ХХН	Хронічна хвороба нирок
ЦД	Цукровий діабет
ХС-ЛПНЩ	Холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
ЩКТ	Щільність кісткової тканини
ELITE	Дослідження раннього і пізнього втручання з естрадіолом

BMS	Британське товариство менопаузи
BZA	Базадоксифен
CEE	англ. conjugated equine estrogens, кон'юговані кінські естрогени
CE	Кон'юговані естрогени
DRI	Рекомендоване споживання з їжею
DXA	Метод подвійної рентгенівської абсорціометрії
DOPS	Danish Osteoporosis Prevention Study (Данське дослідження з профілактики остеопорозу)
E+P	Комбінація естрогену з прогестагеном
IMS	Міжнародне товариство з менопаузи
KEEPS	Дослідження ранньої профілактики естрогенів Кронос
MPA	Медроксипрогестерон ацетат
NAMS	Північноамериканське товариство з менопаузи
NICE	Національний інститут здоров'я та клінічного вдосконалення
RANKL	Рецептор-активатор ядерного фактору каппа-В
RANZCOG	Королівський коледж акушерів і гінекологів Австралії і Нової Зеландії
SERM	Селективні модулятори рецепторів естрогену
TSEC	Тканинний селективний естрогеновий комплекс
WHI	Ініціатива з підтримки здоров'я жінок

## Передмова робочої групи

### Актуальність для України

*Середній вік природної менопаузи в розвинених країнах становить 51,5 років, а в Україні – 48,7 років. Збільшення тривалості життя і подовження віку працездатності набувають не тільки медичного, а й соціально-економічного значення як в Україні, так і в інших країнах. За даними ВООЗ, у більшості країн світу тривалість життя жінок після 50 років коливається від 27 до 32 років, тобто приблизно третину свого життя кожна жінка перебуває в гіпоестрогенному стані. За прогнозами ВООЗ, до 2030 р. у світі в періоді постменопаузи перебуватиме 1,2 млрд жінок, що становитиме приблизно шосту частину населення планети. Зокрема, серед українських жінок в періоді постменопаузи перебуватиме майже половина – 13,2 млн.*

*У Клінічній настанові представлено огляд сучасних методів діагностики і терапії клімактеричних розладів у жінок з огляду на необхідність не лише покращення якості третини життя жінок, а і профілактики серцево-судинних захворювань, остеопорозу та інших захворювань.*

*Наразі відомо, що основною причиною смертності залишається ішемічна хвороба серця - на неї припадає 16% усіх смертей у світі. За останні 20 років кількість смертей від цієї хвороби зросла більш ніж на 2 млн - до майже 9 млн на рік.*

*Державна служба статистики України оприлюднила дані, що в Україні 75% жінок помирають від серцево-судинної патології, 11,4% - від новоутворень.*

*Також потребує уваги суттєве збільшення ризиків деяких видів раку після досягнення віку менопаузи. А саме, за даними Національного канцер-реєстру України за 2018 рік, захворюваність на колоректальний рак жінок віком 45-49 років становить 9,1 випадків на 100 тисяч, збільшуючись вдвічі після настання середнього віку менопаузи, а саме 50-54 роки, і досягаючи найвищого значення у віці 70-74 роки, що в 6,3 разів перевищує відповідний показник захворюваності для жінок пременопаузального віку. Смертність від колоректального раку сягає максимуму у віці 80-84 роки, становлячи 66,3 випадки на 100 тисяч жіночого населення і перевищуючи смертність у жінок пременопаузального віку (45-49 років) майже в 16 разів. Пікових значень показник захворюваності на рак ендометрія досягає у віці 60-64 роки, смертності – у віці 70-74 роки.*

*З огляду на те, що більшість досліджень показують зниження ризику колоректального раку серед пацієнток, які приймають МГТ, а також доведений протективний вплив гормонотерапії на розвиток раку ендометрія, а також зниження захворюваності і смертності від серцево-судинної патології на тлі терапії симптомів менопаузи, вчасна діагностика, адекватне лікування та динамічне спостереження за жінками менопаузального віку, набувають особливого значення для жінок в Україні.*

*В настанові наведено дані досліджень стосовно сучасних препаратів та методів лікування, які незареєстровані в Україні. Відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» незареєстровані лікарські засоби, можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування пацієнта або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.*

### **Методологія створення клінічної настанови**

*Робочу групу створено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.08.2020 № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2021 року № 265) .*



За основу даної Клінічної настанови обрано настанову:

**2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy**

Міжнародного товариства з менопаузи (The International Menopause Society, IMS)

<https://www.imsociety.org/wp-content/uploads/2020/08/2016-ims-hrt-health-recommendations-english.pdf>, яка більшою мірою відповідає специфіці надання медичної допомоги у нашій країні.

Адаптація Клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови «Коментарів робочої групи», у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень Клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в Клінічній настанові та відповідність нормативної бази щодо організації надання медичної допомоги.

Для синтезу поточної версії Клінічної настанови було використано фрагменти з наступних клінічних настанов:

- **Menopause: diagnosis and management** (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) guideline Published: 12 November 2015, Last updated 5 December 2019 [www.nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23)
- **Managing menopausal symptoms** The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), 2020 [https://ranzcof.edu.au/RANZCOG\\_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20Gynaecology/Managing-Menopausal-Symptoms-\(C-Gyn-9\)\\_September-2020.pdf?ext=.pdf](https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20Gynaecology/Managing-Menopausal-Symptoms-(C-Gyn-9)_September-2020.pdf?ext=.pdf)
- **The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society, NAMS** <https://www.menopause.org/docs/default-source/default-document-library/2020-gsm-ps.pdf>
- **The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women (BMS)** <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2053369120957514>

Дана Клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретної пацієнтки. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної медичної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнтки, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

## Стислий виклад рекомендацій

IMS, 2016

### Основні принципи IMS з МГТ

- Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) залишається найбільш ефективною терапією вазомоторних симптомів та уrogenітальної атрофії.
- Інші скарги, пов'язані з менопаузою, наприклад, біль у суглобах та м'язах, коливання настрою, порушення сну та статевая дисфункція (включаючи знижене лібідо) можуть зменшуватись під час застосування МГТ.
- Якість життя та статевої функції також можуть підвищуватись.
- Прийом індивідуалізованої МГТ (включаючи андрогенні препарати, за показаннями) може покращити сексуальність та загальну якість життя.
- МГТ необхідно розглядати як частину загальної стратегії, включаючи рекомендації з модифікації способу життя відносно харчування, вправ, припинення паління та безпечного рівня споживання алкоголю для підтримки здоров'я жінок періоду пери- та постменопаузи.
- МГТ необхідно індивідуалізувати та адаптувати відповідно до симптомів та необхідності їх профілактики, також особистого та сімейного анамнезу, результатів відповідних досліджень, побажань та очікувань жінок.
- Ризики та переваги від МГТ відрізняються для жінок у період менопаузального переходу у порівнянні з жінками старшого віку.
- МГТ включає широкий діапазон гормональних препаратів та шляхів введення з потенційно різними ризиками та перевагами. Тому термін «ефект класу» є заплутаним і недоречним. Однак докази щодо відмінностей між ризиками та перевагами між різними препаратами обмежені.
- Жінки, які мають спонтанну або ятрогенну менопаузу у віці молодше 45 років, та зокрема до 40 років, піддаються високому ризику розвитку серцево-судинних захворювань, остеопорозу та підвищеному ризику афективних розладів та деменції. МГТ може зменшити симптоми та зберегти щільність кісток і рекомендується принаймні до досягнення середнього віку менопаузи.
- Консультування повинно чітко і зрозуміло передати переваги та ризики МГТ, наприклад як абсолютні цифри, а не як доповнення до процентних змін від базового рівня, виражені як відносний ризик. Це дозволяє жінці та її лікареві прийняти обґрунтоване рішення щодо МГТ. Письмова інформація про ризики та переваги може бути корисною у прийнятті рішень.
- Не слід рекомендувати МГТ без чітких показань до використання, тобто значимих симптомів або фізичних ефектів дефіциту естрогену.
- Жінкам, які приймають МГТ, необхідно не рідше одного разу на рік проводити консультацію, яка повинна включати фізикальне обстеження, оновлення особистого та сімейного анамнезу, відповідні результати лабораторних та візуалізаційних досліджень, обговорення способу життя та стратегії з профілактики або лікування хронічних захворювань. Наразі не існує показань для посиленого мамографічного та цитологічного скринінгу.
- Не існує причин для встановлення обов'язкових обмежень тривалості МГТ. Дані, отримані від дослідження WHI, та інші дослідження підтверджують безпечне застосування протягом 5 років у здорових жінок, які розпочали лікування у віці до 60 років.
- Рішення про продовження або припинення терапії повинна приймати на власний розсуд жінка або її консультуючий лікар, в залежності від конкретних цілей та об'єктивної оцінки індивідуальних переваг та ризиків.

- Дозування необхідно титрувати до найменшої ефективної дози.
- Нижчі дози МГТ, ніж ті, що застосовувались раніше, можуть значно зменшити симптоми та підтримувати якість життя багатьох жінок. Однак дані тривалих досліджень дії нижчих доз щодо ризиків переломів або розвитку раку та серцево-судинних наслідків досі відсутні.

*Коментар робочої групи: алгоритм призначення менопаузальної гормональної терапії режими МГТ, дози гормонів у складі МГТ, абсолютні та відносні протипоказання до МГТ наведено у відповідних додатках до Клінічної настанови (див. Додаток 3, 4, 5, 6).*

## RANZCOG, 2020

### Короткий зміст рекомендацій

Рекомендація	Рівень доказовості
<p><b>№ 1</b> Жінкам, що наближаються до менопаузи, слід пропонувати інформацію та поради щодо нормальних менопаузальних змін та симптомів, а також, якщо потрібно, індивідуальне обговорення варіантів лікування проблемних симптомів.</p>	Рекомендація на основі консенсусу
<p><b>№ 2</b> Ця консультація є можливістю для регулярної оцінки стану здоров'я, навчання та первинної профілактики загального стану здоров'я та благополуччя, включаючи здоров'я серцево-судинної, кістково-м'язової систем та психічне здоров'я. Слід дотримуватись чинних національних керівництв щодо мамографічного та цитологічного скринінгу. Щільність кісткової тканини слід вимірювати за допомогою DXA у осіб із підвищеним ризиком остеопорозу та переломів. Оцінка серцево-судинного ризику ґрунтується на віці та наявності факторів ризику.</p>	Питання належної практики
<p><b>№ 3</b> Жінки з афективними розладами в анамнезі та жінки з передчасною / хірургічною менопаузою або після діагностики раку можуть мати більший ризик розвитку тривожних та / або депресивних розладів під час менопаузи. Розгляньте можливість направлення до психіатра тих жінок, які мають симптоми розладів настрою<sup>6</sup>.</p>	Рекомендація на основі доказів
<p><b>№ 4</b> Жінкам, які прагнуть полегшити симптоми менопаузи, слід спочатку запропонувати поради щодо зміни способу життя, включаючи зменшення стресу, регулярні фізичні вправи, оптимальне регулювання ваги, відповідну дієту та відмову від куріння. Слід також звернути увагу на надмірне споживання алкоголю та кофеїну<sup>5</sup>.</p>	Рекомендація на основі консенсусу
<p><b>№ 5</b> Найпоширенішим показанням до застосування МГТ є зменшення менопаузальних вазомоторних симптомів.</p>	Рекомендація на основі консенсусу
<p><b>№ 6</b> Жінкам із передчасною (молодші 40 років) або ранньою (до 45 років) менопаузою слід пропонувати МГТ принаймні до віку 50 років, якщо немає протипоказань.</p>	Рекомендація на основі доказів [B]

№ 7 Початок МГТ після 60 років, як правило, не рекомендується, оскільки ризики перевищують переваги <sup>10</sup> .	Рекомендація на основі консенсусу
№ 8 МГТ слід пропонувати жінкам із симптомами та зниженою мінеральною ЩКТ, але без переломів в анамнезі.	Рекомендація на основі доказів [A]
№ 9 Пероральна МГТ протипоказана жінкам з венозною тромбоемболією в анамнезі <sup>5</sup> .	Рекомендація на основі доказів [A]
№ 10 МГТ не слід застосовувати для первинної профілактики ССЗ <sup>5</sup> .	Рекомендація на основі доказів [A]
№ 11 МГТ не збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця у жінок протягом 10 років після менопаузи <sup>5</sup> .	Рекомендація на основі доказів [A]
№ 12 Слід уникати МГТ у жінок з особистим анамнезом раку молочної залози.	Рекомендація на основі консенсусу
№ 13 У випадку тривалого застосування МГТ рекомендується щорічний огляд лікаря через збільшення ризику раку молочної залози. Продовження лікування після 5-7 років повинно базуватися на індивідуальних потребах жінки щодо переваг та ризиків продовження МГТ <sup>5</sup> .	Рекомендація на основі консенсусу
№ 14 Монотерапія естрогенами показана жінкам після гістеректомії.	Рекомендація на основі доказів [A]
№ 15 Комбінація естрогену і прогестагену використовується у жінок з інтактною маткою.	Рекомендація на основі доказів [A]
№ 16 Доза та тривалість терапії повинні відповідати цілям лікування. Необхідність постійного прийому МГТ слід регулярно переглядати.	Рекомендація на основі консенсусу
№ 17 Для жінок, які мають лише вагінальні симптоми, місцеві вагінальні естрогени є найбільш доцільною терапією <sup>28</sup> .	Рекомендація на основі консенсусу
№ 18 Короткочасне (протягом 1-2 років) використання вагінальних естрогенів здається безпечним, хоча даних щодо довготривалого використання недостатньо. Жінкам, які використовують цю терапію, слід порадити розглянути можливість періодичної відміни препарату, щоб переглянути необхідність постійного застосування.	Рекомендація на основі доказів [B]
№ 19 Застосування місцевого вагінального естрогену у жінок з маткою	Рекомендація на

не вимагає одночасного прийому прогестагену.	основі консенсусу
<b>№ 20</b> Перевірте застосування МГТ через 6 місяців, регулярно проводячи подальші огляди, щоб переоцінити співвідношення індивідуальних ризиків та переваг.	Рекомендація на основі консенсусу
<b>№ 21</b> Тиболон слід застосовувати лише жінкам > 12 місяців після менопаузи, оскільки цей препарат може спричинити нерегулярні кровотечі у молодих жінок.	Рекомендація на основі консенсусу
<b>№ 22</b> Біоідентична гормональна терапія не рекомендується, оскільки її склад не стандартизований, а даних щодо ефективності та безпеки недостатньо.	Рекомендація на основі доказів [B]
<b>№ 23</b> Пароксетин та флуоксетин не слід застосовувати жінкам, які приймають тамоксифен, оскільки це може впливати на метаболізм тамоксифену <sup>40</sup> .	Рекомендація на основі доказів [A]

## IMS, 2016

### Резюме

Міжнародне товариство менопаузи (IMS) підготувало ці нові рекомендації 2016 року щодо здоров'я жінок середнього віку та МГТ, щоб допомогти медичним працівникам оптимізувати управління станом здоров'я жінок в період менопаузи та поза нею.

Термін МГТ застосовувався для позначення лікування, включаючи естрогени, прогестагени та комбіновані схеми терапії. Вперше рекомендації IMS 2016 року наразі містять оцінки рекомендацій, рівні доказів та «питання належної практики», окрім посилань на окремі розділи.

Там, де це можливо, рекомендації ґрунтуються на доказах, і пов'язані з ними, якщо відсутні якісні докази. Особлива увага приділяється опублікованим даним з 2013 року, коли рекомендації IMS оновлювались востаннє. Дані шукали у відповідних публікаціях, використовуючи ключові терміни, характерні для кожної спеціалізованої галузі в рамках фізіології менопаузи та медицини. Інформація також отримана із заяв міжнародного консенсусу, опублікованих такими органами, як IMS, Європейське товариство менопаузи та андропаузи та Північноамериканське товариство менопаузи. Рекомендації були розроблені експертами, переважно з IMS, за участю ключових співробітників, коли це визнано доцільним. Готуючи ці міжнародні рекомендації, експерти врахували географічні розбіжності в медичній допомозі, поширеність захворювань та конкретне ставлення громадськості, медичної спільноти та органів охорони здоров'я до ведення менопаузи. Також були розглянуті зміни у доступності та ліцензуванні МГТ та інших продуктів.

### 1. Введення

IMS надає ці нові обґрунтовані доказами рекомендації із застосування МГТ. Протягом 3 років, які пройшли з публікації Рекомендацій IMS 2013, нове дослідження здоров'я жінок зрілого віку та повторна оцінка наявних даних дозволили консультуючим лікарям у різних країнах краще зрозуміти роль МГТ не тільки у полегшенні менопаузальних симптомів, але й у попередженні вікових захворювань. Відправною точкою цього процесу було Засідання з

глобального консенсусу, спонсоване IMS, яке проходило у Парижі у листопаді 2012 року, та наступна публікація стислої Заяви з глобального консенсусу, яку підтримала більшість товариств, зацікавлених у здоров'ї та благополуччі жінок зрілого віку.

Зараз найкращий час для публікації цих нових Рекомендацій 2016. За період з публікації 2013 року формат Рекомендацій IMS змінився. Кожний розділ містить короткий огляд ключових питань та короткий опис методу виявлення та оцінки доказів. Важливо, що ці Рекомендації зараз містять ступені рекомендацій, рівні доказів та деякі «питання належної практики». Необхідно відзначити, що докази, які підтримують ці рекомендації були отримані в результаті широкого дослідження, яке проводилося серед жінок, що проживають у західних країнах. Це не обов'язково має пряме відношення до інших жінок. Авжеж, посилання включені.

У цих Рекомендаціях термін МГТ використовується для позначення лікування, включаючи естрогени, прогестагени та комбіновані схеми терапії. IMS відомо про географічні відмінності, пов'язані з різними пріоритетами лікування, різною розповсюдженістю хвороб, специфічним для країн відношенням громадськості, медичної спільноти та органів охорони здоров'я до ведення менопаузи, відмінності у наявності та ліцензуванні продуктів, які можуть впливати на МГТ. Ці Рекомендації та відповідні ключові повідомлення містять простий огляд, який служить загальною платформою з питань, пов'язаних з різними аспектами гормональної терапії, які можна легко адаптувати та модифікувати відповідно до місцевих потреб.

## 2. Методологія

Ця настанова була розроблена групою експертів, переважно, але не тільки, з IMS. Проведений широкий пошук відповідних публікацій у Medline, PubMed, Кокранівському реєстрі контрольованих досліджень та інших базах даних з використанням ключових термінів, специфічних для кожної спеціалізованої галузі в рамках фізіології менопаузи та медицини. Інформація також була отримана із заяв міжнародного консенсусу, опублікованих такими органами як IMS, Європейське товариство з менопаузи та андропаузи (EMAS) та Північноамериканське товариство з менопаузи (NAMS). Окрему увагу автори приділяють новим публікаціям від 2013 та далі, коли Рекомендації IMS оновлювались востаннє.

Визначення типів доказів, які застосовуються у цій настанові, вказані у Рекомендації з управління № 1 Королівського коледжу акушерства та гінекології<sup>1</sup>. У **Таблиці 1** показані визначення рівнів доказів (від <1+++> до <4>) та класифікація рекомендацій ([A], [B], [C] або [D]), які використовуються під час оцінки значень даних та важливості рекомендацій, у кожному розділі. За можливості, рекомендації базуються на доказах, що їх підтверджують, і пов'язані з ними, якщо якісні докази відсутні. Сфери, для яких надаються рекомендації за відсутності надійних доказів, але на підставі широкого, коментуються як питання належної практики та позначені  .

Автори прагнули до послідовного стилю оцінювання та складання звітності шляхом видання чітких вказівок авторам розділів на початку настанови. Тим не менше, враховуючи колективне авторство цього документа, неминуче існуватимуть певні розбіжності у послідовності, з якою дані повідомлялись та інтерпретувались.

**Таблиця 1. Рівні доказів та класифікація рекомендацій (отримано з настанов для молодих спеціалістів Королівського коледжу акушерства та гінекології Великобританії).**

Класифікація рівнів доказів	Рівні рекомендацій
<1++> Високоякісний метааналіз, систематичні огляди РКД та РКД з дуже низьким ризиком систематичних помилок	[A] Принаймні один метааналіз, систематичний огляд або РКД було оцінене як 1++, та безпосереднім чином застосовується до цільової популяції; або систематичний огляд РКД або доказова база складаються принципово з досліджень, які оцінюються як 1+, безпосередньо застосовуються до цільової популяції та демонструють загальну систематичність результатів
<1+> Ретельні метааналізи, систематичні огляди РКД або рандомізованих контрольованих досліджень з низьким ризиком систематичної помилки	[B] Доказова база, яка включає дослідження, які оцінюються як 2++, безпосередньо застосовується до цільової популяції, та демонструє загальну систематичність результатів; або екстрапольовані докази, отримані за результатами досліджень, які оцінюються як 1++ або 1+
<1-> Метааналізи, систематичні огляди РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки	[C] Доказова база, яка включає дослідження, оцінені як 2+, безпосередньо застосовується до цільової популяції та демонструє загальну систематичність результатів; або екстрапольовані докази, отримані за результатами досліджень, які оцінюються як 2++
<2++> Високоякісні систематичні огляди ретроспективних досліджень або досліджень у когортах, або високоякісних ретроспективних досліджень або досліджень у когортах з дуже низьким ризиком викривлення даних, систематичної помилки або шансу та високою вірогідністю того, що відношення має причинно-наслідковий зв'язок	[D] Рівень доказів 3 або 4; або екстрапольовані докази, отримані за результатами досліджень, які мають оцінку 2+
<2+> Ретельні ретроспективні ідження або дослідження у когортах з високим ризиком викривлення даних, систематичної помилки або шансу та високою вірогідністю того, що відношення причинно-наслідковий зв'язок	
<2—> Ретроспективні дослідження або дослідження у когортах з високим ризиком викривлення даних, систематичної помилки або шансу та значимим ризиком того, що відношення не має причинно-наслідкового зв'язку	
<3> Не аналітичні дослідження, наприклад, звіти про клінічні випадки, серії випадків	
<4> Експертний висновок	

### 3. Зміни тіла жінок зрілого віку

Набір ваги у жінок зрілого віку часто пов'язують з гормональними змінами в менопаузі. Але, як крос-секційні, так і довготривалі дослідження систематично доводили, що це не так.<sup>1-3</sup> Стійкий набір ваги приблизно 0,5 кг на рік, який спостерігався у жінок зрілого віку, асоціювався з віком, факторами зовнішнього середовища, але не з менопаузою. <2++> Зміни

асоціюються з більшою вірогідністю ожиріння у жінок у зрілому віці, включаючи урбанізацію, низький рівень освіти, недостатню активність, високий паритет, сімейний анамнез ожиріння та шлюб у ранньому віці.<sup>4,5</sup> Порушення циркадного ритму внаслідок роботи по змінам та порушень сну також сприяють набору ваги.<sup>6</sup> Відношення між депресією та набором ваги у зрілому віці має двосторонню дію.<sup>7</sup> <2+>

Зміни гормонального профілю під час менопаузи асоціюються зі значним збільшенням окружності талії<sup>8</sup> та центральним абдомінальним ожирінням.<sup>9,10</sup> Збільшення окружності талії, яке виникає у зв'язку з останнім менструальним циклом<sup>8</sup> та значним збільшенням центрального абдомінального ожиріння, спостерігалось під час довготривалих досліджень у жінок європеїдної і азійської раси.<sup>9,10</sup> Загальна вага, відсоток жирової маси, жирова маса тулубу та вісцеральний жир також збільшуються у жінок, які не страждають на ожиріння у період менопаузального переходу.<sup>10</sup> Перерозподіл жирової тканини в ділянці живота веде до переходу від гіноїдного до андроїдного типу ожиріння.<sup>11</sup> Дослідження з використанням ряду рентгенологічних методів показали, що жінки у постменопаузі мають більшу кількість внутрішньо-абдомінального жиру у порівнянні з жінками у пременопаузі.<sup>12,13</sup> Окружність талії представляє розмір відкладень підшкірної та вісцеральної жирової тканини та тісно корелює з ризиком серцево-судинних захворювань. У жінок це тісно пов'язано з дисліпідемією.<sup>14</sup> Моделі на тваринах показують, що зниження естрогенів сприяє центральному абдомінальному ожирінню, яке усувається в результаті лікування естрогенами.<sup>15,16</sup> <2++>

### ***Основні принципи зміни тіла жінок зрілого віку***

Головний підхід до мінімізації набору ваги у зрілому віці включає обмеження споживання калорій та фізичну активність.<sup>17</sup>

Управління факторами, пов'язаними з набором ваги, такими як депресія, відіграє важливу роль. Якщо лікування депресії вимагає фармакотерапії, необхідно уникати, за можливості, прийому широко вживаних лікарських засобів, асоційованих з набором ваги, наприклад клозапіну, іміпраміну та амітриптиліну.<sup>18</sup>

Більшість рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показують зменшення центрального абдомінального ожиріння внаслідок лікування естрогенами.<sup>19-22</sup> <1++> У підвибірці учасниць дослідження «Ініціатива з підтримки здоров'я жінок» (WHI) щодо застосування комбінації естрогену з прогестагеном (Е+Р), використання Е+Р протягом 3 років суттєво допомогло підтримати м'язову масу тіла та запобігло переходу до андроїдного типу ожиріння.<sup>21</sup> Ефекти прийому екзогенного естрогену, як правило, сприятливі з точки зору складу тіла; однак шлях доставки естрогену може мати незначний, але різний ефект.<sup>23,24</sup> Пероральний прийом естрогену асоціювався з невеликим, але значимим збільшенням жирової маси та зниженням м'язової маси, тоді як трансдермальний естрадіол не впливає на м'язову масу тіла та жирову масу.<sup>23,24</sup> Здається, жоден із цих шляхів не змінює масу вісцерального жиру.<sup>24</sup> Різні ефекти перорального та трансдермального естрогенів можуть стосуватися впливу шляхів введення на фактори росту та окислення субстрату.<sup>17</sup>

### ***Резюме***

Регулювання ваги та профілактика набору ваги є важливими компонентами в лікуванні жінок у період постменопаузи. Оптимізацію ваги тіла слід розглядати вже у період перименопаузи, щоб зберегти якість життя жінок. Основним підходом до управління вагою має бути заохочення здорового харчування та фізичної активності. На відміну від поширеної думки, МГТ не асоціюється з набором ваги та може знижувати накопичення абдомінального жиру у період перименопаузи.

### ***Ключові повідомлення***

- Абсолютне збільшення ваги у зрілому віці не характерне для менопаузи. [В]



- Гормональні зміни, які супроводжують менопаузу асоціюються зі збільшенням загального та абдомінального жиру, навіть у худорлявих жінок. [B]
- Дотримання здорової дієти та уникнення зайвого споживання калорій у комбінації з фізичною активністю є важливими компонентами регулювання ваги.
- Внаслідок лікування естрогенами - накопичення абдомінального жиру зменшуються та знижується загальна жирова маса, з покращенням чутливості до інсуліну та зниженням частоти розвитку цукрового діабету 2 типу. [A]

#### 4. Діагностика менопаузи

Інформація головним чином отримана на підставі консенсусу, а не даних, тому твердження головним чином підтримуються точками належної практики.

##### ***Визначення***

Менопауза визначається як остання менструація. Менопауза є ретроспективним клінічним діагнозом, оскільки остання менструація може визначатись за умови аменореї протягом наступних 12 місяців.

Менопауза у віці молодше 40 років розглядається як передчасна, незалежно від природного походження чи виникнення внаслідок операції або іншого втручання (наприклад, хіміотерапії). Клінічні наслідки менопаузи у віці молодше 40 років відрізняються від менопаузи у віці старше 40 років. Лікування передчасної менопаузи, як правило, розглядається як більш критичне (див. розділ 5. Передчасна недостатність яєчників).

Менопауза - це природна неминуча подія, яка в середньому настає у віці 51 року у білих представниць європеїдної раси з етнічними та регіональними відмінностями.

##### ***Робоча група з визначення стадій репродуктивного старіння +10***

Точне визначення стадій репродуктивного старіння має важливу роль з клінічної та дослідницької точки зору. Критерії золотого стандарту для визначення стадій репродуктивного старіння визначаються Робочою групою з визначення стадій репродуктивного старіння +10 (STRAW+10)<sup>1</sup> (див. Рисунок 1).

Таблиця 1. Критерії STRAW +10: етапи старіння репродуктивної системи жінки

Стадія	Менархе				Остання менструація (стадія 0)					
	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Термінологія	Репродуктивний період				Перехід в менопаузу		Постменопауза			
	Ранній	Розквіт	Пізній		Ранній	Пізній	Рання		Пізня	
Тривалість	Різна				Різна	1-3 роки	2 роки (1+1)	3-6 років		Решта життя
Основні критерії										
Менструальний цикл	Різний або регулярний характер	Регулярний	Регулярний	Незначні зміни стабільності/тривалості	Різна тривалість, стабільні (≥ 7 днів) коливання тривалості послідовних циклів	Тривалість аменореї ≥ 60 днів				
Підтверджуючі критерії										
Ендокринні:										
ФСГ				Різний <sup>1</sup>	↑ Різний <sup>1</sup>	↑ > 25 МО/л <sup>2</sup>	Різний <sup>1</sup>	Стабільний <sup>1</sup>		
АМГ			Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Дуже низький		
Інгібін В			Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Дуже низький		
К-сть антральних фолікулів			Низька	Низька	Низька	Низька	Дуже низька	Дуже низька		
Описові характеристики										
Симптоми						Вазомоторні симптоми (вірогідні)	Вазомоторні симптоми (дуже вірогідні)			Поглиблення симптомів атрофії сечостатевої системи

<sup>1</sup>Кров досліджують на 2-5-й день менструального циклу.

<sup>2</sup>Приблизний очікуваний рівень ґрунтується на існуючому сьогодні міжнародному стандарті оцінки гормонів гіпофіза.

**Рисунок 1.** Робоча група з визначення стадій репродуктивного старіння у жінок +10. Менопауза, остання менструація; ФСГ - фолікулостимулюючий гормон; АМГ - антимюлерів гормон. Повторно надруковано Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Виконавче резюме: Робоча група з визначення стадій репродуктивного старіння +10: розгляд незакінченого порядку денного з питань визначення стадій репродуктивного старіння. *Climacteric* 2012;15:105–14; *Fertil Steril* 2012;97:843–51; *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159–68; *Menopause* 2012;19:387–95.

Підрахунок антральних фолікулів, фолікуло-стимулюючий гормон (ФСГ), антимюлерів гормон (АМГ), інгібін В включені, як додаткові критерії. Вони більш важливі для спеціалістів з репродуктології та не мають значення при діагностуванні менопаузи. Конкретних граничних значень для АМГ та інгібіну В не пропонувалось з огляду на відсутність міжнародної стандартизації для цих гормональних аналізів.

Критерії також визначають стадії, на яких стають помітними вазомоторні симптоми (ВС) та урогенітальна атрофія, хоча симптоми менопаузи не використовуються при визначенні стадій.

Стандартна термінологія використовується для визначення трьох широких стадій репродуктивного старіння (репродуктивний період, період менопаузального переходу, період постменопаузи), кожна з яких поділяється на ранню, пікову (тільки репродуктивний період) та пізню стадії. Разом, всього існує десять специфічних стадій, позначених від - 5 до +2. Стадія -1, наприклад, відповідає пізній стадії менопаузального переходу, з основним критерієм: інтервал аменореї > 60 днів та іншим додатковим критерієм, наприклад ФСГ > 25 МО/л (див. Рисунок 1).

У настановах STRAW+10 рекомендується зачекати не менше 3 місяців після операції для оцінки додаткових ендокринних критеріїв, тому що докази передбачають тимчасове збільшення рівню ФСГ після операції на органах малого тазу<sup>2</sup>.

Хоча ВС є основними симптомами менопаузи, вони не повинні використовуватись для визначення стадій, оскільки ВС з'являються ще під час репродуктивних стадій і можуть тривати протягом багатьох років після останньої менструації.<sup>3,4</sup>

STRAW+10 було спонсоване Національним інститутом старіння, Офісом досліджень здоров'я жінок, NAMS, Американським товариством з репродуктивної медицини (ASRM), IMS та Ендокринним товариством. Критерії для STRAW+10 були отримані за результатами 2-х денного очного засідання міжнародних експертів, яке проводилось в рамках щорічного засідання NAMS у 2011 році. Критерії базуються на оригінальних критеріях менструального циклу, встановлених Робочою групою з визначення стадій репродуктивного старіння 2001 року (STRAW)<sup>5</sup> та Колаборації ReSTAGE, які виконали валідацію критеріїв за результатами емпіричних аналізів досліджень чотирьох когорт.<sup>6-9</sup>

### **Ключові повідомлення**

- Існуючі дані вказують на те, що критерії STRAW+10 стосуються більшості, але не усіх жінок.
- Критерії не можуть застосовуватись для жінок з синдромом полікістозних яєчників та ПНЯ, після абляції ендометрія, видалення одного яєчника та/або гістеректомії. До таких жінок необхідно застосовувати додаткові критерії, щоб визначити репродуктивну стадію.
- За наявності нових багатоетнічних досліджень<sup>9-14</sup>, STRAW+10 забезпечила підтримку для узагальнення нових критеріїв ReSTAGE для жінок різного етнічного походження, жінок-курців та жінок з ожирінням. [B]
- STRAW+10 принципово покладається на зміни у менструальному циклі пацієток, як критеріїв для визначення стадії з використанням останньої менструації у якості ключової точки.

## **NICE, 2019**

### **1.2. Діагностика перименопаузи та менопаузи**

1.2.1. Діагностуйте наступні стани без призначення лабораторних досліджень у здорових жінок віком старше 45 років із менопаузальними симптомами:

- перименопаузу - на основі вазомоторних симптомів та нерегулярних менструацій;
- менопаузу - у жінок, які не мали менструацій принаймні 12 місяців і при цьому не використовували гормональних контрацептивів;
- менопаузу – на основі появи симптомів у жінок, у яких проведена гістеректомія.

1.2.2. Візьміть до уваги, що може бути важко діагностувати менопаузу у жінок, які приймають гормональні препарати, наприклад, для лікування важких місячних.

1.2.3. Не використовуйте наступні лабораторні та візуалізаційні тести для діагностики перименопаузи або менопаузи у жінок у віці старше 45 років:

- анти-мюллерівський гормон
- інгібін А
- інгібін В
- естрадіол
- кількість антральних фолікулів
- об'єм яєчників.

1.2.4. Не використовуйте визначення ФСГ у сироватці крові для діагностики менопаузи у жінок, які використовують КГТ або приймають високі дози прогестагенів.

1.2.5. Розгляньте можливість використання визначення ФСГ для діагностики менопаузи:

- у жінок віком від 40 до 45 років із симптомами менопаузи, включаючи зміну їх менструального циклу;
- у жінок віком до 40 років, у яких підозрюється настання менопаузи.

*Коментар робочої групи: рекомендовані запитання пацієнтці для виявлення менопаузального синдрому наведено в додатку 1. Шкала MRS з оцінки симптомів менопаузи (Menopause Rating Scale) наведено у додатку 2.*

Диференційна діагностика менопаузальних симптомів проводиться на основі клінічної оцінки та лабораторних досліджень<sup>1</sup>:

- причини аменореї у молодих жінок – вагітність, гіперпролактинемія, захворювання щитоподібної залози, аменорея гіпоталамічного генезу (нервова анорексія, СПКЯ та ін.);
- поширені причини втоми, зміни настрою, припливів – захворювання щитовидної залози, залізодефіцитна анемія, цукровий діабет 2-го типу, системні захворювання; інфекції або (рідко) рак
- ятрогенні причини;

Також можуть викликати вищезазначені симптоми лікарські засоби, такі як тамоксифен при лікуванні раку молочної залози, ралоксифен при остеопорозі та деякі антидепресанти

(Джерело: *The North American Menopause Society. For Women. Menopause Flashes*  
<https://www.menopause.org/for-women/menopause-faqs-hot-flashes> )

### 1.3. Інформація та поради

1.3.1. Надайте повноцінну інформацію жінкам в менопаузі та членам їх сімей або опікунам (якщо потрібно), яка включатиме:

- пояснення стадій менопаузи;
- загальні симптоми (див. нижче);
- зміну способу життя та інтервенції, які могли б допомогти покращити загальний стан здоров'я та самопочуття жінки;
- переваги та ризики лікування симптомів менопаузи;
- віддалені наслідки впливу менопаузи на здоров'я жінки.

1.3.2. Поясніть жінкам, що через зміну менструального циклу вони можуть відчувати різні симптоми, пов'язані з настанням менопаузи, включаючи:

- вазомоторні симптоми (наприклад, припливи та пітливість);
- симптоми з боку опорно-рухової системи (наприклад, болі в суглобах та м'язах);
- вплив на настрій (наприклад, пригнічений настрій);
- уrogenітальні симптоми (наприклад, сухість піхви);
- сексуальні розлади (наприклад, знижене лібідо).

1.3.3. Надайте інформацію жінкам в менопаузі та членам їх сімей або опікунам (відповідно), про такі види лікування симптомів менопаузи:

- гормональні, наприклад, менопаузальна гормональна терапія,
- негормональні, наприклад, клонідин,
- немедикаментозні, наприклад, когнітивно-поведінкова терапія.

1.3.4. Надавайте інформацію щодо менопаузи різними способами, щоб заохотити жінок до обговорення наявних симптомів та їхніх потреб.

1.3.5. Надайте інформацію про контрацепцію жінкам, які перебувають у періоді перименопаузи та постменопаузи

Перегляньте рекомендації Факультету сексуального та репродуктивного здоров'я (FSRH) щодо контрацепції для жінок віком понад 40 років.  
<http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf>

1.3.6. Надайте жінкам, які, ймовірно, переживають менопаузу в результаті медичного або хірургічного лікування (включаючи жінок, хворих на рак, з високим ризиком гормончутливого раку або жінок після гінекологічних операцій) підтримку та:

- інформацію про менопаузу та фертильність до того, як вони пройдуть лікування;
- направлення до медичного працівника, який має досвід лікування жінок у менопаузі.

**IMS, 2016****5. Передчасна недостатність яєчників**

**Коментар робочої групи:** Члени МРГ прийняли узгоджене рішення, що даний розділ настанови не буде включено до Клінічного протоколу «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді», так, як доцільно розробити окремо Уніфікований клінічний протокол та Клінічну настанову «Передчасна недостатність яєчників».

**Основна інформація та вступ**

Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) (також відома, як передчасна менопауза) визначається, як первинний гіпогонадизм у віці молодше 40 років у жінок з нормальним каріотипом, які мали до цього нормальні менструальні цикли. Вона характеризується типовими менопаузальними симптомами та ознаками: олігоменореєю або аменореєю та рівнем ФСГ > 40 МО/л.

Діагноз ПНЯ слід підтверджувати лише після отримання не менше ніж двох підвищених результатів аналізу на ФСГ (> 40 МО/л), з інтервалом 4-6 тижнів.

Частота виникнення спонтанної ПНЯ становить 1% серед жінок у віці молодше 40 років та 0,1% для жінок у віці молодше 30 років.<sup>1</sup> <2++>

Частота виникнення ятрогенної ПНЯ може зростати внаслідок збільшення показників виживання після хіміотерапії або променевої терапії.

Наразі визнано, що жінки з ПНЯ мають підвищений ризик захворюваності та передчасної смертності. Вони мають ендотеліальну дисфункцію<sup>2</sup>, ішемічну хворобу серця<sup>3</sup>, ішемічний інсульт<sup>4</sup>, підвищену частоту остеопоротичних переломів<sup>5</sup>, когнітивну дисфункцію<sup>6</sup> і порушення статевого благополуччя.<sup>7</sup> <2+>

**Етіологічні фактори**

ПНЯ може бути як первинною, так і вторинною. У більшості випадків первинної ПНЯ причина невідома. Причини ПНЯ<sup>8</sup> казані у Таблиці 2. <1++>

**Таблиця 2. Відомі випадки передчасної недостатності яєчників.*****Первинна***

Генетичні

Хромосомні аномалії

Премутації FMR1

Інші гени-кандидати

Дефіцит ферментів

Аутоімунні захворювання

***Вторинна***

Хіміотерапія та променева терапія

Двостороння оваріоектомія або хірургічна менопауза

Гістеректомія без оваріоектомії / Емболізація маткових артерій

Інфекції

За допомоги методу каріотипування у жінок з ПНЯ були виявлені моносомія X хромосоми, мозаїцизм, делеції та перебудови хромосоми X, X-аутосомні транслокації, а також ізохромосоми<sup>9</sup>.

Дослідження генів-кандидатів виявило декілька переміщень окремих генів, які обумовлюють схильність до ПНЯ, принаймні, в одній популяції. Метааналіз генних варіацій та ПНЯ показав, що кістковий морфогенетичний білок 15 538A (BMP 15 538A), премутація ламкої X-хромосомної розумової відсталості 1 (FMR1) на хромосомі X та інгібін альфа 769 (INHA 769) (тільки у азіатів) можуть вказувати на сприйнятливості до ПНЯ.<sup>10</sup> <1++> До інших вірогідних генів-кандидатів належать компонент 1 мембрани рецептора прогестерону (PGRMC1), фактор диференціації 9 (GDF9) та ген гемобоксу яєчника у новонароджених (NOBOX)<sup>9</sup>.

Дослідження, проведені серед сербських жінок, показали, що генний поліморфізм рецептора естрогену альфа не асоціюється з ПНЯ.<sup>11</sup> Популяції іншого етнічного походження показують відмінності у шляхах генного регулювання та генах, що призводять до ПНЯ, наприклад як у китайців-ханьци у порівнянні із сербськими жінками, при досліджуванні локусів: 8q22.3, НКЗ, BRSK1.<sup>12</sup> <+>

Усі геномні підходи, наприклад, дослідження широких геномних асоціацій (ДШГА), на даний момент використовуються для виявлення локусів, не передбачуваних генами-кандидатами.

У жінок з ПНЯ можуть виявлятися полігландулярні аутоімунні захворювання. Аутоімунний гіпотиреоз, цукровий діабет, недостатність наднирників та гіпопаратиреоз зустрічаються частіше у жінок з ПНЯ у порівнянні з показниками у загальній популяції<sup>13</sup>. <2+>

***Ведення пацієнток***

Ведення пацієнток повинно включати детальний збір анамнезу, включаючи сімейний анамнез, вагінальне обстеження, аналізи на гормони, каріотипування, визначення ламкої X-хромосоми, аналіз на антитіла щитовидної залози, наднирників та УЗД сканування (Таблиця 3).

### Таблиця 3. Дослідження при передчасній недостатності яєчників.

Аналіз на гормони: ФСГ, ЛГ, естрадіол, АМГ, інгібін В, пролактин, тестостерон, вільний тироксин, ТТГ, кортизол, АКТГ, ДГЕА-с  
 Аутоімунний скринінг на поліендокринопатії  
 Хромосомний аналіз для жінок молодше 30 років  
 УЗД органів малого тазу та молочних залоз  
 Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (опціонально)

Примітки: ФСГ - фолікулостимулюючий гормон; ЛГ - лютеїнізуючий гормон; АМГ - антимюлерів гормон; ТТГ - тиреотропний гормон; АКТГ- аденокортикотропний гормон; ДГЕА-с - дегідроепіандростерон-сульфат

Інформацію щодо припливів, вагінальної сухості, відсутності лібідо, артралгію, втрату концентрації, безсоння та проблеми з репродуктивною функцією слід запитувати у пацієнток тактовно та обережно.

Діагностична користь біопсії яєчника за межами контексту наукової роботи не доведена.

#### **Терапевтичні опції**

Жінкам з ПНЯ слід приймати гормональне лікування після виключення протипоказань; зазвичай, вони потребують вищих доз естрогенів у порівнянні з жінками старше 40 років. Рекомендовані дози естрогенів включають: 2 мг/добу 17 $\beta$ -естрадіолу або 1,25 мг СЕЕ або 75-100 мкг/добу трансдермального естрадіолу або 10 мкг етинілестріадіолу<sup>14</sup>. Мета - досягти типових середніх значень сироваткового естрадіолу, приблизно 100 мг/мл (400 ммоль/л), жінок з регулярними менструаціями.<sup>15</sup> Мікронізований прогестерон можна вводити за циклічною схемою (200 мг протягом 12 днів щомісяця) або у безперервному режимі 100 мг на добу, зазвичай, за умов > 2 років після останнього менструального періоду.

**Коментар робочої групи:** коректна міжнародна непатентована назва лікарського засобу 17 $\beta$ -естрадіол - естрадіол.

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) можуть використовуватись безперервно до очікуваного віку природної менопаузи, але дані відносно впливу на захворювання кісток та серцево-судинної системи відсутні. Результати невеликих рандомізованих досліджень сурогатних маркерів припускають, що мінералізація кісток та метаболічні ефекти є більш сприятливими при МГТ у порівнянні з КОК. <1— >

Гормональна терапія не виконує контрацептивну функцію, за винятком комбінування естрогену з ЛНГ-ВМС; тому більш практичним може бути застосування КОК протягом перших декількох років після постановки діагнозу ПНЯ у тих жінок, які бажають попередити небажану вагітність.

Жінкам з низьким лібідо, зокрема жінкам, яким видалено яєчники, можуть бути призначені тестостеронові гелі або патчі <2++>; однак, внаслідок відсутності варіантів, ліцензованих для жінок, може бути необхідним титрування засобів, призначених для чоловіків, у бік зниження дози (див. Розділ про андрогени).

**Коментар робочої групи:** в Україні усі лікарські засоби призначаються відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України.

Жінки з ПНЯ мають 5-15% ймовірності спонтанного зачаття після підтвердження діагнозу. Неналежна лютеїнізація фолікулів є найбільш розповсюдженим патологічним механізмом, який попереджує овуляцію і настання вагітності<sup>16</sup>.

Екзогенні естрогени мають корисний вплив на овуляцію та фертильність. Однак, вважається, що овуляція відбувається у жінок, у яких сироваткові концентрації ФСГ пригнічуються нижче 15 МО/л<sup>17</sup>. Лікування гонадотропіном неефективне для досягнення овуляції та застосування агоністів гонадотропін-релізінг гормону не покращує показники овуляції. <2+>

Запліднення in vitro донорськими ооцитами є успішним вибором лікування для жінок з ПНЯ. <1+ >

У жінок, які проходять хіміотерапію або променеву терапію, запліднення in vitro (IVF) із заморожуванням ембріонів до початку лікування пропонує найвищу вірогідність майбутньої вагітності<sup>18</sup>.

Заморожування зрілих яйцеклітин не таке успішне, як заморожування ембріонів. <3>

Кріоконсервація та трансплантація свіжих тканин яєчників призводить до збільшення кількості успішних вагітностей. <3>

Метааналіз (24 статті з 1980 до 2013) транспозиції яєчників у жінок з раком показав, що транспозиція яєчників пов'язана зі значним збереженням функції яєчників<sup>19</sup>. <1+ >

### **Ключові повідомлення**

- ПНЯ визначається як первинний гіпогонадізм у жінок молодше 40 років, які раніше мали нормальні менструальні цикли.
- Діагноз ПНЯ підтверджується результатами ФСГ >40 МО/л двічі з інтервалом 4-6 тижнів.
- ПНЯ слід ефективно лікувати для попередження зростання ризиків серцево-судинних захворювань, остеопорозу, когнітивної дисфункції, деменції та паркінсонізму. [B]
- Дослідження ПНЯ повинні включати гормональні аналізи, скринінг аутоімунних причин, визначення каріотипу, тестування премутації ламкої X-хромосоми та УЗД органів малого тазу.
- Важливо повідомляти жінкам діагноз з емпатією, тактовно та обережно. Жінки мають бути забезпечені адекватною інформацією та консультаціями.
- Фундаментальною основою лікування служить заміщення гормонів за допомогою естрогенів, прогестерону, та, можливо, тестостерону, яке необхідно продовжувати принаймні до досягнення середнього віку природної менопаузи. [B]
- Гормональне лікування КОК або МГТ може обумовити овуляцію у пацієток з ПНЯ, у випадку пригнічення концентрації ФСГ. [C]
- МГТ не слід розглядати у якості контрацепції.
- Стимуляція яєчників із застосуванням таких ліків як кломіфену цитрат та терапія гонадотропінами не повинні використовуватись у якості стандартного лікування, оскільки їх користь не була доведена. [B]
- ЕКЗ з використанням донорських ооцитів/ембріонів має високі показники успішності [A], але не прийнятне для усіх жінок з ПНЯ.

### 6. Спосіб життя, дієта та вправи

Підхід громадського здоров'я до пропагування здорового способу життя вимагає мультидисциплінарного підходу, починаючи зі школи до робочих місць, включаючи харчову та рекламну промисловість, медичні страхові компанії та заклади охорони здоров'я. Необхідна нова парадигма відносин між лікарем та пацієнтом, де лікар виступає більше у якості консультанта, а пацієнт приймає на себе відповідальність за своє здоров'я.

Покращений метаболічний профіль, рівновага, м'язова сила, мислення та якість життя спостерігались у фізично активних жінок. <2+> Серцеві події, інсульты, переломи, рак молочної залози та товстого кишечника зустрічаються значно рідше. <2+> Переваги від



вправ сильно перевищують можливі небажані наслідки: чим більше, тим краще, але надлишок може призвести до шкоди.<sup>1</sup> <1+ >

Ожиріння (індекс маси тіла >30 кг/м<sup>2</sup>) вражає більше 20 % населення в багатьох частинах світу і стає все більшою проблемою в нижчих соціально-економічних секторах та серед дітей. Це може асоціюватись з інсулінорезистентністю, і таким чином збільшує не тільки ризик розвитку серцево-судинних захворювань та цукрового діабету у жінок, але також ризик раку молочної залози, товстого кишечника та ендометрію<sup>2</sup>. <2++>

#### **Ключові повідомлення**

- Регулярні вправи рекомендуються для зниження смертності від серцево-судинних захворювань та загальної смертності. [B]
- Оптимальне призначення вправ включає не менше 150 хвилин вправ середньої інтенсивності щотижня. Два додаткових тижневих сеанси вправ на опір можуть принести додаткову користь. [B]
- Рекомендована інтенсивність аеробної активності повинна враховувати аеробну підготовленість людей похилого віку.
- Втрата ваги всього на 5-10 % є достатньою, щоб покращити перебіг різноманітної патології, що асоціюється з інсулінорезистентністю. [B]
- До основних компонентів здорового харчування належать: декілька порцій фруктів та овочів на день, цільнозернових волокон, риби двічі на тиждень, зниження загального споживання жиру (але споживання оливкової олії рекомендується). Вживання солі слід обмежити та добова кількість алкоголю не повинна перевищувати 30 г для чоловіків та 20 г для жінок.
- Необхідно уникати куріння. [A]
- Зміна способу життя включає соціалізацію та фізичну/розумову активність.

## 7. Урогінекологія

Жіночі статеві органи та нижні сечовивідні шляхи мають спільне ембріональне походження з уrogenітального синусу, та чутливі до впливу жіночих статевих стероїдних гормонів протягом усього життя<sup>1</sup>. Відомо, що естрогени відіграють важливу роль у функціонування нижніх сечовивідних шляхів, а рецептори естрогенів та прогестерону виявлено у піхві, уретрі, сечовому міхурі та м'язах тазового дна. Отже, терапія екзогенними естрогенами може застосовуватись для лікування дисфункції тазового дна. <2>

### **Нетримання сечі**

Роль системних естрогенів у лікуванні жінок у постменопаузі з симптомами ураження нижніх сечовивідних шляхів досліджувалась у трьох великих епідеміологічних дослідженнях, які проводились для оцінки застосування МГТ, яка включала комбіновану естроген-прогестагенну терапію та монотерапію естрогенами<sup>2-4</sup>. Усі дослідження показали, що системна естрогенна МГТ збільшує ризик розвитку як стресового, так й імперативного нетримання сечі, та у жінок, які скаржились на нетримання сечі на початковому етапі, симптоми погіршувалися, що відображалось на погіршенні якості життя.

Останній метааналіз впливу лікування естрогенами на нижні сечовивідні шляхи був проведений Кокранівською групою<sup>5</sup>, за його результатами були виявлені 33 дослідження, включаючи 19 313 жінок з нетриманням сечі (1262 приймали участь у дослідженнях з місцевим лікуванням), з яких 9417 отримували лікування естрогенами. Системна терапія (монотерапія пероральними естрогенами - синтетичними або СЕЕ) призвела до погіршення нетримання сечі у порівнянні з плацебо (відносний ризик (ВР) 1,32; 95% ДІ 1,17-1,48), хоча на це сильно впливав розмір дослідження WHI<sup>6</sup>. При розгляді комбінованої терапії відзначали подібний ефект погіршення симптомів нетримання сечі при порівнянні з плацебо

(ВР 1,11; 95% ДІ 1,04-1,18). Існують окремі докази того, що локальне лікування естрогенами може покращити симптоми нетримання сечі (ВР 0,74; 95% ДІ 0,64-0,86) та в цілому спостерігалось зменшення на одне-два сечовипускання за добу, частого сечовипускання та ургентності. <1+>

### ***Гіперактивний сечовий міхур***

Зміна способу життя та тренування сечового міхура визначені як ефективні для усунення симптомів гіперактивного сечового міхура<sup>6</sup>. <1+> В огляді 10 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, не було виявлено переваг системної терапії естрогенами у порівнянні з плацебо, з урахуванням ургентності, частого сечовипускання та ноктурії, хоча вагінальне використання естрогенів продемонструвало переваги у порівнянні з плацебо щодо симптомів ургентності<sup>7</sup>. Наявні дані, що комбінована терапія з антихолінергічними препаратами може бути корисною, також чинні рекомендації від Міжнародної консультації з нетримання сечі (ICI) припускають, що місцеве лікування естрогенами може мати значення<sup>9</sup>. <2+>

### ***Стресове нетримання сечі***

Дані показують, що усі жінки, які скаржаться на стресове нетримання сечі, отримують перевагу, у першу чергу, від тренування м'язів тазового дна<sup>6</sup>. <1+> Дулоксетин може діяти синергічно з консервативним лікуванням<sup>8</sup> <2+>, хоча деякі жінки потребують оперативного лікування, найбільш популярними процедурами у теперішній час є застосування ретролобкового та трансобтураторного слінгів<sup>10</sup>. <1+>

На підставі огляду 8 контрольованих та 14 неконтрольованих проспективних досліджень був зроблений висновок про те, що лікування естрогенами неефективно для лікування стресового нетримання сечі, але може використовуватись для лікування симптомів ургентності та частого сечовипускання<sup>11</sup>, що підтверджують результати ICI<sup>9</sup>. <2+>

### ***Естрогени у лікуванні рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів***

Лікування естрогенами знижувало рН піхви та сприяло нівелюванню мікробіологічних змін у піхві, які виникали після менопаузи<sup>12</sup>, та було ефективним у профілактиці рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ)<sup>13-14</sup>. Кокранівський огляд дослідив роль естрогенів у лікуванні рецидивів інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у 9 дослідженнях, в яких приймали участь 3345 жінок. Пероральні естрогени виявилися неефективними (ВР 1,08; 95% ДІ 0,88–1,33). У двох невеликих дослідженнях було встановлено, що вагінальні естрогени знижували кількість ІСШ у порівнянні з плацебо (ВР 0,25; 95% ДІ 0,13-0,50; та ВР 0,64; 95% ДІ 0,47-0,86, відповідно<sup>15</sup>). <1+ >

### ***Урогенітальна атрофія***

Оскільки докази для підтримки застосування естрогенів при дисфункції нижніх сечовивідних шляхів залишаються спірними, існує достатньо даних для підтримки їх застосування у випадку урогенітальної атрофії<sup>16</sup>, вагінальне використання корелює з полегшенням симптомів, зменшенням сухості піхви, свербіння, диспареунії та значним покращенням цитологічних показників<sup>17</sup>. Звіт останнього метааналізу про інтравагінальне використання естрогенів при лікуванні урогенітальної атрофії опубліковано Кокранівською групою у 2003 році<sup>18</sup>. Шістнадцять досліджень за участю 2129 жінок були включені, підтверджено переваги застосування інтравагінального естрогену у порівнянні з плацебо з огляду на ефективність, незважаючи на відсутність відмінностей між різними формами ліків. У 14 дослідженнях порівнювалась безпека застосування різних вагінальних препаратів, встановлено вищий ризик стимуляції ендометрія при використанні СЕЕ у порівнянні з естрадіолом. <1+ >

### ***Ключові повідомлення***

- Такі симптоми як сухість піхви, болючість, диспареунія, часте сечовипускання, ніктурія та ургентність дуже часто зустрічаються у жінок у постменопаузі.
- Частота нетримання сечі у жінок збільшується з віком.
- Симптоми та ознаки урогенітального старіння є різноманітними.
- Втрата змазки та гормональні зміни можуть призвести до сексуальної дисфункції. Лікування цих станів покращує якість життя, не тільки у жінок, але й їх партнерів.
- Урогенітальні симптоми зменшуються при лікуванні естрогенами. [A]
- Жінкам часто потрібне довготермінове лікування, оскільки симптоми можуть відновитись після припинення лікування. Під час місцевого застосування естрогенів з низькою активністю /у низьких дозах не було виявлено системних ризиків. [B]
- Застосування системної МГТ не попереджає нетримання сечі та не має переваг перед місцевим лікуванням низькими дозами естрогенів при веденні жінок з урогенітальною атрофією або рецидивуючими інфекціями нижніх сечовивідних шляхів. [B]
- Зміна способу життя та тренування сечового міхура рекомендовані у якості лікування першої лінії при наявності симптомів гіперактивного сечового міхура.
- Антихолінергічні препарати у комбінації з місцевими естрогенами є медикаментозним лікуванням першої лінії для жінок у постменопаузі з симптомами гіперактивного сечового міхура. [A]
- Усі жінки, які скаржаться на стресове нетримання сечі, отримують користь, в першу чергу, від тренування м'язів тазового дна.
- Дулоксетин може діяти синергічно з консервативним лікуванням. Хоча деяким жінкам у кінцевому рахунку проводиться хірургічне лікування, найбільш популярними процедурами на даний момент є застосування ретролобкового та трансобтураторного слінгу.
- У теперішній час системне лікування естрогенами не має значення при лікуванні жінок з чистим стресовим нетриманням сечі. [A]

## NAMS, 2020

### *Вагінальні естрогени та урогенітальні симптоми*

У систематичному огляді 2014 року, який включав 44 РКД, оцінка сечових симптомів була різною, що призвело до зниження якості доказів щодо ефективності вагінальних естрогенів для лікування сечових симптомів порівняно з вульвовагінальними симптомами. Цей огляд повідомляє про докази середньої якості, що підтверджують ефективність вагінального естрогену при лікуванні нетримання сечі та рецидивуючих ІСШ, а також про докази низької або дуже низької якості, що підтверджують використання вагінального естрогену для поліпшення дизурії, частого сечовипускання та ургентності, ноктурії та стресового нетримання сечі. Кокранівський огляд вагінального застосування естрогену при нетриманні сечі встановив, що вагінальні естрогени покращують симптоми нетримання сечі (ВР 0,74; 95% ДІ 0,64-0,86), але системні естрогени ізольовано та у комбінації з прогестагенами погіршують симптоми нетримання сечі (ВР 1.32; 95% ДІ 1.17-1.48 та ВР 1.11; 95% ДІ 1.04-1.18 відповідно).

Проведено небагато досліджень, які порівнювали застосування вагінальних естрогенів з іншими методами лікування порушень сечовивідних шляхів у постменопаузі. Два невеликих дослідження, що порівнювали вагінальний естроген (СЕЕ) з лікуванням м'язів тазового дна при нетриманні сечі, надавали перевагу терапії м'язів тазового дна перед вагінальним естрогеном, але дослідження, в якому порівнювали монотерапію естріолом з комбінацією терапії естріолом та реабілітації м'язів тазового дна, показало перевагу комбінованої терапії. Порівняння естрадіолового кільця з оральним оксibuтиніном показало подібну ефективність лікування гіперактивного сечового міхура; але з різними побічними ефектами, оксibuтинін призводив до більшої сухості у роті, закріпив та розмитості зору, тоді як естрадіолове кільце призвело до збільшення виділень з піхви.

У випадках, якщо жінки мають як вульвовагінальні, так і сечові симптоми, спочатку призначають вагінальні естрогени. Якщо не відмічається поліпшення або зникнення

симптомів через 3 місяці застосування вагінального естрогену необхідно призначити інші методи лікування з доведеною ефективністю.

Рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів у жінок в постменопаузі, що визначається як поява двох випадків ІСШ, що підтверджено бактеріологічно, протягом 6 місяців або трьох випадків ІСШ, що підтверджено бактеріологічно, протягом 1 року, зазвичай вражає жінок у постменопаузі та є складовою ГУМС. В невеликому РКД показано, що лікування ГУМС вагінальними формами естрогенів (СЕЕ у виді крему або вагінальне кільце з низькими дозами естрадіолу) зменшувало частоту рецидивів ІСШ у жінок в постменопаузі. РКД застосування вагінального крему естріолу (0,5 мг) у жінок у постменопаузі з рецидивуючими ІСШ призвело до значного зменшення кількості епізодів ІСШ на рік (0,5 порівняно з 5,9). У іншому рандомізованому дослідженні було встановлено, що кільце з низькими дозами естрадіолу відтермінує час наступного рецидиву ІСШ у жінок у постменопаузі та зменшує частоту рецидивів за рік (ВР 0,64).

## 8. Постменопаузальний остеопороз

### **IMS, 2016**

Остеопороз - це системне захворювання скелету, яке характеризується зменшенням міцності кісток з ризиком виникнення перелому при падінні з висоти власного росту (остеопоротичного перелому). Міцність кісток визначається комбінацією щільності кісткової тканини (ЩКТ) та мікроархітектурною цілісністю. Виникнення постменопаузального остеопорозу (ПО) пов'язано з відсутністю досягнення пікової ЩКТ, прискореною втратою кісткової маси після настання менопаузи, віковою втратою кісткової маси або комбінацією факторів. Прискорене зниження кісткової маси в постменопаузі пов'язано з недостатністю естрогенів.

Хоча здоров'я скелету обумовлено генетичною схильністю, воно може змінюватись під впливом факторів способу життя, таких як харчування, фізичні вправи з навантаженням та запобігання впливу речовин токсичних для кісток<sup>1</sup>. <1+ >

Переломи стегна обумовлюють найбільшу частку пов'язаного з остеопорозом фінансового навантаження на систему охорони здоров'я, але інші переломи, пов'язані з остеопорозом, особливо переломи хребців, є значущою причиною захворюваності<sup>2</sup>. < 1+ >

### **Діагноз та оцінка**

Діагностика остеопорозу ґрунтується на оцінці мінеральної ЩКТ методом подвійної рентгенівської абсорціометрії (DXA). Отриманий показник порівнюється з піковою ЩКТ та виражений у вигляді Т-критерію. Остеопороз визначають за значенням Т-критерію <-2,5 за даними DXA або за наявністю низькотравматичних переломів. Оцінка ЩКТ не є економічно доцільним популяційним методом скринінгу, але це - найкращий метод для селективного застосування, заснований на віці та інших факторах, зокрема: особистий або сімейний анамнез переломів, наявність в анамнезі аменореї, ПНЯ, дефіцит маси тіла, порушення дієти, куріння, зловживання алкоголем, вживання токсичних для кісток препаратів і ревматоїдний артрит<sup>3</sup>. <1+> 10-річну ймовірність переломів у конкретної пацієнтки можна оцінити за допомогою моделі, яка інтегрує різні фактори ризику виникнення переломів, наприклад моделі FRAX®, яка розроблена Всесвітньою організацією охорони здоров'я і доступна на сайті [www.sheffield.ac.uk/FRAX/](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/). < 1+ > Слід зазначити, що чутливість моделі FRAX в ранній постменопаузі поставлена під сумнів, як більш низька, ніж у більш літніх жінок<sup>4</sup>. Ухваленню рішення про терапію повинна передувати адекватна оцінка перенесених переломів і вторинних причин остеопорозу.

### **Лікування**

Метою лікування остеопорозу є профілактика переломів. Вибір терапії необхідно здійснювати на підставі балансу ефективності, ризику та витрат. Граничні значення для втручань при лікуванні можуть бути засновані на 10-річній ймовірності переломів, але будуть залежати від країни. Крім того, лікування може проводитися у всіх пацієнток з остеопоротичними переломами, або значенням T-критерію  $\leq -2,5$  (остеопороз), або якщо T-критерій в межах  $<-1,0> -2,5$  (остеопенія), і є додаткові фактори ризику. Моніторинг лікування шляхом проведення серії DXA необхідно інтерпретувати з обережністю і брати до уваги ділянку обстеження, часовий інтервал, специфічні для даного препарату очікування і значення найменшої значущої зміни, розрахованої для конкретного пристрою і оператора.

### **Методи лікування**

#### **Менопаузальна гормональна терапія**

МГТ знижує частоту виникнення усіх видів переломів, включаючи переломи хребців та стегна, навіть у жінок, які не мають високого ризику переломів<sup>5</sup>.  $<1++>$  МГТ - єдиний вид терапії з доведеною ефективністю щодо зниження частоти переломів у пацієнток з остеопенією.

Хоча МГТ запобігає переломам у будь-якому віці після настання менопаузи, важливий вік початку МГТ<sup>6</sup>. У віковій групі 50-60 років або протягом 10 років після менопаузи вигоди МГТ скоріше за все переважають будь-які ризики та можуть розглядатись як лікування першої лінії<sup>7</sup>.  $<1+>$  Початок МГТ у віці 60-70 років потребує індивідуальної оцінки співвідношення переваг і ризиків, розгляду можливості застосування інших препаратів і найменшої ефективної дози<sup>8</sup>.  $<1+>$  МГТ не слід розпочинати після 70 років.

Не існує обов'язкового часового обмеження тривалості МГТ за умови, що це відповідає цілям лікування.  $<4>$  Це важливо, оскільки протективна дія МГТ на ЩКТ зменшується після відміни терапії з непередбачуваною швидкістю, хоча в деякій мірі захист від переломів може залишатися після відміни МГТ<sup>9</sup>.  $<1+>$  Тому, при продовженні МГТ з єдиною метою - профілактика переломів - необхідно прийняти до уваги ризик переломів та інші можливі довгострокові переваги та ризики. Докази захисного ефекту МГТ проти переломів обмежуються стандартними дозами СЕЕ та медроксипрогестерону ацетату (МРА), які вводяться перорально. Є фактичні дані про запобігання втрати ЩКТ при пероральному (СЕЕ і  $17\beta$  естрадіол) і трансдермальному ( $17\beta$  естрадіол) застосуванні доз, які нижче за стандартні<sup>10</sup>.  $<1+>$

Тиболон, синтетичний препарат, метаболізований до молекул, який створює афінні зв'язки з рецепторами естрогенів, прогестерону та андрогенів, у РКД попереджав переломи хребців та переломи інших локалізацій<sup>11</sup>.  $<1+>$

У жінок зі збереженою маткою стимулюючий вплив СЕЕ на ендометрій може бути нівельовано селективним модулятором естрогенових рецепторів (SERM) базедоксифеном. Було доведено, що дана комбінація, також відома як тканинний селективний естрогенний комплекс, запобігає втраті кісткової тканини, пов'язаній з менопаузою, але вплив на зниження частоти переломів не вивчено<sup>12</sup>.  $<1+>$

**Коментар робочої групи:** Початок МГТ у віці понад 60 років або більше 10 років після настання менопаузи не рекомендований.

### **IMS, 2016**

#### **Кальцій та вітамін D**

Для жінок у постменопаузі рекомендоване споживання елементарного кальцію з їжею (DRI) складає 1000-1500 мг. Використання препаратів кальцію слід обмежити усуненням його недостатнього надходження з їжею в порівнянні з DRI, а також для пацієнток, які отримують лікування у зв'язку з високим ризиком переломів<sup>13</sup>.  $<4>$  Рутинне споживання препаратів кальцію з їжею не виправдано з точки зору ефективності, безпеки та економіки системи

охорони здоров'я. Надмірне споживання препаратів кальцію може асоціюватись з підвищеним серцево-судинним ризиком, утворенням каменів у нирках та закрепами<sup>14</sup>. <2-> У період постменопаузи DRI для вітаміну D становить 800-1000 МО. Оскільки основне джерело вітаміну D залежить від дії сонячного світла, потреба у прийомі препаратів буде варіюватися. Вимірювання концентрації 25-гідроксивітаміну D у крові може бути корисним у деяких пацієнток<sup>15</sup>. <4> Використання вітаміну D незалежно знижує ризик переломів та падінь у літніх пацієнток<sup>16</sup>. <2—>

**Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу вітамін D - холекальциферол

### **Бісфосфонати**

Бісфосфонати - потужні інгібітори резорбції кісткової тканини з доведеною ефективністю у профілактиці вертебральних переломів та переломів стегна<sup>17,18</sup>. <1++> Деякі проблеми безпеки залишаються актуальними. Виявлено взаємозв'язок між атипичним діафізарним переломом стегнової кістки і надмірною супресією кісткового ремоделювання у випадках застосування бісфосфонатів більше 3-5 років. Перерва в застосуванні препарату може бути розглянута через 3 роки внутрішньовенного введення золедронові кислоти або через 5 років перорального застосування алендронату, за умови, що ЩКТ підвищується до обумовленого за допомогою DXA Т-критерію > -2,5 і за відсутності будь-яких переломів<sup>19</sup>. <4> Остеонекроз щелепи, пов'язаний із застосуванням бісфосфонатів, є рідкісним ускладненням і, зазвичай, ризик існує тільки при застосуванні доз, що перевищують дози, рекомендовані для профілактики переломів<sup>20</sup>. <4> Відсутні докази того, що бісфосфонати запобігають переломам у пацієнток з остеопенією.

**Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу алендронат - алендроніва кислота.

### **Селективні модулятори рецепторів естрогенів**

SERM, ралоксифен та базедоксифен, знижують частоту вертебральних переломів у жінок у постменопаузі, як з наявністю переломів хребців в анамнезі, так і без них<sup>21</sup>. <1+> Базедоксифен попереджає переломи стегна у вибраній групі жінок з високим ризиком переломів стегна<sup>22</sup>. <1—> Ралоксифен запобігає розвитку естроген-рецептор позитивного раку молочної залози у жінок з остеопорозом. SERM не полегшують вазомоторні симптоми, які асоціюються з менопаузою.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.12.2021 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ралоксифен в Україні не зареєстрований.

### **Паратиреоїдний гормон**

Паратиреоїдний гормон (ПТГ) - анаболічний агент, який значно знижує ризик вертебральних переломів шляхом стимуляції остеогенезу<sup>23</sup>. <1+ > ПТГ показаний у випадках тяжкого остеопорозу або для пацієнток, у яких стався перелом на тлі інших видів терапії. ПТГ застосовується у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій максимально протягом 18 місяців. Після цього періоду необхідно розглянути питання застосування антирезорбтивного препарату. Застосування ПТГ обмежене його вартістю, яка значно перевищує вартість наявних засобів. Попереднє лікування бісфосфонатами зменшує ефективність подальшого використання ПТГ.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.12.2021 лікарський засіб паратиреоїдний гормон в Україні не зареєстрований.

**Стронцію ранелат**

Застосування стронцію ранелату значно знижує ризик переломів хребців та переломів іншої локалізації у пацієток з остеопорозом, незалежно від наявності перелому або віку<sup>24</sup>. <1+> Недавні побоювання щодо безпеки серцево-судинної системи обмежили застосування стронцію ранелату випадками тяжкого остеопорозу у пацієток з низьким ризиком серцево-судинних захворювань<sup>25</sup>. <2 —>

**Коментар робочої групи:** станом на 01.12.2021 лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою стронцію ранелат в Україні незареєстровані

**Деносумаб**

Деносумаб - моноклональне антитіло людини до ліганду рецептора активатора ядерного фактору каппа-В (RANKL). При підшкірному введенні в дозі 60 мг кожні 6 місяців деносумаб значно зменшує ризик переломів хребців, стегна та інших локалізацій<sup>26</sup>. <1++> Деносумаб в цілому безпечний та добре переноситься.

**Ключові повідомлення**

- Остеопороз - це системне захворювання скелета, що характеризується зниженням міцності кісток з ризиком виникнення перелому при падінні з висоти власного росту.
- Остеопороз визначають за значенням Т-критерію <-2,5 за даними DXA або за наявністю низькотравматичних переломів.
- 10-річну ймовірність перелому у конкретної пацієнтки можна оцінити за допомогою моделі, яка інтегрує різні фактори ризику переломів, наприклад моделі FRAX®. [A]
- Граничні значення для втручань при лікуванні можуть бути засновані на 10-річній ймовірності переломів, але будуть залежати від країни.
- У якості альтернативи, лікування може проводитися у всіх пацієток з остеопоротичним переломом, або зі значенням Т-критерію  $\leq -2,5$  (остеопороз), або якщо значення Т-критерію <-1,0> -2,5 (остеопенія) і є додаткові фактори ризику. [A]
- Ухваленню рішення про терапію повинна передувати адекватна оцінка перенесених переломів і вторинних причин остеопорозу.
- Зміна способу життя повинна бути частиною стратегії лікування. [A]
- Вибір медикаментозної терапії повинен ґрунтуватися на балансі ефективності, ризику і витрат.
- МГТ є найбільш підходящим видом терапії для профілактики переломів в ранній постменопаузі. [A]

**Коментар робочої групи:** алгоритм лікування менопаузального остеопорозу наведено у Додатку 10.

## 9. Шкіра, хрящі, сполучні тканини

Результати дії естрогенів на кісткову тканину детально охарактеризовані, але ефекти впливу естрогенів на хрящі, шкіру та сполучні тканини з'являються повільніше.

**Хрящі**

Хоча не було виявлено однозначного зв'язку між дією естрогенів протягом життя та ризиком остеоартриту <2+>, генералізований біль у м'язах та суглобах належить до найпоширеніших симптомів, які проявляються у жінок у менопаузі<sup>1</sup>. <1+ > Міжхребцеві диски стають тоншими після менопаузи, у жінок розповсюдженість та захворюваність на остеоартрит є більшими, ніж у чоловіків. Крім цього, артрит у жінок, вірогідніше матиме прогресуючий та симптоматичний характер. <2+>

Рецептори естрогену ЕР-альфа та ЕР-бета були виявлені у хондроцитах, та проведені дослідження також продемонстрували наявність рецепторів естрогенів у синовіоцитах. У декількох дослідженнях на тваринах та доклінічних дослідженнях спостерігався хондропротекторний ефект внаслідок застосування естрогенів<sup>2</sup>. Руйнування хрящової тканини у меншій мірі спостерігалось у жінок, які приймають SERM левормелоксифен або МГТ<sup>3</sup>. Дослідження WHI також показало зниження на 45% загальної кількості операцій на суглобах серед жінок, які приймають МГТ у порівнянні з плацебо<sup>4</sup>. <1+ >

### ***Шкіра***

Рецептори естрогенів були виявлені у багатьох елементах шкіри, включаючи кератиноцити, меланоцити, фіброласти, волосяні фолікули та сальні залози, тому існує ймовірність того, що зниження рівня естрогенів в менопаузі матиме помітний вплив на здоров'я шкіри. Дослідження показали, що після менопаузи шкіра стає тоншою, що веде до втрати еластичності шкіри. Текстура поверхні шкіри, здатність утримувати вологу, вміст колагену у дермі та пружність шкіри показали покращення під час застосування МГТ<sup>5,6</sup>. <1+ >

### ***Сухожилля та зв'язки***

Ефект естрогенів на функцію та здоров'я сухожилля та зв'язок не повністю з'ясований. Скованість сухожилля нижніх кінцівок, тенденції до збільшення щільності сухожилля та високий обмін колагену описані у жінок, які приймають МГТ<sup>7</sup>. <1+ >

### ***Ключові повідомлення***

- Естрогени впливають на сполучні тканини організму. [A]
- Помітне посилення захворюваності на поліартрит у жінок та, зокрема, помітне збільшення остеоартриту у жінок після менопаузи припускає, що жіночі статеві стероїди важливі для гомеостазу хрящів. [B]
- Руйнування хрящової тканини та потреба в операції із заміни суглобів зменшуються серед користувачів МГТ. [A]
- Менопауза асоціюється з низкою змін у стані здоров'я шкіри, які можуть зменшуватись при застосуванні МГТ або місцевої естрогенної терапії. [A]

## **10. Серцево-судинні захворювання**

Серцево-судинні захворювання є основною причиною захворюваності та смертності жінок у постменопаузі. Основними первинними профілактичними заходами є відмова від куріння, зниження ваги, контроль за артеріальним тиском, регулярні заняття аеробікою, а також контроль рівня цукру крові та ліпідів<sup>1</sup>. <1—> Ефективні для чоловіків стратегії первинної профілактики, а саме використання ацетилсаліцилової кислоти та статинів, не забезпечують захисного ефекту від розвитку ішемічної хвороби, серцево-судинної смертності чи смертності від усіх причин у жінок<sup>2</sup>. <1++>

МГТ має потенціал для поліпшення профілю серцево-судинного ризику завдяки своєму сприятливому впливу на судинну функцію, рівень ліпідів і метаболізм глюкози; також було показано, що МГТ знижує захворюваність на цукровий діабет, що почався вперше<sup>2</sup>. <1+ >

Існують вагомні і переконливі докази того, що естрогенна терапія може забезпечувати кардіопротекторний ефект, якщо вона починається приблизно в період менопаузи (часто згадується як гіпотеза «вікна можливостей» або «таймінгу»<sup>3</sup>), і може бути шкідливою, якщо вона починається через більше ніж 10 років після менопаузи<sup>4</sup>. <1+> У 13-річному подальшому спостереженні жінок в дослідженні WHI сукупні дані у віковій групі 50-59 років показали зниження рівня виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) (ВР 0,65; 95% ДІ 0,44-0,96). Ризик виникнення інфаркту міокарда також суттєво знизився (ВР 0,60; 95% ДІ 0,39-0,91)<sup>5</sup>. <1+> Однак у цій віковій групі жінки, які отримували естроген-гестаген



(кон'юговані естрогени (СЕ) + медроксипрогестерон ацетат (МРА)) у дослідженні WHI, не отримували загального покращення при ІХС (ВР 1,27; 95% ДІ 0,93-1,74)<sup>5</sup>. Жінки <10 років з початку менопаузи, які отримали ССЕ+МРА показали незначне поліпшення ІХС (ВР 0,90; 95% ДІ 0,56-1,45), що свідчить про потенційне ослаблення користі для серцево-судинної системи при лікуванні цією конкретною схемою з безперервним використанням прогестагену<sup>5</sup>. <1—>

Метааналіз РКД, включаючи дані WHI, показав значне зниження розвитку ІХС, а також смертності жінок, які отримували естроген до 60 років<sup>6,7</sup>. <1++> В WHI сукупні результати показали зниження смертності від усіх причин у віковій групі 50-59 років під час монотерапії естрогеном та при застосуванні комбінації естрогену з прогестагеном, хоча в точкових оцінках просто не вистачає статистичної значущості (ВР 0,78; 95% ДІ 0,59-1,03 для естрогену; ДІ 0,88; 95% ДІ 0,70-1,11 для естроген-прогестагену)<sup>5</sup>. Коли дані про смертність для СЕ і СЕ+МРА з двох досліджень WHI були об'єднані, загальна смертність знизилася на 30%. Досить подій, щоб довести їх до значущості, об'єднуючи надані дані<sup>8</sup>. <1+> Кілька метааналізів мали подібні результати<sup>6,7,9,10</sup>. Згідно з останнім Кокранівським аналізом, у жінок протягом 10 років після менопаузи загальна смертність скоротилася на 0,70 (95% ДІ 0,52-0,95), а смертність від серцево-судинних захворювань - на 0,52 (95% ДІ 0,29-0,96)<sup>11</sup>. <1+ > Нещодавнє спостережне дослідження з Фінляндії показало, що препарати естрадіолу (пероральні та трансдермальні) з прогестагеном та без нього значно знижують коронарну смертність та загальну смертність (12-54%)<sup>12</sup>; слід зазначити, що, незважаючи на те, що більш тривалий період використання скорочував смертність, вік початку терапії не змінив показники<sup>12</sup>. <2++>

Три останніх проспективних дослідження з використанням МГТ у жінок з ішемічною хворобою серця в якості кінцевої точки - це DOPS<sup>13</sup>, KEEPS<sup>14</sup> і ELITE<sup>15</sup>.

У Данському дослідженні з профілактики остеопорозу (DOPS) спостерігалися молоді жінки на початку настання менопаузи, які протягом 10 років отримували стандартні дози естрадіолу і норетистерону у відкритому вигляді, а також 16 років подальшого спостереження<sup>13</sup>. Значно знизилася смертність і число госпіталізованих пацієнок з інфарктом міокарда та з застійною серцевою недостатністю. <1+>

Дослідження ранньої профілактики з застосуванням: естрогенів Кронос (KEEPS) не виявило різниці між кон'югованим кінським естрогеном (СЕЕ) 0,45 мг, трансдермальним естрадіолом 0,05 мг і плацебо з точки зору проміжних точок: товщини внутрішньої оболонки сонної артерії і коронарного кальцію<sup>14</sup>. У цих молодих здорових жінок практично не було виявлено атеросклерозу, і можливо, що не було достатньої прогресії протягом 4 років для визначення відмінностей між групами. <1>

У дослідженні раннього і пізнього втручання з естрадіолом (ELITE)<sup>15</sup> у двох групах жінок вивчалися ефекти перорального прийому естрадіолу 1 мг і плацебо, одна - за 6 років до менопаузи, а інша - через 10 років після менопаузи, і було виявлено зменшення товщини внутрішньої стінки сонної артерії з часом у більш молодих, а також відсутність змін у більш старших жінок, що підтверджує, що «терміни» лікування за допомогою естрогенів мають значний вплив на прогресування ішемічної хвороби серця<sup>15</sup>. <1+>

Початок МГТ у літніх жінок (понад 60 років) або у тих, хто перебуває в постменопаузі більше 10 років, може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. <1+> Однак накопичені за 13 років дані WHI і нещодавно проведений Кокранівський аналіз не виявили істотного збільшення розвитку ІХС або смертності у більш старших вікових групах <1—>; у більш старших вікових групах спостерігалось зростання виникнення венозних тромбозів та інсультів з початком прийому оральної МГТ<sup>5,11</sup>. <1+> Деякі дані свідчать про те, що одночасне застосування статинів може знизити ризик виникнення венозних тромбозів після початку прийому МГТ у жінок віком від 60 років<sup>16</sup>. <2++>

### **Ключові повідомлення**

- У жінок віком < 60 років, у яких нещодавно наступила менопауза, які не мають ознак серцево-судинних захворювань, початок терапії естрогеном знижує рівень розвитку ІХС і загальної смертності. [A]
- Дані про щоденне безперервне застосування комбінованих оральних естроген-прогестагенів є менш достовірними, але інші схеми комбінованої терапії, мають кардіопротекторну дію, як показано у датському і фінському дослідженнях. [A]
- Серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті у жінок, які починають прийом МГТ у віці < 60 років і/або протягом 10 років після настання менопаузи, останній Кокранівський аналіз, інші метааналізи і результати 13-річного дослідження WHI демонструють послідовне зниження загальної смертності. [A]
- Не рекомендується починати МГТ після 60 років виключно з метою первинної профілактики ІХС. [A]

**Коментар робочої групи:** Гормонозамісну терапію та селективні модулятори естрогенових рецепторів не слід використовувати для первинної або вторинної профілактики ССЗ. Поточні дані свідчать про те, що використання МГТ не пов'язане зі збільшенням артеріального тиску. Більше того, МГТ не протипоказана жінкам з гіпертонією, і їм може бути призначена гормонозамісна терапія, якщо рівень АТ можна контролювати антигіпертензивними препаратами.

*(джерело: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104 ESC/ESH GUIDELINES*

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of> <https://doi:10.1093/eurheartj/ehy339>

**Коментар робочої групи:** Згідно із рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з атеросклерозу (2011,2016,2019) при визначенні обсягу заходів первинної та вторинної профілактики слід визначити ступінь серцево-судинного ризику.

#### **Категорії серцево-судинного ризику**

Вимірювання ризику ССЗ у жінок середнього віку затверджено згідно системи таблиці SCORE (Додаток 8) або з використанням електронного Інтерактивного інструменту для прогнозування та управління ризиком інфаркту та інсульту <http://www.HeartScore.org> у вигляді електронного калькулятора в модифікації для країн Європи високого СС ризику.

#### **Дуже високий ризик встановлюється у пацієнтів, що мають:**

- Особи з будь-яким атеросклеротичним СС захворюванням (АССЗ), документованим як ГКС (ІМ або нестабільна стенокардія), стабільна стенокардія, коронарна реваскуляризація, ішемічний інсульт, ТІА та периферичний атеросклероз або візуально підтвердженим за даними коронарографії, КТ, УЗД сонних артерій.
- ЦД 2 типу із ураженням органів-мішеней, або з, щонайменше, трьома основними факторами ризику або ЦД 1 типу при ранній маніфестації та тривалістю > 20 років.
- ХХН 4-5 ст. (ШКФ < 30 мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>).
- Розрахунковий SCORE ≥ 10% для 10-річного ризику фатального ССЗ. Сімейну гіперхолестеринемію з АССЗ або з іншим головним фактором ризику

#### **Високий ризик встановлюється у пацієнтів, що мають:**

- Суттєво підвищені поодинокі фактори ризику, зокрема ХС > 8 ммоль / л (> 310 мг / дл), ХС-ЛПНЩ > 4,9 ммоль / л (> 190 мг / дл), або АТ > 180/110 мм. рт.ст.
- Хворі на СГ без інших основних факторів ризику.

- Пацієнти з ЦД без ураження органів-мішеней, тривалістю  $\geq 10$  років або з іншим додатковим фактором ризику.
- ХХН 3 стадії (ШКФ 30-59 мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>).
- Розрахунковим SCORE  $\geq 5\%$  та  $<10\%$  для 10-річного ризику фатального ССЗ

**Помірний ризик мають:**

- Молоді пацієнти з ЦД 1 типу  $<35$  років та ЦД 2 типу  $<50$  років тривалістю  $<10$  років та без інших факторів ризику.
- Розрахунковим SCORE  $\geq 1\%$  та  $<5\%$  для 10-річного ризику фатального ССЗ

**Низький ризик:**

• встановлюється у пацієнтів, які мають розрахований на 10 років ризик SCORE  $<1\%$ .  
У декількох рандомізованих дослідженнях переконливо продемонстровано значні переваги щодо застосування статинів в первинній та вторинній профілактиці ССЗ у жінок. За потреби рекомендовано додаткове до статинів застосування езетимібу, фібрів та інгібіторів PCSK9 для інтенсифікації статинотерапії у пацієнок високого та дуже високого ризику ССЗ.

**Ключові пункти:**

- Менопауза пов'язана з формуванням центрального ожиріння, резистентності до інсуліну, артеріальної гіпертензії та проатерогенного ліпідного профілю.
- Необхідний регулярний контроль/самостійне вимірювання АТ у жінок після гестаційного діабету/пreeклампсії в анамнезі.
- Супутні запальні захворювання збільшують ризик серцево-судинних захворювань жінок в менопаузі
- У жінок із синдромом полікістозу яєчників або гестаційним ЦД слід розглянути можливість періодичного скринінгу ЦД
- У жінок, у яких в анамнезі були передчасні або мертвонароджені діти, слід проводити періодичний скринінг на гіпертонію та ЦД.
- Лікування статинами рекомендується для первинної профілактики атеросклеротичних серцево-судинних захворювань у жінок з високим серцево-судинним ризиком.
- Статини рекомендуються для вторинної профілактики у жінок з тими ж показами та цілями, що і у чоловіків.
- Перед початком МГТ слід провести оцінку факторів серцево-судинного ризику за шкалою SCORE (додаток 8)
- Жінкам з низьким та помірним кардіоваскулярними ризиками (SCORE  $\geq 1\%$  та  $<5\%$ ) перед призначенням МГТ рекомендується ультразвукове дослідження каротидних та стегнових артерій для визначення наявності атеросклеротичних бляшок (див. додаток 5).
- Жінкам з високим кардіоваскулярним ризиком рекомендована консультація кардіолога, проте жінкам з дуже високим серцево-судинним ризиком (в тому числі після події ССЗ) застосування МГТ протипоказане
- Використання менопаузальної гормональної терапії віднесено до факторів ризику тромбоемболічних подій. Найменший ризик тромбоемболічних ускладнень мають трансдермальні форми.

(джерело: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) *European Heart Journal* (2020) 41, 111188 ESC/EAS GUIDELINES

<https://doi:10.1093/eurheartj/ehz455>

<https://heartscore.escardio.org/2016/quickcalculator.aspx?model=EuropeHigh>.

## NICE, 2019

## Цукровий діабет 2 типу

- 1.5.8. Поясніть жінкам, що прийом МГТ (перорально або трансдермально) не пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу.
- 1.5.9. Переконайтесь, що жінки з ЦД 2 типу та всі медичні працівники, які причетні до їх лікування, усвідомлюють, що МГТ, зазвичай, не пов'язана із несприятливим впливом на контроль рівня глюкози в крові.
- 1.5.10. Запропонуйте МГТ для лікування симптомів менопаузи у жінок з ЦД 2 типу після врахування супутніх захворювань та звернення за консультацією до фахівця, за потребою,

**Коментар робочої групи:**

- У жінок з ЦД 2 типу та низьким ризиком ССЗ можливе застосування пероральних естрогенів в складі МГТ.
- У жінок з ЦД 2 типу та супутніми факторами ризику ССЗ, такими як ожиріння, можливе застосування трансдермального 17 $\beta$ -естрадіолу.
- Серед прогестагенів рекомендується застосування препаратів з нейтральною дією на метаболізм глюкози, таким як прогестерон або дидрогестерон.

*Джерело:* Slopien R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mishra G, Mueck A, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Tuomikoski P, Paschou SA, Anagnostis P, Lambrinoudaki I. **Menopause and diabetes: EMAS clinical guide.** *Maturitas.* 2018 Nov;117:6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30314563. [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(18\)30539-5/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(18)30539-5/fulltext)

## 11. Інсульт

## IMS, 2016

Ризик розвитку ішемічного інсульту пов'язаний з віком, але інсульт - рідкісне явище у віці до 60 років<sup>1</sup>. Частота інсультів може збільшитися на початку застосування МГТ у жінок віком старше 60 років, але це не пов'язане з геморагічним інсультом. <1+> Згідно з даними 13-річного спостереження WHI і Кокранівського аналізу, початок МГТ у жінок молодше 60 років і/або у яких пройшло менше 10 років з початку менопаузи, не впливає на ризик розвитку інсульту<sup>2,3</sup>. <1+> Ризик розвитку ішемічного інсульту при МГТ може бути пов'язаний виключно із застосуванням пероральної терапії, при цьому більш низькі дози мають менший ризик і не мають значного ризику при трансдермальному застосуванні<sup>4</sup>, що вказує на наявність первинного тромботичного механізму<sup>5</sup>. <2—>

## 12. Коагуляція, венозна тромбоемболія та МГТ

ВТЕ – венозна тромбоемболія (узагальнене поняття, що включає тромбоз глибоких вен, тромбофлебіт і тромбоемболію легеневої артерії чи її гілок). ВТЕ є найбільш поширеним побічним ефектом при застосуванні оральних естрогенів у жінок в постменопаузі. Ризик виникнення венозної тромбоемболії, пов'язаний з прийомом МГТ, збільшується з віком (хоча і рідко зустрічається у жінок з низьким ризиком у віці до 60 років), а також позитивно корелює з ожирінням і тромбоемболічним синдромом. Епідеміологічні дослідження не виявили підвищеного ризику виникнення ВТЕ при прийомі трансдермальних естрогенів. Існують також переконливі докази того, що тип прогестину, який поєднаний з естрогеном,

має важливе значення. Біологічні дані підтверджують всі ці результати. Використання трансдермальних естрогенів у комбінації з прогестероном, може бути більш безпечним по відношенню до ВТЕ, особливо у жінок з високим ризиком виникнення ВТЕ.

Частота виникнення ВТЕ (як тромбозу глибоких вен, так і тромбоемболії легеневої артерії) оцінюється як 1-2 випадки на 1000 жінок на рік<sup>1-3</sup>. Розвиток ВТЕ у великій мірі збільшується з віком. Ожиріння, тромбоз в анамнезі (поверхневий або глибокий) і генетична тромбофілія є поширеними факторами ризику розвитку ВТЕ<sup>1,4</sup>.

### ***Венозний тромбоз і пероральні естрогени у комбінації з прогестагеном або без прогестагену***

За результатами РКДВ і обсерваційних досліджень розвиток ВТЕ є більш імовірним протягом першого року перорального прийому естрогенів з прогестагеном або без прогестагену<sup>5,6</sup>. Початок МГТ у жінок старшого віку та, в меншій мірі, подальше використання МГТ пов'язані з підвищеним ризиком, порівняно з тими, хто не застосовує МГТ. У дослідженні WHI у групі 50-59-річних жінок підвищений ризик тромбоемболії легеневої артерії становив шість додаткових випадків на 10 000 жінок на рік для терапії естроген-прогестагеном і чотири додаткових випадки - тільки для естрогену; і те, і інше набагато менше, ніж ризик виникнення ВТЕ при нормальній вагітності<sup>7</sup>. <1+ >

Питання про те, чи пов'язаний тип молекули естрогену з різними рівнями венозного ризику, залишається суперечливим. У недавньому популяційному дослідженні з використанням пероральної гормональної терапії, проведеної з урахуванням конкретних випадків, вживання СЕЕ асоціювалося з більш високим ризиком випадкового виникнення ВТЕ у порівнянні з вживанням естрадіолу<sup>8</sup>. Ці результати потрібно підтвердити. <2>

### ***Вплив прогестагену з пероральними естрогенами***

На виникнення тромбоемболії також може впливати тип і тривалість застосування прогестагену. Застосування МПА може бути пов'язане з підвищеним ризиком при пероральному прийомі, так само як і використання безперервних комбінованих схем у порівнянні з послідовними схемами. Більш того, у групі СЕЕ у WHI співвідношення ризиків виникнення ВТЕ було незначним, особливо у молодих жінок<sup>6,7</sup>. <1— >

### ***Венозний тромбоз і трансдермальні естрогени з прогестагеном або без прогестагену***

Менше десяти обсерваційних досліджень оцінювали ризик виникнення ВТЕ, пов'язаної з терапією трансдермальними естрогенами<sup>3</sup>. Метааналіз цих епідеміологічних досліджень показав, що трансдермальний естроген не збільшує ризик виникнення ВТЕ. Коефіцієнт небезпеки розвитку ВТЕ у осіб, що отримували терапію трансдермальним естрогеном, був близький до одиниці<sup>9</sup>. <2++>

Два обсерваційних дослідження підкреслюють важливість вибору прогестагену у комбінації з естрадіолом<sup>10-12</sup>. Таким чином, ці дослідження вказали на підвищений ризик розвитку ВТЕ у жінок, які використовують трансдермальний естроген у поєднанні з похідними норпрегнану, у порівнянні з жінками, які використовують прогестерон. <2+>

### ***Венозний тромбоз, шлях введення та генетичні маркери***

Поєднання тромбогенних мутацій і пероральних естрогенів, особливо при застосуванні СЕЕ з прогестагеном або без прогестагену, ще більш підвищило ризик розвитку ВТЕ у порівнянні з жінками, у яких не було мутацій<sup>2,3</sup>. <1— >

Тільки в одному дослідженні не спостерігалось значних відмінностей у ризику виникнення ВТЕ між жінками з Лейденською мутацією фактору V або протромбіновою мутацією G20210A, які використовували трансдермальний естроген, і жінками з мутацією, які не використали естроген<sup>13</sup>. <2+>

### ***Венозний тромбоз, шлях введення та клінічні фактори ризику***

Ожиріння або ВТЕ в анамнезі є основними факторами венозного ризику. Поєднання орального застосування естрогенів і збільшення ІМТ призвело до подальшого збільшення ризику розвитку ВТЕ<sup>2,3</sup>. <1+ >

Проте, в одному дослідженні використання трансдермального естрогену не створювало додаткового ризику для жінок з надмірною масою тіла або ожирінням<sup>14</sup>. <2>

Більш того, тільки в одному ретроспективному груповому дослідженні оцінювався вплив МГТ в залежності від способу введення естрогену на ризик розвитку рецидиву ВТЕ<sup>15</sup>. Не трансдермальні, а пероральні естрогени асоціюються з більш високим ризиком розвитку рецидиву ВТЕ у жінок у постменопаузі. Цей результат вимагає підтвердження більшими дослідженнями. <2>

### ***Імовірність коагуляції***

Біологічні дані підтверджують спостереження підвищеного ризику виникнення ВТЕ серед жінок, які приймають терапію пероральними естрогенами і нейтрального впливу - серед тих, які отримують терапію трансдермальними естрогенами. Пероральні естрогени (естрадіол або СЕЕ) може забезпечувати протромботичний ефект за рахунок впливу цих молекул на печінку<sup>16-20</sup>. Протромботичний ефект, можливо, пов'язаний з високими концентраціями естрогенів в печінці через ефект «першого проходження». Рандомізовані дослідження, в яких порівнювали пероральну і трансдермальну терапію естрадіолом, показали, що естроген, який вводиться черезшкірно, не чинить ніякого впливу або незначно впливає на підвищення протромботичних факторів і може забезпечувати сприятливий вплив на прозапальні маркери. <1++>

### ***Рекомендації та ключова інформація***

- Терапія оральними естрогенами протипоказана жінкам з ВТЕ в анамнезі. [A]
- Терапія трансдермальними естрогенами повинна бути першим вибором для жінок з ожирінням, які страждають на клімактеричні симптоми. [B]
- Ризик розвитку венозного тромбозу збільшується з віком і при наявності інших факторів ризику, включаючи вроджені чи набуті тромбофілічні розлади.
- Перед призначенням гормональної терапії необхідна ретельна оцінка особистого та сімейного анамнезу ВТЕ.
- Ризик виникнення венозних тромбоемболій збільшується при пероральному прийомі МГТ, але абсолютний ризик низький у жінок до 60 років.
- Обсерваційні дослідження вказують на більш низький ризик розвитку ВТЕ при застосуванні трансдермальної терапії з використанням низьких доз у поєднанні з прогестероном, що підтверджується сильною біологічною правдоподібністю.
- Деякі прогестагени, наприклад МПА, похідні норпрегнану і безперервні комбіновані схеми можуть асоціюватися з більшим ризиком розвитку ВТЕ у жінок, які використовують пероральну МГТ. [C]
- ВТЕ рідше зустрічається серед азіатських жінок. [C]
- Скринінг популяції на тромбофілію не показаний перед використанням МГТ. [C]
- Вибірковий скринінг може бути призначений на основі особистого та сімейного анамнезу. [D]

### **BMS, 2020**

Зв'язок між традиційними пероральними препаратами МГТ та ВТЕ добре встановлений: ризик збільшується у 2-4 рази та є найбільшим у перший рік після початку лікування. Додаткові фактори, які можуть додатково збільшити ризик, включають загальні фактори ризику, такі як старший вік та підвищений ІМТ, або менш поширені, але важливі фактори, такі як тромбофілія або ВТЕ в анамнезі.

Ризик, пов'язаний із застосуванням МГТ, визначається взаємодією між ризиком для пацієнтки та характеристиками МГТ. Найважливішим фактором ризику, пов'язаним із застосуванням МГТ, є шлях введення. Великі спостережні дослідження та метааналізи, а також лабораторні дослідження, демонструють переконливі докази того, що трансдермальні препарати МГТ не збільшують ризик розвитку ВТЕ вище, ніж у пацієток, що не отримують терапії, і пов'язані з меншим ризиком, ніж пероральні естрогени. При застосуванні пероральних естрогенів ризик залежить від дози та типу естрогену, а кон'юговані кінські естрогени більш протромбогенні, ніж естрадіол. Тип прогестагену суттєво впливає на ризик розвитку ВТЕ, застосування мікронізованого прогестерону та дидрогестерону призводить до меншого ризику порівняно з іншими синтетичними прогестагенами.

Перед початком МГТ в усіх жінок слід провести оцінку ризику розвитку ВТЕ. Контрольне тестування на тромбофілію не є необхідним, оскільки воно не змінює план лікування.

Scarabin (2018) повідомив про метааналіз ризику розвитку ВТЕ при застосуванні пероральних та трансдермальних естрогенів та прогестагенів. Метааналіз включав сім спостережних досліджень на основі популяції (4 дослідження «випадок-контроль» та 3 когортні дослідження). Жодне рандомізоване дослідження не було доступним для включення. Всього було включено 26 471 жінку із ВТЕ, з них 735 отримували трансдермальний естроген, 3103 – пероральний естроген, а також 22 633 пацієнтів, що не отримували терапії. У жінок, які отримували пероральні препарати, що містять лише естрогенний компонент, спостерігався підвищений ризик розвитку ВТЕ порівняно з жінками, які не отримували МГТ (ВР 1,48; 95 % ДІ 1,39-1,58). Однак, у жінок, які отримували трансдермальні препарати естрадіолу, не спостерігалось підвищеного ризику порівняно з жінками, які не отримували МГТ (ВР 0,97; 95 % ДІ 0,87-1,09).

Серед жінок, які отримували комбіновані препарати МГТ, у жінок, які отримували трансдермальний естрадіол у комбінації з мікронізованим прогестероном, не спостерігалось підвищеного ризику вище, ніж у контрольних групах, що не отримували ЗГТ (ВР 0,93; 95 % ДІ 0,65-1,33). Однак, похідні норпрегнану (наприклад, номегестрол) були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ВТЕ порівняно з контрольною групою (ВР 2,42; 95 % ДІ 1,84-3,18). Зазначалося, що медроксипрогестерону ацетат, похідний прегнану, пов'язаний з вищим ризиком розвитку ВТЕ порівняно з іншими синтетичними прогестагенами (ВР 2,77; 95 % ДІ 2,33-3,30).

**Коментар робочої групи:** станом на 01.12.2021р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою номегестрол в Україні незареєстрований

Виноградова та співавт. (2019) повідомили про два когортних дослідження «випадок-контроль», до яких було включено 5795 жінок із ВТЕ, що отримують МГТ, та 21 670 жінок, що отримують МГТ в групі контролю. У дослідженні оцінювали ризик розвитку ВТЕ з різними типами препаратів МГТ, включаючи різні естрогени, шлях введення та препарати прогестагену. Зазначалося, що естрадіол пов'язаний з нижчим ризиком розвитку ВТЕ порівняно з кон'югованим кінським естрогеном. У жінок, які застосовували комбіновані пероральні препарати МГТ, кон'югований кінський естроген у комбінації з медроксипрогестерону ацетатом, був пов'язаний з найбільшим ризиком, тоді як естрадіол у комбінації з дидрогестероном був пов'язаний з найнижчим ризиком.

Трансдермальні препарати не асоціювались із підвищеним ризиком розвитку ВТЕ у жінок, порівняно з жінками, які не застосовували МГТ, а цей результат відповідав різним схемам лікування.

Нейтральний ефект відзначався при застосуванні трансдермального естрадіолу, і це спостерігалось як при низьких, так і при високих дозах трансдермальних препаратів.

Слід розглянути призначення трансдермального естрадіолу замість перорального естрадіолу жінкам у менопаузі із підвищеним ризиком розвитку ВТЕ, у тому числі з підвищеним ІМТ. Слід також розглянути можливість застосування мікронізованого прогестерону або дидрогестерону жінкам із ризиком розвитку ВТЕ, оскільки вони не збільшують ризик венозного тромбозу порівняно з іншими препаратами прогестагену.

За наявності відомих факторів ризику розвитку ВТЕ, включаючи ВТЕ в особистому/сімейному анамнезі, комбінація трансдермального естрогену та мікронізованого прогестерону є безпечнішим варіантом, який несуттєво збільшує ризик розвитку ВТЕ вище індивідуального ризику для пацієнтки.

Жінкам у постменопаузі з особливо високим ризиком розвитку ВТЕ, які проходять обстеження перед призначенням ЗГТ, слід проконсультуватися з гематологом.

Профілактика тромбозу у госпіталізованих жінок, що отримують МГТ, та жінок, які потребують планової операції. Госпіталізація для проведення хірургічного втручання або діагностики супутніх захворювань також повинна включати оцінку ризику розвитку ВТЕ. Якщо жінок, що отримують МГТ, госпіталізують, то вони повинні отримувати профілактику тромбозу. за необхідності, і їм не слід припиняти МГТ.

Якщо запланована операція, то для жінок слід провести оцінку ризику. Можна продовжувати МГТ як трансдермальними, так і пероральними препаратами, доки проводиться відповідна профілактика тромбозу. Жінки із додатковими факторами ризику розвитку ВТЕ, що отримують МГТ, що містить пероральний естрадіол, можуть перейти на трансдермальний естрадіол

### 13. Центральна нервова система

#### **IMS, 2016**

##### ***Призначення та сфера застосування***

У цьому розділі настанови розглядаються дані про вплив МГТ і споріднених сполук на когнітивні функції, настрої та інші неврологічні розлади. Використання МГТ у зрілому віці представляє особливу цікавість, оскільки найбільш ймовірно, що МГТ буде розпочата і проведена під час менопаузального переходу і ранньої постменопаузи. Більш того, деякі пов'язані зі здоров'ям результати можуть відрізнятися при використанні МГТ у зрілому віці у порівнянні із застосуванням МГТ у більш пізній період постменопаузи. Для розуміння ми шукали докази когнітивних змін у жінок без когнітивних порушень (когнітивне старіння), когнітивних змін у жінок з хворобою Альцгеймера, а також ризиків розвитку хвороби Альцгеймера або іншої форми деменції. Для визначення настрою ми вивчали результати у жінок середнього віку з депресією та без депресії. Що стосується епілепсії, мігренозного головного болю, розсіяного склерозу та хвороби Паркінсона, ми шукали докази зв'язків МГТ з ризиком розвитку захворювання та симптомами.

##### ***Чи впливає МГТ, почата і застосована у зрілому віці, на когнітивне старіння?***

Забудькуватість, проблеми з концентрацією уваги та інші когнітивні симптоми є звичайним явищем у зрілому віці. Під час розвитку менопаузи багато жінок відчувають перехідні когнітивні порушення, які, як правило, мають незначний вплив<sup>1</sup>. Природна менопауза не впливає на пам'ять або інші когнітивні функції.<sup>2</sup> <2 + до 3>

Велике тривале дослідження МГТ у трьох групах жінок у віці до 60 років не показало позитивної чи негативної дії на когнітивну функцію після середнього періоду лікування 2,85 року (СЕЕ 0,45 мг/день або трансдермальний естрадіол 0,05 мг/день з циклічним пероральним прогестероном, у порівнянні з плацебо).<sup>3</sup> <1++> У подальшому спостережному аналізі WHI приблизно через 7 років після припинення дослідження не було виявлено



залишкового когнітивного розладу від прийому СЕЕ 0,625 мг/день, з або без безперервного МПА, розпочато у жінок віком 50-55 років.<sup>4</sup> <1+ >

Хірургічна менопауза відрізняється від природної менопаузи соціально-демографічними особливостями. Крім того, вона розвивається різко, відбувається у більш ранньому віці і тягне за собою втрату андрогенів, естрогенів і прогестерону.<sup>5</sup> Результати невеликих короткострокових клінічних випробувань за участю жінок після хірургічної менопаузи свідчать про те, що терапія естрогенами може мати короткостроковий корисний вплив на когнітивну функцію, якщо її почати відразу після, або під час оофоректомії.<sup>5</sup> <1 — >

#### ***Чи впливає МГТ, розпочата у жінок у зрілому віці, на когнітивне старіння?***

МГТ оцінювалася у чотирьох великих тривалих дослідженнях у здорових жінок у постменопаузі віком 60+ років<sup>6-9</sup>. Загальні результати показали відсутність значної когнітивної користі чи шкоди після середнього подальшого спостереження протягом 3 років (СЕЕ 0,625 мг/день і безперервна МПА, у жінок зі збереженою маткою)<sup>6</sup>, 3 роки (СЕЕ 0,625 мг/день, у жінок з видаленою маткою).<sup>7</sup> Три роки (СЕЕ 0,625 мг/день з або без безперервного прийому МПА)<sup>9</sup> або 2 роки (трансдермальний естрадіол 0,014 мг/день)<sup>8</sup>.

#### ***Чи впливає МГТ на когнітивні симптоми жінок з хворобою Альцгеймера або деменцією?***

При хворобі Альцгеймера літні жінки з видаленою маткою були оцінені у великому, тривалому дослідженні<sup>10</sup> (вільний СЕЕ 0,625 або 1,25 мг/день, або плацебо). Висновки були нульовими, а результати більшості невеликих, короткочасних досліджень аналогічним чином не вказують на якийсь важливий вплив МГТ на когнітивні результати<sup>11</sup>. <1+ >

#### ***Чи впливає прийом МГТ у зрілому віці на ризик розвитку деменції?***

Більш давні систематичні огляди досліджень випадок-контроль та когортних досліджень припускають зниження ризику розвитку деменції, пов'язаного з використанням МГТ, приблизно на 34-44%<sup>12,13</sup>. Зниження ризику аналогічно наглядовим дослідженням, в яких вплив гормонів оцінювався до початку настання деменції<sup>11</sup>, що знижує ймовірність систематичної помилки спогадів. <2+>

#### ***Чи впливає прийом МГТ, розпочатої пізніше зрілого віку, на ризик деменції?***

У двох великих довгострокових додаткових дослідженнях WHI вивчалася МГТ (СЕЕ 0,625 мг/день у жінок з видаленою маткою; СЕЕ 0,625 мг/день у поєднанні з МПА - у жінок зі збереженою маткою) з наслідками розвитку деменції з будь яких причин. Кількість випадків деменції була невеликою (108 випадків в обох дослідженнях разом узятих), а хворобу Альцгеймера окремо не досліджували. Для терапії тільки естрогенами, відносний ризик (ВР) істотно не відрізнявся від 1; для комбінованої терапії він був збільшений. У аналізі, що об'єднує обидві гормональні групи, ВР при застосуванні МГТ був значно підвищений (ВР 1,8, 95% ДІ 1,2-2,6)<sup>14</sup>. <1+>

Учасникам досліджень було 65–79 років. Деменція, пов'язана з прийомом комбінованої МГТ, була рідкістю у цій віковій групі, близько 2,3 випадків на 1000 жінок-років використання. Для вільних естрогенів оцінка ризику була менше - 1,2 випадки на 1000 жінок-років використання. При екстраполяції цих оцінок ризику на здорових жінок віком 50-59 років - вікова група, що не вивчалась у цих дослідженнях - означає, що ризик виникнення деменції, пов'язаний з прийомом МГТ, буде рідким серед молодших жінок у постменопаузі, приблизно 0,2 додаткових випадки на 1000 жінок-років.

#### ***Ризик розвитку хвороби Альцгеймера і деменції - вплив віку***

Суперечливі дані щодо ризику розвитку деменції, отримані в наглядових дослідженнях з застосування МГТ в середньому віці і у клінічних дослідженнях WHI, можуть відображати нерозпізані спотворюючі чинники в наглядових дослідженнях, помилкове узагальнення результатів, отриманих у літніх жінок в постменопаузі, на більш молодих жінок у

постменопаузі, або і те і інше<sup>15</sup>. У трьох наглядових дослідженнях були вивчені можливі відмінності, пов'язані із часом. В одному з них виявили зниження ризику розвитку хвороби Альцгеймера при використанні МГТ, але не у жінок похилого віку, а у молодших жінок у постменопаузі<sup>16</sup>. У іншому описано зменшення ризику при застосуванні МГТ в середньому віці, але не у літньому віці, на противагу цьому показано підвищення ризику деменції при застосуванні МГТ у літньому, але не у середньому віці<sup>17</sup>. У третьому дослідженні повідомлялося про зниження ризику розвитку хвороби Альцгеймера при МГТ, розпочатій протягом 5 років після менопаузи та відсутність впливу на ризик у разі початку МГТ більш ніж через 5 років після менопаузи<sup>18</sup>. Ці результати спостережень підтверджують наявність критичного періоду, або вибору часу для МГТ щодо ризику хвороби Альцгеймера<sup>15</sup>. <2+>

### ***Які когнітивні ефекти інших компонентів естрогену?***

Селективний модулятор рецепторів естрогену (SERM) ралоксифен схвалений для лікування остеопорозу у жінок у постменопаузі. У великому, тривалому дослідженні щодо застосування ралоксифену у жінок у постменопаузі з остеопорозом, ралоксифен (60 і 120 мг/добу) не впливав на більшість нейропсихологічних показників<sup>19</sup>. Високі дози (120 мг/день), але не стандартні дози (60 мг/день) ралоксифену знижують ризик розвитку легких когнітивних порушень (ВР 0,67; 95% ДІ 0,46–0,98)<sup>20</sup>. <1+> Високі дози ралоксифену не чинили істотного впливу на когнітивну функцію жінок з хворобою Альцгеймера, хоча результати клінічних випробувань не виключають можливості невеликого впливу на когнітивну функцію<sup>21</sup>. <1+>

У двох великих, тривалих дослідженнях вивчалися когнітивні ефекти у період застосування добавок ізофлавоноідів сої у здорових жінок у постменопаузі. У дослідженні за участю літніх жінок в постменопаузі не було виявлено значущого впливу на нейропсихологічні показники після 12 місяців<sup>22</sup>. В іншому дослідженні, в якому брали участь як молоді, так і літні жінки у постменопаузі, не було виявлено впливу на окремі нейропсихологічні показники або загальну сукупність, отриману з усіх показників, отриманих на підставі усіх значень через 2,5 роки; ефекти були однаковими як у молодих, так і у літніх жінок<sup>23</sup>. Зорова пам'ять значно покращилася у жінок, що приймали ізофлавоноїди, у порівнянні з групою плацебо, але показники за іншим когнітивним факторам не відрізнялися<sup>23</sup>. <1++>

### ***Який вплив чинить МГТ на симптоми депресії і депресію у середньому віці?***

Частота виникнення великого депресивного епізоду однакова, як у літньому віці так і у молодших вікових групах<sup>24</sup>, але депресія і депресивні симптоми частіше зустрічаються під час менопаузального переходу і ранньої постменопаузи, ніж незадовго до менопаузи<sup>1</sup>. <2 + до 2—>

Висновки непослідовні відносно того, чи покращує МГТ або чи не впливає на депресивні симптоми у молодих жінок у постменопаузі, які не страждають на депресію. Отримано суперечливі дані щодо того, чи МГТ полегшує симптоми депресії або не виявляє на них впливу у більш молодих жінок в постменопаузі без депресії. У великому 4-річному дослідженні повідомлялося, що застосування СЕЕ (0,45 мг/день з циклічним прийомом прогестерону), але не трансдермального естрадіолу (0,05 мг/день з циклічним прийомом прогестерону), зменшувало симптоми депресії в порівнянні з плацебо<sup>3</sup>. У великому 4-місячному випробуванні не було виявлено ефекту від СЕЕ (0,625 мг/день, з безперервним прийомом МПА)<sup>25</sup>. <1++>

У двох невеликих, короткострокових клінічних дослідженнях оцінювали застосування МГТ у жінок з депресією або депресивними симптомами під час менопаузального переходу. Через 3 тижні показники депресії значно зменшилися у жінок з депресією, які отримували трансдермальний естрадіол (0,05 мг/день) у порівнянні з жінками, які отримували плацебо<sup>26</sup>. Через 12 тижнів депресивні розлади зі значно більшою ймовірністю вщухали при застосуванні трансдермального естрадіолу (0,1 мг/день), ніж при застосуванні плацебо<sup>27</sup>. <1—>

### **Який вплив МГТ на інші неврологічні розлади?**

**Гормони потенційно можуть впливати на ряд неврологічних порушень.** Естрогени пов'язані з мігренозним головним болем<sup>28</sup>, а частота виникнення головного болю після початку менопаузи виявилася нижчою, ніж до неї<sup>29</sup>. Немає даних клінічних випробувань щодо впливу МГТ на головний біль або частоту його виникнення. Широко поширена думка, що на симптоми розсіяного склерозу впливає гормональний статус, проте, про відповідні клінічні дослідження поки не повідомлялося<sup>30</sup>. Спостережні дослідження свідчать про відсутність чіткого взаємозв'язку між застосуванням МГТ і ризиком розвитку хвороби Паркінсона<sup>31</sup>. Невелике 8-тижневе пілотне дослідження недостатньої потужності (СЕЕ 0,625 мг/день) у жінок у постменопаузі з пізньою стадією хвороби Паркінсона не показало значного впливу МГТ на кінцеві точки дослідження<sup>32</sup>. У деяких жінок репродуктивного віку з епілепсією частота нападів варіює в залежності від менструального циклу. Невелике 3-місячне клінічне дослідження у жінок у постменопаузі середнього віку з епілепсією показало, що застосування СЕЕ (0,625 мг/день або 1,25 мг/день, у поєднанні з МПА) сприяло дозо-залежному збільшенню частоти нападів<sup>33</sup>. <1— до 2—>

### **Ключові повідомлення**

#### *Когнітивне старіння*

- МГТ не повинна використовуватися для покращення когнітивних функцій. [A]
- Здорові жінки, які розглядають питання щодо прийому МГТ за затвердженими показниками, не повинні надмірно турбуватися про те, що МГТ негативно позначиться на когнітивних функціях. [A]
- Терапія естрогенами може забезпечувати короткострокову когнітивну користь для жінок після хірургічної менопаузи, якщо її почати після оваріоектомії. [B]
- Додатки фітоестрогену (ізофлавоноїдів сої), що застосовуються здоровими жінками у постменопаузі в добовій дозі, яку можна порівняти з дозою, яка споживається у традиційних азійських дієтах, в цілому не впливають на когнітивні здібності. [A]

#### *Хвороба Альцгеймера і деменція*

- Для жінок з хворобою Альцгеймера прийом МГТ, розпочатий після появи симптомів деменції, не сприяє поліпшенню когнітивних функцій або уповільненню прогресування хвороби. [A]
- МГТ, розпочата і застосована після досягнення зрілого віку, збільшує ризик розвитку деменції. [A]
- МГТ, розпочата у жінок середнього віку, знижує ризик розвитку хвороби Альцгеймера і деменції. [B]
- Показник, отриманий в результаті екстраполяції ризику у літніх жінок у постменопаузі, на жінок молодше 60 років означає, що ризик деменції, пов'язаний із застосуванням МГТ, буде в цій віковій групі низьким. [D]

#### *Депресивні симптоми і депресія*

- Отримано суперечливі дані щодо того, чи полегшує МГТ симптоми депресії або не виявляє впливу на них у більш молодих жінок в постменопаузі без депресії. [A]
- У випадку депресії або депресивних розладів, які виникають під час менопаузального переходу, короткочасна терапія естрогенами може полегшувати афективну симптоматику або підвищувати ймовірність ремісії. [B]

#### *Інші неврологічні розлади*

- Прийом МГТ може збільшити частоту нападів у жінок з епілепсією. [B]
- Прийом МГТ не пов'язаний з ризиком розвитку хвороби Паркінсона. [B]

- Вплив МГТ на симптоми мігренозного головного болю, розсіяного склерозу та хвороби Паркінсона в основному невідомі. [В]

### **Коментар робочої групи: Мігрень та МГТ**

*Коливання рівня естрогену та порушення менструального циклу пов'язані із збільшенням поширеності мігрені під час перименопаузи. Тому ефективне лікування вазомоторних симптомів може також призвести до зменшення симптомів мігрені.*

*Ключові моменти щодо ведення жінок в перименопаузі, що страждають на мігрень:*

- *Жінки в перименопаузі, у яких в анамнезі не було мігрені з аурую, можуть отримати користь від постійної комбінованої гормональної контрацепції до 50 років.*
- *Мігрень з аурую не є протипоказанням для призначення МГТ.*
- *Використовуйте трансдермальний біоідентичний естроген (пластир або гель).*
- *Використовуйте найнижчу дозу естрогену, яка ефективно контролює вазомоторні симптоми.*
- *У випадку необхідності, прогестаген, рекомендується для постійного введення у вигляді: внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом, трансдермального норетистерону (як у комбінованих пластирах), мікронізованого прогестерону.*

*Жінки з мігренню та вазомоторними симптомами, які не бажають застосовувати МГТ або яким естрогени протипоказані, можуть мати позитивний ефект від використання есциталопраму або венлафаксину.*

*(Джерело: British Menopause Society. Tools for Clinicians /Author: Professor Anne MacGregor in collaboration with the medical advisory council of the British Menopause Society. Publication date: October 2018 <https://thebms.org.uk/publications/tools-for-clinicians/migraine-and-hrt/>)*

## 14. Рак молочної залози

Захворюваність на рак молочної залози варіює у різних країнах. Тому наявні на даний момент дані не можуть бути застосовані скрізь. Ступінь зв'язку між раком молочної залози і МГТ залишається спірним. Більшість довгострокових досліджень відображають використання однієї конкретної комбінації перорального естрогену і прогестагену і припускають можливе підвищення ризику зі збільшенням тривалості. У дослідженні WHI щодо використання естрогену + прогестаген і у декількох великих спостережних дослідженнях повідомлялося про підвищений ризик після не менше 5 років використання, що передбачає можливий стимулюючий вплив на існуючі пухлини<sup>1-7</sup>. Істотним був тільки некорегований відносний ризик, а при коригуванні на фактори ризику значимість вже не досягала<sup>2</sup>. <1+ > Комбінована МГТ може збільшувати щільність молочної залози, що ускладнює скринінг і збільшує частоту мамографії<sup>1</sup>.<1+ >

Можливий підвищений ризик захворюваності на рак молочної залози, пов'язаний з прийомом МГТ невеликий і оцінюється менш ніж в 0,1% у рік, або захворюваність < 1,0 на 1000 жінок у рік. <1+ > Це аналогічно або менше, ніж підвищені ризики, пов'язані зі звичайними факторами способу життя, такими як зниження фізичної активності, ожиріння та вживання алкоголю. <2++> Дані дослідження WHI не виявили підвищеного ризику у жінок, які вперше отримували МГТ протягом 5-7 років з моменту початку лікування<sup>2</sup>. <1+ > У дослідженні WHI також було продемонстровано, що 7,1 року лікування тільки чистим СЕЕ знизили ризик діагностування раку молочної залози та смертності у жінок після гістеректомії<sup>8</sup>. <1+ >

Однак, більшість учасниць у дослідженні WHI мали надлишкову вагу або ожиріння, що могло вплинути на ризик захворювання на рак молочної залози. Використані естрогени були кон'югованими естрогенами, а не естрадіолом. Це не може бути надійно екстрапольовано на молодших і з меншим ступенем ожиріння жінок і на застосування естрадіолу. <4>

Не існує рандомізованого прямого порівняльного дослідження між тільки естрогенами і комбінованою МГТ, але кілька спостережних досліджень, включаючи дослідження здоров'я медичних сестер (Nurses' Health Study), показують, що тривале введення естрогенів у вигляді монотерапії може бути пов'язане з невеликим збільшенням відносного ризику розвитку раку молочної залози у струнких, молодих жінок, але що потенційний ризик нижче, ніж ризик, пов'язаний з комбінованим лікуванням<sup>5,6,9</sup>. <2++>

Тиболон не чинить несприятливого впливу на мамографічну щільність<sup>10</sup>. Ризик раку молочної залози при прийомі тиболону у здорових жінок повністю не вивчений, але тиболон збільшує частоту рецидивів у жінок, які перенесли рак молочної залози<sup>11</sup>. <1+>

Три дослідження показують, що мікронізований прогестерон або дидрогестерон можуть бути пов'язані з більш низьким ризиком, ніж застосування синтетичного прогестагену. Велике європейське наглядове дослідження показало, що мікронізований прогестерон або дидрогестерон, які використовуються у поєднанні з оральним або черезшкірним естрадіолом, можуть асоціюватися з кращим профілем безпеки по відношенню до раку молочної залози, ніж синтетичні прогестагени<sup>6</sup>. <2+> Дослідження, проведене у Франції, також показало нижчий рівень ризику при застосуванні прогестерону, ніж при використанні синтетичних прогестагенів<sup>12</sup>. <2-> Реєстраційне дослідження з Фінляндії повідомило про відсутність збільшення ризику при прийомі дидрогестерону принаймні після 5 років його використання у порівнянні з синтетичними прогестагенами, що були пов'язані з невеликим збільшенням ризику<sup>13</sup>. <2+> Наявні на даний момент дані не припускають різниці ризику між оральним і трансдермальним шляхами введення естрадіолу<sup>4</sup>. <2+> Однак недостатньо даних клінічних досліджень з достатньою потужністю, щоб повністю оцінити можливі відмінності в частоті виникнення раку молочної залози з використанням різних типів, доз і способів введення естрогенів, типів прогестагенів і застосування андрогенів.

### **Ключові повідомлення**

- Ризик розвитку раку молочної залози у жінок віком від 50 років, пов'язаний з МГТ, є складною проблемою.
- Підвищений ризик захворювання на рак молочної залози пов'язаний, перш за все, з додаванням синтетичного прогестагену до терапії естрогеном (безперервна комбінована терапія ССЕ + МПА) та залежить від тривалості застосування. [B]
- Ризик може бути нижчим при використанні мікронізованого прогестерону або дидрогестерону, ніж при використанні синтетичного прогестагену. [C]
- Ризик розвитку раку молочної залози, пов'язаний з МГТ, невеликий, і після припинення лікування він поступово знижується. [B]
- Наявних в даний час даних з безпеки мало для підтримки призначення МГТ (монотерапії естрогенами або естроген-прогестагенними препаратами) жінкам, які перенесли рак молочної залози.
- Ризики розвитку раку молочної залози слід оцінювати до призначення МГТ. [D]
- Можливий більший ризик раку молочної залози при МГТ, може бути частково знижено шляхом відбору жінок з більш низьким індивідуальним ризиком, включаючи низьку щільність молочної залози, і шляхом забезпечення інформацією щодо профілактичних заходів щодо способу життя (зниження маси тіла, зменшення споживання алкоголю і підвищення фізичної активності). [D]
- Проведення щорічної мамографії слід пропонувати у разі високої щільності молочної залози у жінок, що використовують МГТ. [D]

### **BMS, 2020**

Метааналіз Робочої групи з питань гормональних факторів раку молочної залози, опублікований у журналі The Lancet у серпні 2019 року, повідомляє про ризик розвитку раку молочної залози, пов'язаний із застосуванням МГТ, в залежності від типу та тривалості

застосування гормональної терапії. Огляд охоплював період з січня 1992 року по січень 2018 року та включав інформацію з 58 досліджень, 24 з яких були проспективними. Проспективне спостереження виявило 108 647 жінок у постменопаузі, у яких розвинувся рак молочної залози, 55 575 (51 %) з яких застосовували МГТ. Метааналіз не збирав інформації про смертність від раку молочної залози.

Метааналіз відзначав залежний від тривалості підвищений ризик розвитку раку молочної залози, як при монотерапії естрогенами, так і при комбінованій МГТ, причому ризик при останній був більшим. Крім того, ризик розвитку раку молочної залози, пов'язаний із безперервним застосуванням комбінованих препаратів, був вищим, ніж при послідовному введенні, хоча різниця в абсолютному ризику була невеликою.

Абсолютні показники для жінок, які приймали МГТ протягом п'яти років, вказували на підвищений ризик, про який повідомлялося в метааналізі:

- У жінок, які з 50 років безперервно застосовують комбіновану МГТ протягом п'яти років, ризик розвитку раку молочної залози у віці від 50 до 69 років зростає на 1 додатковий випадок на 50 жінок протягом 20 років від фонового ризику від 3 із 50 жінок до 4 з 50 жінок.
- У жінок, які з 50 років послідовно застосовують комбіновану МГТ протягом п'яти років, ризик розвитку раку молочної залози у віці від 50 до 69 років зростає на 1 додатковий випадок на 70 жінок протягом 20 років від фонового ризику від 4 із 70 жінок до 5 з 70 жінок.
- У жінок, які з 50 років застосовують МГТ, яка містить лише естрогенний компонент, протягом п'яти років, ризик розвитку раку молочної залози у віці від 50 до 69 років зростає на 1 додатковий випадок на 200 жінок протягом 20 років від фонового ризику від 13 із 200 жінок до 14 з 200 жінок.

У пацієток, які раніше приймали МГТ ризик розвитку раку молочної залози був нижчим, ніж у нинішніх пацієток, але ризик залишався підвищеним протягом більше 10 років після припинення лікування. Однак збільшення абсолютних показників було незначним. Метааналіз продемонстрував відсутність впливу дозування естрогену на ризик розвитку раку молочної залози, пов'язаний із застосуванням МГТ, та відсутність негативного впливу використання естрогену інтравагінально на ризик розвитку раку молочної залози, пов'язаний із застосуванням МГТ.

Існує ряд обмежень, які необхідно враховувати при інтерпретації результатів цього метааналізу. Понад 40 % жінок, включених до метааналізу, перейшли з дослідження MWS, яке мало значні методологічні обмеження. Крім того, дані плацебо-контрольованого дослідження WHI не були включені до метааналізу для порівняння, а була включена лише дуже мала кількість жінок, які отримували мікронізований прогестерон. Дані французького когортного дослідження E3N, яке продемонструвало нижчий ризик розвитку раку молочної залози у пацієток, які застосовували мікронізований прогестерон, порівняно з пацієтками, які застосовували андрогенні прогестагени, були виключені з метааналізу.

Британське товариство з менопаузи вважає, що метааналіз дає важливу додаткову інформацію щодо ризику розвитку раку молочної залози при МГТ. Однак результати відповідають настановам NICE і не повинні інтерпретуватися окремо. Їх потрібно обговорювати в контексті загальних переваг та ризиків, пов'язаних із ЗГТ, щоб допомогти жінкам зробити усвідомлений вибір.

Тривалі рандомізовані клінічні дослідження WHI, опубліковані у журналі JAMA 2002 р., повідомляли про зв'язок ЗГТ із захворюваністю та смертністю від раку молочної залози, дослідивши більше 27 000 жінок, які були включені до дослідження в період з 1993 по 1998 рік та спостерігалися до 2017 року. У звіті було продемонстровано значне зниження ризику розвитку раку молочної залози (ВР 0,78; 95 % ДІ 0,65-0,93;  $p=0,005$ ) та значне зниження смертності від раку молочної залози (ВР 0,60; 95 % ДІ 0,37-0,97;  $p=0,04$ ) при застосуванні ЗГТ, яка містила лише естрогенний компонент. Згідно з висновками настанов NICE, у жінок,

які отримували комбіновану МГТ естрогенами та прогестагенами, спостерігався підвищений ризик розвитку раку молочної залози порівняно з плацебо (ВР 1,28; 95 % ДІ 1,13-1,45;  $p < 0,001$ ), але не спостерігалось суттєвої різниці у частоті смертності від раку молочної залози порівняно з плацебо (ВР 1,35; 95 % ДІ 0,94-1,95;  $p=0,11$ ). Ці суттєві результати щодо смертності від раку молочної залози контрастують із нещодавніми спостережними результатами MWS.

Аналіз даних WHI оцінив вплив зайвої ваги або ожиріння на ризик розвитку раку молочної залози. У жінок із індексом маси тіла (ІМТ) понад 35 спостерігався значно підвищений ризик розвитку інвазивного раку молочної залози порівняно з жінками із нормальною вагою (ВР 1,58; 95 % ДІ 1,40-1,79). Крім того, ожиріння асоціювалося зі збільшенням частоти естроген-позитивного та прогестерон-позитивного раку молочної залози (ВР 1,86; 95 % ДІ 1,60-2,17), збільшенням частоти смертності від супутніх захворювань (ВР 2,12; 95 % ДІ 1,67-2,69) та раку молочної залози (ВР 2,11; 95 % ДІ 1,57-2,84) порівняно з жінками з нормальною вагою.

Метааналіз 2019 року Робочої групи з питань гормональних факторів раку молочної залози повідомив про ефекти ожиріння. В ході аналізу відзначено збільшення частоти розвитку естроген-позитивного раку молочної залози при збільшенні ІМТ у жінок у постменопаузі, які ніколи не застосовували МГТ. Цей ефект не відзначався у жінок, які кілька років застосовували МГТ. В огляді зазначено, що у жінок із ожирінням застосування МГТ, яка містить лише естрогенний компонент, не підвищило додатково ризик розвитку раку молочної залози, пов'язаного з естрогенною стимуляцією тканин молочної залози через ожиріння.

Лікування раку молочної залози препаратом Лівіал: кінцеві точки ефективності, рецидивів та переносимості (LIBERATE) – це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, яке оцінювало безпеку та ефективність тиболону у пацієнток хворих на рак молочної залози. Загалом 3098 жінок були включені до аналізу (1556 у групі тиболону та 1542 у групі плацебо). Дослідження було закінчено достроково у 2007 році, оскільки проміжний аналіз демонстрував загальний підвищений ризик рецидиву раку молочної залози у групі тиболону. Після медіани спостереження 3,1 роки у 237/1556 (15,2 %) жінок у групі тиболону спостерігався рецидив раку порівняно з 165/1542 (10,7 %) жінками у групі плацебо (ВР 1,40; 95 % ДІ 1,14-1,70).

**Коментар робочої групи:** *Лівіал - торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою тиболон*

На підставі поточних даних, у випадку раку молочної залози в анамнезі слід розглянути негормональні методи, як протипоказання до системної МГТ. Слід розглянути негормональні методи лікування симптомів менопаузи у жінок із раком молочної залози.

Жінки з тривалими симптомами, які не реагують на негормональне лікування, повинні бути направлені на консультацію з онкологічною групою та спеціалістом з менопаузи, щоб скласти індивідуальний план на основі стану жінки.

Негормональні методи лікування повинні бути лікуванням першої лінії жінок із раком молочної залози в анамнезі, особливо тих, хто отримує тамоксифен або інгібітори ароматази.

Жінки з раком молочної залози, які не реагують на негормональне лікування, можуть розглядати використання естрогенів інтравагінально. Лікування інтравагінальним естрогеном не за схваленими показаннями можна розглянути у жінок, які мають в анамнезі гормоночутливі злоякісні пухлини, але переваги та недоліки кожного випадку слід ретельно зважити та обговорити з онкологічною групою жінки та спеціалістом з менопаузи.

Жінкам, які отримують інгібітори ароматази та бажають отримувати лікування інтравагінальним естрогеном, слід розглянути перехід з ад'ювантної терапії на тамоксифен, враховуючи, що механізм дії тамоксифену здійснюється через антагонізм до естрогенних рецепторів, тоді як інгібітори ароматази діють, знижуючи загальний рівень естрогену.

Оспеміфен протипоказаний жінкам, які отримують активне лікування раку молочної залози. Однак його можна застосовувати після лікування, включаючи ад'ювантну терапію, хоча клінічні дані оцінки обмежені.

Потрібні додаткові дослідження для оцінки застосування ДГЕА інтравагінально у хворих, які перенесли рак.

**Коментар робочої групи:** Станом на 01.12.2021 лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою оспеміфен та дегідроепіандростерон (ДГЕА) в Україні не зареєстровані.

**Коментар робочої групи: МГТ, оновлення щодо ризику раку молочної залози, що обговорюється в ЄС**

Завершуючи огляд МГТ та пов'язаного з цим ризику раку молочної залози, Комітет з оцінки ризику фармаконагляду ЄС (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) рекомендує оновити поточну інформацію щодо безпеки.

PRAC - це комітет Європейського агентства з медицини (EMA), який відповідає за оцінку безпеки лікарських засобів для людини, і він створив це останнє оновлення на доказах великого окремого метааналізу, який був опублікований минулого року в *The Lancet*, і про який повідомлялося в Medscape Medical News.

Дослідження підтвердило, що усі типи МГТ, за винятком вагінально введеного естрогену, були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози. Навіть після припинення МГТ деякий надлишковий ризик може зберігатися протягом десятиліття, при чому ступінь ризику залежить від тривалості лікування.

Зокрема, використання МГТ протягом 10 років призвело до підвищення ризику раку молочної залози приблизно вдвічі, пов'язаного з 5-річним застосуванням.

Оцінивши всі наявні докази, PRAC рекомендував внести наступні зміни:

- Як для поєднаних естроген-прогестагенних, так і лише для естрогенних МГТ, оновлена інформація відобразить, що відомий вищий ризик раку молочної залози стає зрозумілим приблизно через три роки застосування. Після припинення МГТ додатковий ризик зменшується з часом, і період, необхідний для повернення до вихідного рівня, залежить від тривалості попереднього застосування МГТ. Нова інформація вказує на те, що ризик може зберігатися протягом десяти років і більше у жінок, які застосовували МГТ більше п'яти років.
- В даний час вплив на ризик розвитку раку молочної залози невідомий для кон'югованих естрогенів / базедоксифену. Але оскільки ці продукти містять кон'юговані естрогени, інформація буде оновлена, щоб відобразити нову інформацію, пов'язану з терапією естрогенами.
- Оновлена інформація про продукт, що містить тиболон, відобразить той факт, що немає даних про збереження ризику після закінчення лікування. Однак подібну закономірність не можна виключати.
- Щодо вагінальних естрогенів із низькими дозами, поточні дані не свідчать про підвищений ризик раку молочної залози у жінок без раку молочної залози в анамнезі. Залишається невідомим, чи можна безпечно застосовувати цей режим МГТ у жінок, які раніше хворіли на рак молочної залози.

PRAC підкреслив, що жінки повинні застосовувати МГТ лише для лікування симптомів менопаузи з найнижчою дозою та протягом найкоротшого часу, і ця інформація вже включена до інформації про МГТ. Крім того, жінки також повинні регулярно проходити огляди, включаючи обстеження молочних залоз, які відповідають чинним галузевим стандартам, і звертатися за медичною допомогою, якщо вони помічають будь-які зміни у молочних залозах.

(Джерело: HRT Update Regarding Breast Cancer Risk Advised in EU - Medscape - May 18, 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/930707>)



## 15. Безпека ендометрія і маткові кровотечі

### IMS, 2016

Практично усі медичні працівники інформовані про те, що кровотеча у постменопаузі є ознакою «раку ендометрія», поки не буде доведено протилежне, хоча тільки 1-14% таких жінок дійсно страждають на рак ендометрія.<sup>1</sup> <1+> Оцінка ендометрія у будь-якої пацієнтки з кровотечею в постменопаузі, незалежно від того, чи приймає вона ліки чи ні, МГТ або SERM, вимагає оцінки. За останні кілька років оцінка стану ендометрія зазнала змін з визнанням того, що патологія ендометрія не завжди носить глобальний характер, тому «сліпа» біопсія ендометрія при отриманні негативного результату не є настільки ж значущою і надійною, як при отриманні позитивного результату.<sup>2</sup> Сліпий відбір зразків до цього часу є адекватним першим кроком при обстеженні. Однак, при отриманні негативного результату щодо раку або атипової гіперплазії, необхідні такі методи, як соногістерографія з інфузією фізіологічного розчину або гістероскопія, переважно офісна для розмежування загальних та вогнищевих процесів.<sup>2</sup> Було показано, що сліпий відбір зразків ендометрія дуже ефективний, якщо рак займає більше 50% площі поверхні ендометрія.<sup>3</sup> <2++>

Що стосується МГТ, добре відомий зв'язок монотерапії естрогенами з гіперплазією/неоплазією ендометрія.<sup>4</sup> <1+> Ризик, пов'язаний з монотерапією естрогенами, залежить від дози і тривалості лікування.<sup>5</sup> <2++> Було показано, що додавання прогестагену до безперервної комбінованої або циклічної схеми терапії знижує ризик розвитку неоплазії ендометрія, пов'язаної з терапією естрогенами.<sup>6</sup> <1++> Інгібування прогресування естроген-індукованої проліферації до гіперплазії буде залежати від дози і тривалості використаного прогестагену. При монотерапії естрогенами протягом 1 року частота гіперплазії становила 20%.<sup>7</sup> <1+> Циклічний прийом прогестагену протягом більше 10 днів на місяць знижує цей показник у порівнянні з плацебо<sup>6</sup>, тоді як безперервна комбінована МГТ рідко асоціюється з гіперплазією ендометрія. <1++> У WHI, в якому використовувалася безперервна комбінована МГТ, спостерігалася статистично несуттєве 19 %-ве зниження гіперплазії ендометрія у порівнянні з плацебо.<sup>8</sup> <1+>

Адекватний захист ендометрію було продемонстровано у жінок, які приймали МГТ з послідовним і безперервним прийомом мікронізованого прогестерону РЕРІ.<sup>7</sup> <1+> Однак, у проспективному груповому Європейському дослідженні більше випадків раку ендометрія виникало у жінок, які послідовно приймали МГТ з використанням естрадіолу/мікронізованого прогестерону: ВР 2,42 (95% ДІ 1,53-3,83).<sup>9</sup> <2++> Можливе пояснення полягає в тому, що у тих хто приймав естрадіол/мікронізований прогестерон спостерігалася зниження комплаєнсу, оскільки в їх МГТ було два окремих компоненти.

Повідомлялося, що внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), більш ефективна, ніж послідовне застосування МПА, але аналогічна, у порівнянні з іншими, схема прийому системного прогестагену для захисту ендометрія у жінок в перименопаузі і постменопаузі, які приймають терапію естрогеном.<sup>10</sup> <1+>

Зовсім недавно було введено схему, що поєднує SERM, базедоксифен з СЕЕ в якості безпрогестагенової альтернативи МГТ у жінок зі збереженою маткою.<sup>11</sup> <1+> Спроби поєднання інших SERM з естрогенами призвели до розвитку неприйнятно високого рівня захворюваності на гіперплазію ендометрія.<sup>12</sup> <1+>

Оскільки додавання прогестагену, особливо послідовно, може призвести до небажаних побічних ефектів, робилися спроби прописати «тривалі цикли» застосування прогестагену, що дало змішані результати, але при цьому використовувались різні схеми. В одному дослідженні, в якому порівнювали довгий цикл (12 тижнів) з традиційною схемою (4 тижні) прийому препаратів, спостерігалася збільшення розвитку неоплазії.<sup>13</sup> <2+> Інша спроба простого порівняння результатів лікування пацієнтів з «прийнятними показниками

гіперплазії», певними регулюючими органами, показала, що використання тривалого циклу (12 тижнів) є доречним.<sup>14</sup> <2—>

Тиболон також широко використовується, як форма МГТ. Однак, він не доступний у всьому світі. Велике епідеміологічне дослідження показало статистично значуще, майже трикратне збільшення захворюваності на рак ендометрія у порівнянні з тими, хто ніколи не приймав МГТ, впродовж середнього подальшого відстеження протягом 9 років.<sup>15</sup> <2+> Однак інші дослідження показали, що тиболон не викликає гіперплазії ендометрія або карциному у жінок в постменопаузі і був пов'язаний з найкращим профілем вагінальної кровотечі, ніж СЕЕ + МРА при використанні у безперервній комбінованій схемі.<sup>16</sup> <1+ >

Хоча SERM і не є суто строю формою МГТ, його використання зростає. Таким чином, SERM заслуговує на згадування у цьому документі. Тамоксифен, перший справжній SERM, має невеликий, але певний зв'язок з розвитком неоплазії ендометрія.<sup>17</sup> <1+ > У результаті практично кожен другий SERM пройшов клінічні програми з оцінки безпеки для матки. Ралоксифен і базедоксифен, що застосовуються у малих і середніх дозах, чинять на постменопаузальний ендометрій такий же вплив, як і плацебо.<sup>18,19</sup> <1+ > У більш високих дозах (30-40 мг на добу) базедоксифен зменшує товщину ендометрію. Оспеміфен, схвалений для перорального лікування вульвовагінальної атрофії/урогенітального синдрому менопаузи, продемонстрував безпеку для ендометрію.<sup>20,21</sup> <1+> Ласофоксифен, схвалений у Європейському Союзі, але не в США, і який ніколи не розроблявся в комерційних цілях, довів безпеку для ендометрія в ході 5-річного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження остеопорозу.<sup>22</sup> <1+ >

**Коментар робочої групи:** Станом на 01.12.2021 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ласофоксифен в Україні не зареєстрований.

#### **Ключові повідомлення**

- Постменопаузальна кровотеча має вважатись ознакою «раку ендометрія, поки не буде доведено протилежне», хоча тільки 1-14 % таких жінок дійсно матимуть рак. [A]
- Сліпий відбір зразків ендометрія підходить для початкової оцінки, але він надійний тільки тоді, коли рак ендометрія перевищує більше 50 % площі поверхні ендометрія. [B]
- Адекватні дози мікронізованого прогестерону становлять 200 мг в день протягом 10-14 днів при послідовній терапії і 100 мг в день при безперервній комбінованій терапії, коли доза естрадіолу становить 2 мг/50 мкг або менше. [B]
- Більш високі дози прогестерону можуть знадобитися для захисту ендометрія при прийомі більш високих доз естрадіолу або у жінок з високим індексом маси тіла.
- Монотерапія естрогенами пов'язана зі збільшенням ризику розвитку гіперплазії та раку ендометрія, що залежить від тривалості терапії і дози. [A]
- Захист ендометрія потребує прийому адекватної дози і тривалості прийому прогестагену. [A]

#### **BMS, 2020**

**Проривні кровотечі при МГТ.** Проривні кровотечі, які виникають після 4-6 місяців від початку МГТ, вимагають проведення обстеження, а саме ультразвукового дослідження та/або біопсії ендометрія.

Для більшості жінок із позаплановою кровотечею, що отримують МГТ, коригування схеми застосування прогестагенів часто сприяє контролю кровотечі, особливо у жінок із позаплановими кровотечами протягом перших місяців від початку МГТ.

Схему застосування прогестагенів можна коригувати таким чином:

При безперервних комбінованих схемах МГТ дозу прогестагенів можна збільшувати (наприклад, збільшувати щоденну дозу мікронізованого прогестерону з 100 мг/добу до 200 мг/добу), особливо у комбінації зі схемами високих доз естрогенів. До комбінованих схем ЗГТ, що містять прогестагени у комбінованому препараті або внутрішньоматкову систему

левоноргестрелу, можна додати мікронізований прогестерон/медроксипрогестерону ацетат або норетистерон. При продовженні позапланових кровотеч, схему МГТ можна буде змінити на циклічну схему застосування прогестагенів.

При циклічних схемах МГТ дозу прогестагену можна збільшити (наприклад, мікронізований прогестерон 300 мг протягом 12 днів/місяць замість 200 мг) або збільшити тривалість застосування прогестагену (прогестаген протягом 14 днів/місяць або протягом 21 дня при 28-денній схемі МГТ).

Жінкам, у яких продовжуються проривні кровотечі більше 6 місяців, незважаючи на коригування схеми застосування прогестагенів, або за наявності занепокоєння щодо клінічного стану або об'єму/характеру кровотечі, слід пройти ультразвукове дослідження органів малого тазу з оцінкою стану та біопсією ендометрія, де це доречно, або гістероскопію з оцінкою стану ендометрія, за клінічними показаннями, та біопсією ендометрія.

Якщо проривна кровотеча настає після переходу на безперервну комбіновану МГТ і не рецидивує через 3-6 місяців, жінка може повернутися до послідовної схеми принаймні ще на рік.

Ризик розвитку раку ендометрія у жінок із позаплановою кровотечею, що отримують МГТ, значно нижчий, ніж при постменопаузальних кровотечах у жінок, які не отримують МГТ, особливо у жінок, у яких не спостерігалось кровотечі до початку МГТ та які застосовують прогестагени.

## 16. Рак яєчників

### IMS, 2016

У рекомендаціях IMS від 2013 року зазначено, що «тривала терапія тільки естрогенами може бути пов'язана з невеликим відносним ризиком розвитку раку яєчників - 0,7 на 1000 жінок за 5 років використання, у той час як спостерігається або менший ризик, або його відсутність з комбінованою терапією E + P»<sup>1</sup>.

Згодом було опубліковано метааналіз 52 досліджень, в основному присвячених 17 дослідженням подальшого спостереження, в яких стверджується, що МГТ (як естрогенна, так і E + П) збільшує ризик розвитку раку яєчників у 1,2-1,4 рази, як в цілому, так і при використанні у даний час, або під час останнього використання менше 5 років тому, і навіть якщо таке використання тривало менше 5 років<sup>2</sup>. <2++> Підвищений ризик був обумовлений серозними і ендометріюїдними пухлинами. Відносний ризик для 5 років використання у жінок віком 50 років був представлений, як один додатковий випадок на 1000 жінок, і один додатковий випадок смерті на 1700 жінок.

Крім того, стверджувалося, що підвищений ризик «цілком може бути в значній мірі або повністю причинно-наслідковим», і що це твердження викликало суспільний резонанс. Однак обґрунтованість доказів була оскаржена з наступних причин:

- Ймовірність того, що симптоми ще не діагностованого раку яєчників (наприклад, диспареунія, симптоми сечовипускання) були віднесені до проявів менопаузи і призвели до використання МГТ;
- Тобто: рак яєчників «викликав» поточне або попереднє застосування МГТ, а не навпаки;
- Ймовірність того, що пацієнтки з раком, які отримували МГТ, рідше вибували з подальшого спостереження, ніж пацієнтки без раку;
- Включення до метааналізу невідомої кількості жінок, які зазнали хірургічної оваріоектомії, які не входили до групи ризику;
- Відсутність інформації про гістеректомію в анамнезі у 66 % жінок;
- Ненадійність класифікації гістологічних підтипів раку яєчників;
- Низькі абсолютні величини взаємозв'язку, для яких було неможливо провести відмінність між систематичною помилкою і причинно-наслідковим зв'язком;

- Неможливість оцінити вплив дози;
- Відсутність впливу тривалості лікування;
- Неузгодженість результатів 52 досліджень;
- Відсутність експериментальних доказів того, що прийом МГТ спричиняє канцерогенез яєчників.

Опубліковані розрахунки оцінки ризиків були оскаржені. У коментарі з приводу раку яєчників і МГТ Gompel та Burger підраховали, що для жінок віком 50-54 років абсолютний ризик становить близько 1 на 10 000 жінок у рік при використанні базового показника 1,2 на 1000 на 5 років і абсолютне перевищення 0,55 на 1000 за 5 років<sup>3</sup>. Щоб зробити остаточні висновки про ризик розвитку раку яєчників, необхідні додаткові якісні дані.

#### **Ключова інформація**

- На підставі наявних на сьогоднішній день даних, зв'язок між застосуванням МГТ та розвитком раку яєчників залишається неясним.

### 17. Рак легень

Захворюваність на рак легень займає друге місце у списку онкологічних захворювань у жінок, але у більш розвинених країнах він перевершив розвиток раку молочної залози. як провідну причину смерті від раку серед жінок<sup>1,2</sup>. Похилий вік і куріння - головні фактори ризику. <2++> Велике проспективне наглядове дослідження, проведене у Китаї, показало, що захворюваність на рак легень може бути вище у жінок, які пережили менопаузу на початковому етапі, у порівнянні з жінками того ж віку, у яких все ще тривала менструація<sup>3</sup>. <2+> У дослідженні випадок-контроль, проведеному в Італії, виявлено, що настання менопаузи у жінок віком вище 51 року був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку раку легень (відношення шансів (ВШ) 0,49; 95% ДІ 0,31-0,79 ) і що використання МГТ мало також успішний результат (ВШ 0,63; 95% ДІ 0,42-0,95 по відношенню до тих жінок, які ніколи не приймали МГТ)\* <2->. У жінок з більш тривалим періодом прийому МГТ ризик істотно не змінився. Метааналіз 18 різних типів досліджень (РКВ, випадок-контроль, груповий, реєстр хворих на рак) показав загальну користь від будь-якого застосування МГТ (ВР 0,80; 95% ДІ 0,72-0,89)<sup>5</sup>. <2++> Однак, зниження ризику спостерігалось у жінок, які приймали тільки естроген, в той час як не було значного ефекту, пов'язаного з комбінованим прийомом Е + П. Автори зазначили, що значимість була виявлена в аналізах тільки при об'єднанні жінок, які палять, та жінок, які не палять, при різних гормональних схемах або гістологічних підтипах, відповідно. У великомасштабному оглядовому проспективному дослідженні, проведеному в Каліфорнії, був зроблений висновок про відсутність зв'язку між прийомом МГТ і ризиком розвитку раку легень після поправок на куріння, гістологію пухлини, тип менопаузи і гормональний препарат<sup>6</sup>. <2+> Клінічні випробування WHI фактично призвели до таких же висновків<sup>7,8</sup>: ВШ 1,17; 95% ДІ 0,81-1,69 в групі жінок, що отримували тільки естроген; ВШ 1,23; 95% ДІ 0,92-1,63 у групі жінок, що одержували Е + Р, але більше жінок померло від раку легень у групі, що приймали комбінований МГТ, ніж у групі плацебо (ВШ 1,71; 95 % ДІ 1,16-2,52). <1+> У подальшому аналізі дослідження WHI, огляд результатів двох клінічних досліджень WHI з розширеним моніторингом після втручання<sup>9</sup>, або спільний аналіз даних спостережень WHI та даних клінічних досліджень<sup>10</sup>, не було надано аналогічних результатів загального ефекту. У двох підгрупах в більш пізньому дослідженні показано значущий взаємозв'язок: для усіх раків легень у жінок, які раніше використовували Е + Р <5 років, мали знижений ризик (ВШ 0,84; 95% ДІ 0,72-0,98), і аналогічне зниження ризику розвитку недрібноклітинного раку легень реєструвалося протягом від 5 до 10 років при будь-якому попередньому прийомі гормонів (ВШ 0,84; 95% ДІ 0,71-0,99). Більш пізній вік початку менопаузи також був пов'язаний зі зниженням ризику. <1+> Таким чином, дані про МГТ і рак легень суперечливі і не вказують на чіткий зв'язок МГТ з патогенезом або розвитком злоякісних новоутворень легень.

**Ключові повідомлення**

- У жодному з двох клінічних досліджень Ініціативи з охорони здоров'я жінок (WHI) (монотерапія естрогеном або комбінація естроген + прогестерон) не було продемонстровано значного збільшення захворюваності на рак легень серед учасниць, які приймали гормональні препарати, у порівнянні з учасницями, які приймали плацебо. [A]
- У клінічному дослідженні WHI комбінації естроген + прогестаген ризик смерті від раку легень був вищий. Однак, впливу на смертність у жінок віком 50-59 років не виявлено. [A]
- Об'єднані данні клінічних та обсерваційних досліджень WHI дозволили встановити підгрупи учасниць, у яких менопаузальна гормональна терапія (МГТ) мала захисний ефект: у пацієнок з усіма видами раку легень, які до цього приймали комбінацію естроген + прогестаген протягом менше 5 років; у пацієнок із недрібноклітинним раком легень, які до цього приймали курс будь-якої МГТ протягом 5–10 років. [B]
- Куріння також є важливим чинником ризику в цьому зв'язку: згідно з об'єднаним аналізом клінічного і обсерваційного досліджень WHI, у курців, які 10 або більше років приймали комбінацію естроген + прогестаген, був підвищений ризик раку легень. [B]

**18. Колоректальний рак**

Колоректальний рак – один із найпоширеніших видів раку у жінок. Захворюваність ним варіює в різних регіонах світу, та із поправкою на вік, становить від 3 до 33 випадків на 100 000 жінок<sup>1</sup>. <2 +> Зі збільшенням віку захворюваність значно зростає; середній вік встановлення діагнозу становить близько 70 років у розвинених країнах. На розвиток колоректального раку можуть впливати багато чинників ризику (сімейний анамнез, куріння, ожиріння, дієта, спосіб життя тощо), але у науковій літературі також є інформація про те, що на розвиток цього виду раку може мати вплив застосування МГТ. У Дослідженні здоров'я медсестер (Nurses' Health Study), масштабному проспективному, обсерваційному дослідженні, проведеному в США, було показано, що відносний ризик (ВР) колоректального раку в осіб, які приймають МГТ, становить 0,65 (95% ДІ 0,50-0,83)<sup>2</sup>. <2 ++> У метааналізі 18 епідеміологічних досліджень МГТ та колоректального раку та ж група науковців повідомила, що у популяції жінок у постменопаузі, які коли-небудь приймали МГТ, ризик раку слизової оболонки товстої кишки нижчий на 20% (ВР 0,80, 95% ДІ 0,74-0,86), ризик раку прямої кишки нижчий на 19% (ВР 0,81, 95% ДІ 0,72-0,92) у порівнянні з жінками, які ніколи не вживали гормони<sup>3</sup>. <2 ++> Дані, отримані в обох клінічних дослідженнях WHI (рандомізовані, плацебо-контрольовані), не відповідали попереднім обсерваційним дослідженням. З одного боку, у дослідженні застосування комбінації естроген + прогестаген у жінок зі збереженою маткою дійсно була продемонстрована користь такого лікування, із ВР = 0,63 (95% ДІ 0,43-0,92) для пацієнок, які приймали таку комбінацію<sup>4</sup>, але, з іншого боку, не було значного ефекту від монотерапії естрогеном відносно частоти розвитку колоректального раку у жінок після гістеректомії (ВР 1,08; 95% ДІ 0,75-1,55)<sup>5</sup>. <1+> У дослідженні комбінації естроген + прогестаген менший ризик колоректального раку відзначався переважно для місцевих випадків захворювання, а у тих випадках, де можна говорити про розповсюжене захворювання, в учасниць, які приймали МГТ, було більше метастазів та тяжка форма раку. Дані подальших проєктів WHI були опубліковані пізніше з об'єднанням результатів клінічних та обсерваційних досліджень<sup>6</sup> або з об'єднанням результатів клінічних досліджень з даними кількох років подальшого обстеження після припинення терапії, та дозволили зробити висновок,<sup>7</sup> що застосування комбінації естроген + прогестаген чинить незначний ефект або не має важливого клінічного ефекту на частоту колоректального раку. Слід зауважити, що в усіх проведених у США дослідженнях фактично використовувався один конкретний гормональний препарат, а саме кон'югований кінський естроген (СЕЕ) та медроксипрогестерону ацетат (МПА). У масштабному обсерваційному дослідженні, проведеному у Франції, де більшість жінок приймали естрадіол і прогестагени,

відмінні від МПА, застосування МГТ (всі види та способи застосування) протягом будь-якого періоду життя не було пов'язано з ризиком розвитку аденоми або раку, а застосування протягом будь-якого періоду життя монотерапії естрогеном було пов'язане з підвищеним ризиком аденоми (ВР 1,22, 95% ДІ 1,05-1,41), але зі зменшенням ризику усіх видів раку (ВР 0,72; 95% ДІ 0,56-0,94).<sup>8</sup> <2++> Тиболон – це ще один неестрогенний препарат МГТ, який часто призначають у Європі. У рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні жінок із остеопорозом були отримані обнадійливі результати щодо ризику раку слизової оболонки товстої кишки з відносним ризиком 0,31 (95% ДІ 0,10-0,96).<sup>9</sup> <1+> Як висновок, слід зазначити, загалом у науковій літературі згадується, що МГТ забезпечує позитивний ефект на ризик раку слизової оболонки товстої кишки, але ці дані суперечливі щодо монотерапії естрогенами. МГТ не слід використовувати як єдиний підхід для профілактики колоректального раку.

### **Ключові повідомлення**

- У більшості обсерваційних досліджень було показано зниження ризику колоректального раку серед пацієток, які приймають пероральну МГТ. [B]
- У трьох метааналізах повідомили про зниження ризику колоректального раку при застосуванні МГТ зі збереженням сприятливого ефекту протягом 4 років після припинення терапії. [A]
- Результати рандомізованого дослідження WHI не показали впливу монотерапії естрогеном на ризик колоректального раку. [A]
- У рандомізованому, контрольованому дослідженні WHI при застосуванні комбінації естроген + прогестаген ризик колоректального раку був нижчий (ВР 0,56; 95% ДІ 0,38-0,81). Цей ефект відзначався переважно для випадків локального захворювання, а у тих випадках, де можна говорити про розповсюджене захворювання, в учасниць, які приймали, МГТ було більше метастазів та тяжча форма раку. [A]
- Наразі кількість даних щодо впливу непероральної МГТ на ризик колоректального раку обмежена.
- У дослідженні «Ефект впливу довготривалої терапії тиболоном на частоту переломів» (Long-term Intervention on Fractures, LIFT) було продемонстровано, що тиболон пов'язаний зі зниженням ризику раку слизової оболонки товстої кишки у жінок віком 60–79 років. [A]
- МГТ не слід використовувати, як єдиний захід для профілактики колоректального раку. [D]

## 19. Рак шийки матки

Рак шийки матки є четвертим за поширеністю видом раку серед жінок в усьому світі і сьомим за поширеністю видом раком в цілому: у 2012 році було діагностовано більш ніж 527 000 нових випадків (8% від випадків раку серед жінок і 4% від загальної кількості випадків раку). Рівень захворюваності на рак шийки матки найвищий у Східній Африці та найнижчий у Західній Азії, Австралії, Новій Зеландії та Північній Америці.<sup>1</sup> <2++> Піковий вік для розвитку раку шийки матки становить 30–35 років у країнах Заходу, і після цього він постійно знижується до другого піку захворюваності в літньому віці. Завдяки впровадженню національних програм скринінгу в багатьох розвинених країнах із середини 1970-х років відзначається значне зниження показників захворюваності та, зокрема, захворюваності серед жінок старше 45 років.<sup>1</sup>

Шийка матки – це частина жіночого репродуктивного шляху, яка має високу чутливість до естрогенів. <1++> Однак роль естрогенів у розвитку раку шийки матки, який тісно пов'язаний з ВПЛ-інфекцією, до цього часу погано вивчена.

Вивчення кореляції між МГТ і ризиком раку шийки матки ускладнене в набагато більшому ступені, ніж оцінка впливу гормональних контрацептивів на цей вид раку, через дві основні

причини: по-перше, МГТ переважно застосовується в багатих країнах, де ризик раку шийки матки був значно зменшений за рахунок цитологічного скринінгу, і, по-друге, існує додаткова тенденція щодо того, що люди, які приймають МГТ, проходять медичні обстеження частіше, ніж ті, які не приймають гормональні препарати. У довгострокових когортних дослідженнях було продемонстровано відсутність підвищення ризику розвитку раку шийки матки при застосуванні МГТ.<sup>2</sup> <2++> Таким чином, єдині відносно об'єктивні дані щодо МГТ, раку шийки матки та передракових уражень були отримані у двох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях WHI (Women's health initiative) і HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study). <1+> У дослідженнях WHI (комбінована група) з цитологічними даними, оціненими протягом 6-річного періоду спостереження, річна частота виникнення будь-яких цитологічних відхилень у групі МГТ була значно вищою, ніж в групі плацебо (ВР 1,4; 95% ДІ 1,2-1,6), але не було виявлено відмінностей у частоті виникнення плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень тяжкого ступеню, які були б співставними з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією 2/3 та раком шийки матки<sup>3</sup>. У дослідженні HERS була зареєстрована незначно вища частота цитологічних відхилень (ВР 1,4; 95% ДІ 0,9-2,0) серед жінок у групі МГТ, але, як і в дослідженнях WHI, ризик раку шийки матки не збільшився.<sup>4</sup>

Зв'язок між застосуванням МГТ та аденокарциномою шийки матки до кінця не встановлений. У нещодавно проведеному у Фінляндії ретроспективному, реєстровому дослідженні, у якому вивчалися жінки в постменопаузі (n = 243 857), які протягом 5 років застосовують МГТ, виявили підвищений ризик аденокарцином (стандартизований коефіцієнт захворюваності (СКЗ) 1,83; 95% ДІ 1,24-2,59), у той час як ризик плоскоклітинної карциноми зменшився (СКЗ 0,34; 95% ДІ 0,16-0,65).<sup>5</sup> <2+> У цій сфері необхідно проводити подальші дослідження.

#### **Ключові повідомлення**

- У рандомізованих, контрольованих дослідженнях WHI та в дослідженні HERS не відзначалося збільшення ризику раку шийки матки при застосуванні МГТ. [А]
- У тривалих, когортних дослідженнях не було показано підвищеного ризику раку шийки матки при застосуванні МГТ. [В]

## 20. Рак печінки, шлунку, стравоходу та жовчного міхура

### **Гепатоцелюлярний рак**

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є рідкісним злоякісним захворюванням, і зв'язок його розвитку з застосуванням МГТ вивчався лише в кількох дослідженнях. Аналіз даних структури дослідження випадок-контроль проведеного в Італії, було виявлено ВР 0,2 (95% ДІ 0,1-0,8) для жінок, які приймали МГТ (n = 3), у порівнянні з жінками, які ніколи не приймали МГТ (контроль в лікарні, n = 102)<sup>1</sup>. <2+> Однак, у нещодавньому дослідженні з об'єднаними даними 11 когорт у США, у якому вивчали дані 800 000 жінок, впливу МГТ в цілому або при аналізі за такими параметрами, як вік настання природної менопаузи, попереднє чи поточне застосування МГТ, вид гормонального препарату та тривалість лікування, виявлено не було. <2+> Однак, дослідники виявили, що двобічна оофоректомія була пов'язана зі значно підвищеним ризиком ГЦК (ВР 2,67; 95% ДІ 1,22-5,85). Вони припустили, що попередньо виявлений позитивний зв'язок не відзначався би, якби при статистичних розрахунках було зроблене відповідне коригування на оваріоектомію.

#### **Ключові повідомлення**

- Немає однозначного зв'язку між застосуванням МГТ та розвитком ГЦК. [С]
- Двобічна оваріоектомія може бути пов'язана з підвищеним ризиком ГЦК. [С]

### ***Рак шлунку, стравоходу і жовчного міхура***

У обсерваційному, проспективному дослідженні, проведеному в Шанхаї, Китай, тільки 2,1% людино-років були пов'язані з жінками в постменопаузі, що зазнали впливу МГТ, а захворюваність на рак шлунку в цій підгрупі була аналогічною тій, що відзначалась у жінок, які ніколи не приймали МГТ.<sup>3</sup> <2+ > Цікаво, що у дослідженні також було показано, що збільшення часу після настання менопаузи та скорочення періоду фертильності були пов'язані з підвищеним ризиком раку шлунку. Це узгоджується з попередніми дослідженнями, у яких був продемонстрований захисний ефект МГТ у групах населення з вищими показниками застосування гормональних препаратів. У дослідженні випадок-контроль, проведеному у Великій Британії, було показано, що поточне застосування МГТ було пов'язане зі зменшенням ризику раку шлунку (ВР 0,56; 95% ДІ 0,33-0,96), так само як застосування МГТ у минулому (ВР 0,25; 95% СІ 0,09-0,70).<sup>4</sup> <2—> Фактично, у метааналізі семи обсерваційних досліджень (когортних та випадок-контроль) було одержано аналогічний зв'язок: при порівнянні жінок, які приймали МГТ із жінками, які ніколи не приймали МГТ, було продемонстроване значне зниження ризику раку шлунку (ВР 0,77; 95% ДІ 0,64-0,92). <2++>

Хоча статеві відмінності у схильності до раку стравоходу припускають роль естрогену в розвитку цього виду раку, було проведено небагато досліджень, у яких вивчали можливий зв'язок раку стравоходу із МГТ. У «Базу даних Ліндблада та колег» було включено 299 пацієнток із раком стравоходу, у яких не було виявлено зв'язку між ризиком пухлини і МГТ (ВР 1,17; 95% ДІ 0,41-3,32).<sup>4</sup> <2—> Проте, у метааналізі восьми когортних досліджень різних видів раку був показаний позитивний ефект із 28% зменшенням сукупного ризику у пацієнток, які отримують МГТ (ВР 0,72; 95% ДІ 0,60-0,86).<sup>6</sup> <2 ++> Хоча добре відомо, що частота захворювань жовчного міхура може бути навіть на 50% вищою серед жінок, які отримують пероральну МГТ, немає наукових даних щодо зв'язку МГТ із раком жовчного міхура. У єдиному дослідженні на цю тему, проведеному в Італії, був виявлений підвищений ризик раку жовчного міхура серед жінок, які приймали МГТ (ВР 3,2; 95% ДІ 1,1-9,3), і це співвідношення мало тенденцію до зростання зі збільшенням тривалості терапії.<sup>7</sup> <2—>

### ***Ключові повідомлення***

- Були проведені кілька належних досліджень, у яких вивчався зв'язок між раком верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, менопаузою та застосуванням МГТ.
- Застосування МГТ може бути пов'язане зі зниженням ризику раку шлунку. [С]

## **RANZCOG, 2020**

### ***6. Лікування симптомів менопаузи після раку***

Лікування симптомів менопаузи після раку має включати інформацію про індуковану менопаузу та можливі симптоми, а також доступні методи лікування. Лікування таких жінок вимагає цілісного та мультидисциплінарного підходу з індивідуальним доглядом<sup>50</sup>.

Системна МГТ забезпечує контроль симптомів і може застосовуватися після більшості видів раку, але її слід уникати після раку молочної залози та деяких інших естроген-залежних видів раку (див. Таблиці 1, 2).

Вагінальний естроген ефективний при вагінальній сухості. Безпека після раку молочної залози є невизначеною<sup>51</sup>, але нещодавній огляд місцевого застосування естрогену протягом 1-2 років у хворих на рак молочної залози не виявив жодних супутніх змін щільності молочної залози або оцінки ризику раку молочної залози. Змазки також можуть допомогти від болю при сексуальній активності.



Жінкам, які перенесли рак, може знадобитися додаткова підтримка, інформація та консультація щодо симптомів менопаузи. Консультація повинна включати обговорення невизначених ризиків та переваг МГТ після раку залежно від типу раку.

Коли розглядається будь-яка терапія, інші лікарі пацієнтки повинні брати участь у прийнятті рішень разом із жінкою для надання індивідуальної мультидисциплінарної допомоги.

Щорічний огляд, включаючи мамографію, рекомендується проводити жінкам, які знаходяться на МГТ.

**Таблиця 1: Гінекологічні онкологічні захворювання та рекомендації щодо МГТ**

Вид раку	Застосування МГТ	Коментарі
Цервікальна плоскоклітинна карцинома або аденокарцинома	Можливе <sup>52</sup>	Не вважається гормонально чутливим. Відсутність кореляції між станом ER або PR та виживанням. <sup>53,54</sup>
Рак ендометрія - I і II стадія	Може бути розглянуто <sup>55</sup>	Обмежені дані не свідчать про додаткову шкоду
Рак ендометрія - III та IV стадії	Не рекомендується <sup>52,55</sup>	Немає даних для використання.
Саркома матки	Не рекомендується <sup>52,55</sup>	Деякі з них мають ER та PR позитивні результати та реагують на анти-Е терапію. Немає даних, щоб продемонструвати безпеку застосування МГТ у жінок із негативними пухлинами, що мають негативний вплив на ER / PR
Рак яєчника високодиференційований серозний, прозороклітинний, муцинозний	Можливе <sup>52</sup>	Обмежені дані свідчать про відсутність шкоди при терапії естрогеном
Рак яєчника серозний, ендометріюїдний низького ступеня диференціації	Не рекомендується <sup>52,55</sup>	
Вульварний і вагінальний рак	Можливе <sup>55</sup>	Не вважається гормонально чутливим

**Таблиця 2. Негінекологічні онкологічні захворювання та рекомендації щодо МГТ**

Вид раку	Застосування МГТ	Коментарі
Рак молочної залози	Уникайте МГТ <sup>10,56</sup> Уникайте тиболону <sup>57</sup>	Немає єдиної думки щодо використання вагінальних естрогенів. Проконсультуйтеся з хірургом онкомамологом, щоб оптимізувати варіанти лікування для окремих пацієнтів.
Колоректальний рак	Можливе <sup>58,59</sup>	
Рак легень ER позитивний	Немає консенсусу <sup>39</sup>	
Гематологічні раки	Можливе <sup>54</sup>	
Злоякісна меланома	Немає консенсусу <sup>39</sup>	

## 21. Загальна якість життя та якість сексуального життя в період менопаузи

### IMS, 2016

Здорове старіння має велике значення для загальної якості життя та якості сексуального життя, а сексуальність, залишається важливою для багатьох жінок літнього віку в період менопаузи та після неї<sup>1</sup>. Симптоми менопаузи багато в чому залежать від якості життя при застосуванні перевірених і належних методів діагностики при конкретних станах<sup>2</sup>. <1+> Як вік, так і зниження рівня статевих гормонів згубно впливають на статеве життя, зі значним збільшенням сухості піхви/диспареунії та значним зниженням сексуального бажання та чутливості<sup>3-6</sup>. <2 ++> Хірургічна менопауза частіше пов'язана зі статевою дисфункцією, особливо з гіпоактивним розладом статевого потягу, через глибшу ендокринну депривацію<sup>7</sup>. <2 ++> Психологічні та соціально-реляційні чинники дуже важливі, та впливають на клінічну значимість сексуальних симптомів і рівень стресу в жінок у постменопаузі. <2 ++> Особливу увагу варто приділяти жінкам із природною менопаузою в молодшому віці, оскільки тягар передчасної менопаузи включає в себе кілька біопсихосоціальних аспектів, що впливають на якість життя та сексуальне здоров'я. включно з горем через безпліддя у деяких випадках<sup>8</sup>. <2+> Ятрогенна менопауза у жінок, які перенесли рак грудей, і у жінок з іншими злоякісними новоутвореннями чинить серйозний негативний вплив на загальну якість життя та якість сексуального життя, і ця проблема потребує подальшого вивчення в світлі збільшення виживання після раку<sup>9</sup>. <2+>

Обов'язково слід проводити відповідне опитування для дослідження якості статевого життя, оскільки жінки можуть не мати бажання самі починати розмову про сексуальне бажання, поведінку та активність, але зазвичай, їм подобається, коли їх розпитують лікарі. Для діагностики жіночої сексуальної дисфункції (ЖСД) у жінок можна належним чином використовувати перевірени інструменти та валідовані методи діагностики (анкети для самостійного заповнення / щоденники та журнали подій / напівструктуровані опитування), а також і для отримання інформації про сексуальну поведінку та стосунки із урахуванням біопсихосоціальної моделі<sup>10</sup>. <2++>

Визначення рівнів циркулюючих статевих стероїдів, зазвичай, не допомагає, і діагноз андрогенодефіциту в здорових жінок не повинен у першу чергу ґрунтуватися на визначенні

рівнів андрогенів, оскільки вони наразі не корелюють зі специфічними ознаками та симптомами<sup>11</sup>. <1+ >

Слід завжди враховувати визначальну роль вульвовагінальної атрофії (ВВА), (сечостатевий синдром менопаузи відповідно до термінології Північноамериканського товариства з менопаузи (NAMS)/Міжнародного товариства вивчення сексуального здоров'я жінок (ISSWSH)), оскільки два найпоширеніших симптоми, сухість піхви та диспареунія, можуть викликати значні зміни в інших сферах сексуального життя (бажання, збудження, задоволення оргазмом), а також дисфункцію тазового дна<sup>12-14</sup>. <2++>

Багатогранний характер жіночої сексуальності обмежив можливість встановити явний ефект МГТ на сексуальну дисфункцію в жінок. Однак МГТ, як монотерапія естрогенами, так і в поєднанні з прогестагенами пов'язана з невеликим або помірним покращенням сексуальної функції, особливо болю, при застосуванні у жінок із симптомами менопаузи або в ранній постменопаузі (протягом 5 років після аменореї)<sup>15-19</sup>. <1+> Тиболон, синтетичний стероїд, що класифікується як селективний регулятор естрогенної активності тканин, чинить позитивний вплив при лікуванні жінок в постменопаузі з ЖСД<sup>20</sup>. <1+ > Гормональні та негормональні методи лікування і/або психосексуальні стратегії мають бути індивідуалізовані та адаптовані відповідно до історії менопаузи жінки та її поточних потреб, беручи до уваги також наявність сексуального партнера, загальне та сексуальне здоров'я партнера та якість інтимних стосунків<sup>15</sup>. <2++>

### **Ключові повідомлення**

- При вирішенні питання загальної якості життя та якості сексуального життя жінок враховуйте вік, вид і час настання менопаузи, вазомоторні симптоми та симптоми настрою, загальний стан здоров'я, включно з можливістю призначення препаратів для лікування хронічних станів, а також внутрішньоособистісні та міжособистісні чинники. [A]
- Не вірте, що секс не важливий для жінок літнього віку, та завжди намагайтеся «зламати лід» у клінічній практиці, задаючи дуже прості відкриті питання, щоб полегшити діалог про сексуальне здоров'я. [B]
- Діагностуйте та регулярно лікуйте ознаки та симптоми вульвовагінальної атрофії (ВВА) / вагінальної атрофії (ВА), щоб уникнути «зачарованого кола» між сексуальним болем та іншими симптомами ЖСД. [B]
- У разі, якщо сексуальні симптоми в період менопаузи мають клінічне значення, щоб розробити найкращий план лікування, завжди беріть до уваги біопсихосоціальну модель. [C]

## 22. Андрогенна терапія для жінок в перименопаузі та постменопаузі

### **IMS, 2016**

#### **Причини андрогенодефіциту у жінок**

У жінок рівні тестостерону та попередників андрогенів: андростендіону, дегідроепіандростерону (ДГЕА) та ДГЕА-сульфату (ДГЕА-с) досягають піку на третьому-четвертому десятилітті життя, а потім знижуються з віком, при чому найбільше зниження спостерігається в період, що передує менопаузі<sup>1,2</sup>. <2 ++> До патологічних причини низького рівня тестостерону в жінок відносяться первинне виснаження яєчників, двобічна оваріоектомія в будь-якому віці, гіпопітуїтаризм, порушення функцій надниркових залоз та ятрогенне пригнічення функції яєчників.

Вивченню ролі тестостерону в жінок заважає неточність вимірювання тестостерону при низьких фізіологічних рівнях, що виявляються у жінок. Застосування рідинної хроматографії та тандемної мас-спектрометрії дозволило виміряти тестостерон при низьких рівнях, але проблема варіабельності між аналізами зберігається навіть при застосуванні цієї методології<sup>3</sup>. Інші чинники, що обмежують інтерпретацію рівнів тестостерону у жінок,

включають синтез тестостерону в периферичних тканинах-мішенях, тому сироваткові рівні можуть не точно відображати вплив андрогенів на тканини та індивідуальні варіації чутливості андрогенних рецепторів можуть змінювати ефекти впливу тестостерону.

### ***Тестостерон та жіноча статеві функція***

У двох нещодавно проведених масштабних незалежних дослідженнях було показано значну кореляцію між рівнями загального та вільного тестостерону, андростендіону та ДГЕА-с і сексуальним бажанням у жінок віком 19–65 років<sup>4</sup>, а також між тестостероном і частотою мастурбації, сексуальним бажанням і збудженням у жінок віком 42–52 років на момент відбору на 10-річне дослідження подальшого відстеження після терапії<sup>5</sup>. Результати, отримані у цих дослідженнях, є найнадійнішими даними про взаємозв'язок між андрогенами та статевою функцією у жінок. <2+>

### ***Терапія тестостероном для лікування сексуальної дисфункції у жінок***

Основним показанням до застосування тестостерону є лікування зменшення сексуального потягу, яке викликає у жінок значний дистрес (раніше визначався як гіпоактивний розлад сексуального потягу або скорочено – ГРСП)<sup>6</sup>. Перед тим, як розглядати терапію тестостероном, необхідно усунути інші причини порушення сексуального потягу і/або збудження. До них відносяться диспареунія, депресія, побічні реакції на ліки, проблеми у взаєминах та інші проблеми зі здоров'ям, що зачіпають жінку або її партнера.

У масштабних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях незмінно демонструються переваги безперервної терапії тестостероном для жінок із діагнозом ГРСП із статистично значущим покращенням сексуального задоволення, бажання, збудження, задоволення та оргазму. <1++> Ці ефекти відзначалися в жінок у природній та хірургічній менопаузі, які приймали МГТ та в тих, які не приймали супутню МГТ, а також у жінок в пременопаузі та в пізньому репродуктивному віці<sup>7-9</sup>. Тестостерон також ефективний для лікування розладу бажання-збудження, пов'язаного з прийомом антидепресантів<sup>10</sup>. Зовсім нещодавно ГРСП і розлад сексуального збудження були перекласифіковані, як одне захворювання: розлад збудження і сексуального інтересу<sup>11</sup>. Оскільки сексуальне збудження та бажання нерозривно пов'язані, а терапія тестостероном покращує як бажання, так і збудження, у жінок, у яких поставлений діагноз за новою класифікацією, слід проводити лікування так само, як і у жінок, яким раніше був поставлений діагноз ГРСП.

Андрогенні побічні реакції терапії тестостероном залежать від дози, і їх можна уникнути при застосуванні лікарських форм та доз, підібраних для конкретної пацієнтки. У масштабних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях не були одержані докази того, що трансдермальний тестостерон у відповідних дозах призводить до побічних реакцій з боку серцево-судинної системи та ШКТ, або впливає на ендометрій<sup>12, 13</sup>. Немає даних досліджень, які вказували б на збільшення ризику раку грудей при застосуванні трансдермального тестостерону, оскільки масштабні дослідження з таким результатом не публікувалися<sup>7,12</sup>.

***Коментар робочої групи:*** В Україні лікарські засоби призначаються лише у відповідності до інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

### ***Інтравагінальний тестостерон для лікування вульвовагінальної атрофії***

У попередніх дослідженнях було показано, що інтравагінальний тестостерон може бути альтернативою лікуванню ВВА. <1— > Андрогенні рецептори, ароматаза (яка перетворює тестостерон в естрадіол) та ізотипи 1 і 2 5 $\alpha$ -редуктази (перетворюють тестостерон в дигідротестостерон (ДГТ)) присутні вздовж всього уrogenітального тракту<sup>14</sup>. Було показано, що прийом інтравагінального тестостерону у якості монотерапії або у комбінації з вагінальним естрогеном покращує симптоми диспареунії, сексуальне бажання, лубрикацію та задоволення в порівнянні з плацебо<sup>15,16</sup>. Користь від лікування відзначалася при прийомі тричі на тиждень<sup>16</sup>. Ці дослідження багатообіцяючі, однак, перш ніж можна буде

рекомендувати інтравагінальний тестостерон в клінічній практиці, необхідно провести більш масштабні дослідження.

**Коментар робочої групи:** Станом на 01.12.2021р. лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою тестостерон у лікарських формах для інтравагінального застосування в Україні не зареєстровані.

### **Тестостерон для лікування інших аспектів жіночого здоров'я**

Було показано, що терапія тестостероном має сприятливий вплив на здоров'я кісток, а в обсерваційних дослідженнях – що вищий рівень тестостерону пов'язаний зі зниженням ризику переломів. Дані стосовно переломів в рандомізованих контрольованих дослідженнях відсутні. Тестостерон не показаний для профілактики або лікування остеопорозу. <2++>

У більшості обсерваційних досліджень було показано, що низькі рівні в крові загального, вільного або біодоступного тестостерону (вільного і пов'язаного з альбуміном тестостерону) та низькі рівні глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГСПГ), пов'язані з вищою ймовірністю атеросклеротичного захворювання сонних артерій, серцево-судинних явищ і загальної смертності<sup>17-19</sup>. Було показано, що тестостерон є судинорозширюючим засобом у жінок в постменопаузі,<sup>20,21</sup> і в одному невеликому рандомізованому контрольованому дослідженні терапії тестостероном у жінок із застійною серцевою недостатністю було продемонстровано сприятливі серцево-судинні ефекти<sup>22</sup>. Терапію тестостероном не можна застосовувати для профілактики або лікування серцево-судинних захворювань у жінок. <2+>

Рандомізовані контрольовані дослідження вказують на сприятливий, але незначний вплив трансдермального тестостерону на когнітивні функції в жінок у постменопаузі<sup>7, 23, 24</sup>. Хоча цими даними виправдовується проведення подальших досліджень у цій сфері, ними не підтримується застосування тестостерону для запобігання зниженню когнітивних функцій. <1—>

### **Системне застосування терапії ДГЕА для жінок**

У РКД не було продемонстровано переваг системної терапії ДГЕА в порівнянні з плацебо з точки зору покращення сексуальної функції та метаболічного здоров'я, а також якості сексуального життя у жінок в постменопаузі<sup>12, 25</sup>. Було показано, що пероральний ДГЕА має незначний позитивний ефект на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, та на депресію в жінок із порушенням функцій надниркових залоз, але не на сексуальну функцію<sup>26</sup>. <1+>

**Коментар робочої групи:** Станом на 01.12.2021 р. лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою дегідроепіандростерон (ДГЕА) в Україні не зареєстровані.

### **Інтравагінальний ДГЕА для лікування вульвовагінальної атрофії**

Було показано, що щоденне застосування інтравагінального ДГЕА мало сприятливий ефект при диспареунії та симптоматичній вульвовагінальній атрофії (ВВА)<sup>27</sup>, але ці ефекти не зберігаються при прийомі ДГЕА двічі на тиждень<sup>28</sup>. <1—>

### **Ключові повідомлення**

- Рівні андрогенів у жінок знижуються з віком без значних змін, пов'язаних з природною менопаузою. [A]
- Існують переконливі докази того, що андрогени впливають на сексуальну функцію у жінок, а також, що терапія тестостероном може бути корисною для жінок, які зазнали втрати сексуального потягу і/або збудження. [A]
- Перш ніж можна буде розглянути питання щодо терапії тестостероном, жінка повинна пройти повне обстеження на предмет інших причин сексуальної дисфункції – ці причини повинні бути усунуті. [A]

- Терапію тестостероном слід розглядати, як клінічне дослідження, яке не слід продовжувати, якщо жінка не відчула значного покращення протягом 6 місяців. [A]

23. Додаткові методи лікування, немедикаментозні методи лікування та зміна способу життя

### IMS, 2016

Існують обмежені дані досліджень немедикаментозних методів лікування та методів лікування, пов'язаних зі способом життя при вазомоторних симптомах.

Роль додаткових методів з управління менопаузою для полегшення симптомів і запобігання довгостроковим ускладненням, залишається спірною. У дослідженнях та метааналізах не завжди підтверджувалась ефективність додаткових або безрецептурних методів лікування у зниженні маси тіла або частоти приливів або нічної пітливості<sup>1</sup>. <1+> Препарати ізофлавонів, отримані з сої і червоної конюшини, та традиційні китайські ліки показали змінну ефективність у порівнянні з плацебо в невеликих рандомізованих дослідженнях і невеликих метааналізах<sup>1-3</sup>. <1—>

Такі методи лікування, як чорний кохос і звіробій, пов'язані з побічними реакціями та взаємодією з ліками, тому їх слід використовувати з обережністю і під належним медичним наглядом<sup>4,5</sup>. <1+> Для підтвердження ефективності та безпеки додаткових методів лікування необхідне проведення додаткових масштабніших рандомізованих досліджень.

**Коментар робочої групи:** Циміцифуга (*Cimicifuga racemosa*) - один з найбільш широко вивчених і ефективних фітофармацевтичних препаратів для лікування менопаузальних симптомів. Зареєстрована для лікування симптомів менопаузи у багатьох європейських країнах (серед них Австрія, Бельгія, Чеська Республіка, Данія, Фінляндія, Німеччина, Угорщина, Швеція, Швейцарія та Великобританія) і Австралії, Південної Кореї, Південній Африці. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які відповідають вимогам FDA (Food and Drug Administration) і EMA (European Medicines Agency) довели значне зниження тяжкості приливів у здорових жінок в період перименопаузи і постменопаузи (n=8 РКД) (Джерело: Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. Springerplus.2015;4:65 <https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-015-0808-4>)

**Коментар робочої групи:** Тритерпенові глікозиди циміцифуги мають ефекти, подібні до дії селективних модуляторів рецепторів естрогену (SERM), антиоксидантні, протизапальні та серотонінергічні ефекти (Джерело: Marcela Garita-Hernandez, Marco A. Calzado, Francisco J. Caballero, Antonio Macho, Eduardo Muñoz, Beat Meier, Axel Brattström, Bernd L. Fiebich, Kurt Appel «The Growth Inhibitory Activity of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 is Mediated through Estrogen and Progesterone Receptors-Independent Pathways» *Planta Med* 2006; 72(4): 317-323 DOI: 10.1055/s-2005-916233; Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow C, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S9-20.] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16557472/>)

**Коментар робочої групи:** Для лікування приливів жару та інших вазомоторних симптомів також широко використовується β-аланін. Його дія спрямована на усунення розширення судин шляхом пригнічення вивільнення гістаміну, антагонізму щодо нікотинової кислоти, збільшені карнозину та активації рецепторів гліцину, модулюючи цим розширення судин.

Огляд досліджень ефективності та безпеки застосування β-аланіну свідчить про швидке та стійке зменшення кількості та інтенсивності приливів жару покращення сну та якості життя в цілому. Результати були досягнуті незалежно від етіології вазомоторних симптомів. Ефективність терапії не залежала від типу менопаузи (природної або індукованої). Ефективність препарату була доведена у всьому спектрі тяжкості приливів, тобто від легкого до помірного та до важкого випадку. В усіх дослідженнях переносимість була хорошою, залежності від препарату не спостерігалось, лікування можна продовжити на весь період вазомоторних клінічних розладів без обмеження тривалості.

(Джерело: Andreeva, E., and B. Tkeshelashvili. "Women dealing with hot flushes: The role of  $\beta$ -alanine." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24.9 (2020): 5148-5154) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432779/>

Медитація, релаксація, контрольоване дихання, когнітивно-поведінкова терапія та тренування усвідомленості – багатообіцяючі методи боротьби з приливами, але все-таки необхідне проведення рандомізованих досліджень таких методів, які володіли б належною потужністю<sup>6,7</sup>. <1+> У рандомізованих дослідженнях голковколювання не завжди демонструвався позитивний ефект щодо зменшення вираженості вазомоторних симптомів, хоча у нещодавно проведених метааналізах зазначалась невелика користь такого методу лікування<sup>8-10</sup>. <1—> Було показано, що гіпноз зменшує частоту вазомоторних симптомів та покращує якість сну<sup>11</sup>. <1—> Хоча фізичні вправи позитивно впливають на настрій, серцево-судинну систему та здоров'я кісток, у дослідженнях робляться висновки, що фізичні навантаження не відіграють великої ролі в управлінні вазомоторною нестабільністю<sup>12</sup>. Фактично, у деяких жінок фізичні вправи можуть збільшити ризик погіршення симптомів. <1+> Було показано, що блокування зірчастого ганглія знижує вазомоторні симптоми на 50% протягом кількох місяців. Це безпечний метод лікування який добре переноситься<sup>13</sup>. <1+>

#### **Ключові повідомлення**

- Жінок слід інформувати про те, що додаткові методи лікування мають обмежені докази ефективності та безпеки та не контролюються медичними установами. [B]
- Контрольоване дихання, когнітивно-поведінкова терапія, тренування усвідомленості, акупунктура, гіпноз та блокування зірчастих гангліїв можуть бути корисними методами, які слід враховувати при лікуванні вазомоторних симптомів. [A]

### **RANZCOG, 2020**

#### 5.1. Негормональні методи лікування ВС

Нефармакологічні методи лікування включають гіпноз та когнітивну поведінкову терапію<sup>38</sup>. Було показано, що обидва ці методи зменшують вираженість вазомоторних симптомів<sup>7</sup>. Йога, фізичні вправи, дієта, харчові добавки та інші зміни способу життя, включаючи втрату ваги, не показали зменшення ВС<sup>39</sup>. Однак, вони можуть надати інші переваги для здоров'я. Безрецептурні додаткові / альтернативні ліки, такі як чорний когош та фітоестрогени, не було доведено, що вони ефективні для ВС<sup>7</sup>. Негормональні фармакологічні препарати, які, як виявилось, перевершують плацебо в деяких рандомізованих контрольованих дослідженнях, включають СІЗЗС (пароксетин, циталопрам та есциталопрам), СІЗЗСН (венлафаксин, десвенлафаксин) та препарати центральної дії, включаючи габапентин, прегабалін та клонідин.<sup>5,39</sup> Більшість випробувань є короткотерміновими, і відсутні довгострокові дані. Пароксетин і флуоксетин можуть впливати на метаболізм тамоксифену.<sup>40</sup>

#### 24. Біоідентична гормональна терапія

### **IMS, 2016**

Термін «біоідентичний» означає наявність тієї ж молекулярної структури, що і речовина, що виробляється в організмі. Отже, естрадіол і прогестерон, який використовується в лікарських засобах, розроблених фармацевтичними компаніями та піддається ретельній перевірці регулюючими органами, є біоідентичними формами МГТ.

Біоідентична гормональна терапія (БГТ) – це погано визначений термін, що часто використовується в якості маркетингового інструменту для опису складових гормональних препаратів, які містять суміші різних гормонів, включно з естрадіолом, естроном, естріолом,

прогестероном, тестостероном і ДГЕА, які виготовляються в аптеках, але які не підлягають тим же суворим стандартам виробництва, контролю якості та нормативному нагляду, що і зареєстровані препарати фармацевтичного класу<sup>1,2</sup>. <2+> Біоідентичні гормони не є «природними». Вони синтезуються в лабораторіях із попередників рослинного походження таким же чином, що і гормональні препарати, які є предметом державного регулювання. <2+> Рекламні заяви про безпечність та ефективність препаратів БГТ не підтверджуються медичними доказами. <2+>

Прихильники БГТ часто помилково заявляють, що їхні препарати вироблені для задоволення індивідуальних потреб жінок на основі рівнів гормонів в крові або слині. Ця концепція є хибною з наукової точки зору, оскільки співвідношення естрогену та естріолу відносно вихідного естрадіолу в організмі залишається відносно постійним, у залежності від активності ферментів у клітинах, і для лікарів марно виписувати рецепти на всі три гормони в спробі зробити те, що тіло робить природним чином<sup>1</sup>.

Рак ендометрія був пов'язаний із естроген-вмісною БГТ. Прогестерону, який використовується в цих препаратах, може бути недостатньо для пригнічення естроген-індукованої стимуляції ендометрія. <3>

Іноді вважають, що гормональні дослідження слини є засобом оцінки гормональних потреб та визначення індивідуальних доз. Але відсутні дані, які б достовірно підтверджували ці твердження <2+>

Біоідентична комбінована гормональна терапія не має жодних доведених переваг в порівнянні з аналогічними препаратами, що підпадають під державне регулювання, і не забезпечує такого ж захисту пацієнтки, як препарати, що є предметом суворого регулювання і контролю. Усі гормони, які містяться в цих препаратах, входять до складу безпечних зареєстрованих лікарських засобів. Усі основні наукові, клінічні і регулюючі органи у сфері жіночого здоров'я не рекомендують використовувати ці препарати.<sup>3-7</sup> Лікарі, які призначають такі препарати, наражаються на ризик судового переслідування в майбутньому.

#### **Ключові повідомлення**

- Призначення БГТ не рекомендується через відсутність контролю якості та нормативного нагляду, пов'язаного з цими препаратами, а також через відсутність доказів їхньої безпечності та ефективності. [В]
- Вимірювання рівнів гормонів в сироватці або слині не рекомендується при лікуванні із застосуванням МГТ, оскільки вони не мають великого значення при виборі початкових доз лікарських засобів або у випадку моніторингу ефективності. [В]
- Жінок, які звертаються за БГТ, слід заохочувати приймати зареєстровані лікарські засоби, що містять гормони, які структурно ідентичні тим, які виробляються в організмі. Вони доступні в широкому діапазоні дозування і способів застосування. [В]

#### 25. Вазомоторні симптоми: фармакологічне лікування

Механізми, що лежать в основі вазомоторних симптомів (ВС), все ще недостатньо вивчені. Лікування ВС без застосування гормональних препаратів можливе, і може бути єдиним варіантом для жінок з протипоказаннями до терапії естрогенами або прогестероном. Різні фармакологічні препарати зменшують частоту та інтенсивність приливів; однак прямі порівняння з гормональною терапією або між негормональними лікарськими засобами проводились в обмеженій кількості досліджень. Кожна фармакологічна стратегія має певні побічні реакції.

До препаратів, які мають заспокійливу дію на ВС, відносяться селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗСН), деякі протиепілептичні препарати та інші препарати центральної дії. Хоча кожна з цих категорій препаратів показали свою ефективність у клінічних дослідженнях, було проведено дуже мало прямих досліджень негормональних препаратів для лікування припливів<sup>1-4</sup>. <1++>



Ефективність декількох СІЗЗС, СІЗЗСН і габапентину була продемонстрована в плацебо-контрольованих дослідженнях<sup>5-14</sup>. <1++> Усі клінічні дослідження препаратів проти ВС, характеризуються відповідним ефектом плацебо, який сам по собі може знизити припливи до 50%<sup>15</sup>. <1++>

Інформація про співставні ефекти негормональних лікарських засобів у порівнянні з терапією естрогенами обмежена габапентином та венлафаксином. При застосуванні габапентину у високих дозах (300 мг тричі на добу) вираженість припливів зменшується, що аналогічно ефекту 0,625 мг естрогену<sup>16</sup>. Однак у цій дозі габапентин викликає значні побічні реакції. При застосуванні венлафаксину (75 мг/добу) вираженість припливів також зменшується – в рандомізованому дослідженні цей ефект був аналогічний низькій дозі перорального естрадіолу (0,5 мг)<sup>17</sup>. У попередньому дослідженні було показано, що венлафаксин (37,5 мг на добу зі збільшенням до 75 мг з контрольованим вивільненням) однаково ефективний, але краще переноситься, ніж габапентин (300 мг один раз на добу зі збільшенням до 300 мг тричі на добу) у пацієток із раком грудей. При застосуванні обох препаратів знижувались частота та вираженість припливів (на 66%), але більше побічних реакцій було при прийомі габапентину<sup>18</sup>. <1++>

Через його седативний ефект габапентин може бути особливо корисний пацієткам із посиленням припливів у нічний час із нічним потовиділенням і повторюваними пробудженнями. Цим пацієткам рекомендується приймати разову дозу габапентину перед сном, і такий графік лікування може допомогти зменшити побічні реакції. <4>

Порівняння досліджень венлафаксину, десвенлафаксину, пароксетину, циталопраму і есциталопраму дозволяє припустити, що ці молекули володіють аналогічною ефективністю при припливах<sup>10</sup>. <1++>

Сертралін та флуоксетин не пов'язані зі значним зменшенням вираженості припливів у плацебо-контрольованих дослідженнях і тому не рекомендуються для лікування ВС<sup>7,19-21</sup>. <1++>

Клонідин, агоніст  $\alpha$ -2-адренорецепторів, – трохи ефективніший, ніж плацебо, і знижував припливи за результатами метааналізу десяти досліджень<sup>2</sup>. <1+> Застосування клонідину пов'язане зі значними побічними реакціями (сухість у роті, запаморочення, запор, гіпотонія та седативний ефект), що обмежує його клінічне застосування. Трансдермальні препарати можуть бути кращими за пероральні через стабільніший рівень препарату в крові, який досягається при їх застосуванні, і можуть допомогти покращити дотримання режиму лікування. <4>

Жінки з раком грудей в анамнезі є важливою категорією пацієток, у яких негормональні методи лікування корисні для лікування ВС. СІЗЗС/СІЗЗСН зменшують припливи у цих пацієток до 50%, що є прийнятним у більшості випадків. Ефективність СІЗЗС/СІЗЗСН аналогічна до ефективності у жінок, які приймають тамоксифен<sup>22</sup>. <1+>

СІЗЗС пригнічують активність СYP2D6, ферменту, який перетворює тамоксифен у його активний метаболіт ендоксифен. Пароксетин і флуоксетин є найпотужнішими інгібіторами СYP2D6, у той час як венлафаксин, десвенлафаксин, циталопрам і есциталопрам менш ефективні<sup>23-26</sup>. Чи впливає пригнічення СYP2D6 СІЗЗС або СІЗЗСН на рецидив раку грудей або виживання, залишається спірним, але таку ймовірність слід враховувати при виборі лікування припливів у таких пацієток. Якщо передбачається застосування СІЗЗС/СІЗЗСН, слід віддавати перевагу сполукам, які менше впливають на метаболізм тамоксифену, таким як венлафаксин і циталопрам. СІЗЗС не взаємодіють із інгібіторами ароматази та можуть безпечно застосовуватися в жінок, які отримують ці препарати. <4>

Тривалість лікування ВС негормональними препаратами слід періодично переглядати, як і при гормональній терапії. Початок лікування, зазвичай, вимагає поступового збільшення дози для мінімізації побічних реакцій. Аналогічним чином, припинення прийому слід проводити шляхом зниження дози протягом щонайменше 2 тижнів, щоб уникнути симптомів відміни. <4>

**Ключові повідомлення**

- Венлафаксин, десвенлафаксин, пароксетин, циталопрам та есциталопрам ефективні для зменшення вираженості припливів у жінок у постменопаузі. [А]
- Слід уникати призначення пароксетину жінкам, які отримують тамоксифен. [А]
- Габапентин настільки ж ефективний, але має більше побічних реакцій у порівнянні з СІЗЗС/СІЗЗСН. [В]

**BMS, 2020****Шляхи введення та схеми МГТ.**

Трансдермальне (гелі, пластирі або спреї) та підшкірне (імплантати) введення естрадіолу дозволяє уникнути ефекту першого проходження через печінку і не змінювати каскад згортання крові так само, як пероральні естрогени. Лабораторні дані продемонстрували нейтральний вплив на тромбіноутворення, каскад згортання крові та прозапальні маркери при трансдермальному введенні естрадіолу. Крім того, дані великих спостережних досліджень показали, що трансдермальне введення естрадіолу не збільшує ризик розвитку ВТЕ або інсульту вище, ніж у контрольних групах, та має менший ризик, ніж пероральне застосування естрадіолу.

Жінкам, яким не проводилася гістеректомія, необхідне призначення прогестагену (протягом 12-14 днів у послідовній схемі та щодня при безперервній схемі у складі комбінованої МГТ), щоб мінімізувати ризик гіперплазії та раку ендометрія, пов'язаного із впливом монотерапії естрогенами.

Внутрішньоматкові та вагінальні шляхи введення прогестагену, такі як внутрішньоматкова система з левоноргестрелом, а також гель та супозиторії з прогестероном, забезпечують належний захист ендометрія та зменшують системні побічні ефекти.

Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом 52 мг забезпечує належний захист ендометрія у жінок, які отримують терапію естрогенами. Системні побічні ефекти зменшуються, хоча і не повністю усуваються. Вплив на ризик розвитку раку молочної залози залишається незрозумілим, бо попередні дані фінського реєстру раку не показують суттєвої різниці порівняно з пероральними прогестагенами.

Безперервні комбіновані схеми дозволяють уникнути регулярних кровотеч відміни, але можуть бути пов'язані з тривалими незначними побічними ефектами прогестагену. Позапланова кровотеча частіше спостерігається при безперервних комбінованих схемах МГТ порівняно з кровотечею при послідовних схемах.

Безперервні комбіновані схеми естрадіолу та прогестагену в наднизьких дозах (наприклад, естрадіол 0,5 мг у комбінації з дидрогестероном 2,5 мг) підтримують переваги схем більш високих доз із мінімальним застосуванням прогестагену для зменшення побічних ефектів.

Низькодозовані вагінальні естрогенні креми, кільця, таблетки та супозиторії слід розглядати жінкам із симптомами сечостатевої атрофії, і їх можна застосовувати разом із пероральними/трансдермальними препаратами МГТ. За оцінками, до 20 % жінок не проходять задовільний контроль симптомів ВВА при застосуванні системної МГТ без місцевого лікування інтравагінальним естрогеном.

Зазвичай, потрібне тривале місцеве лікування інтравагінальним естрогеном, оскільки симптоми часто рецидивують після припинення лікування, а терапія прогестагенами не потрібна, оскільки системна абсорбція мінімальна при застосуванні вагінальних препаратів естрадіолу та естріолу.

Зазвичай, офіційно регульована (безрецептурна) замісна терапія «біоідентичними гормонами» включає естрадіол, прогестерон та тестостерон, що виробляються з рослинних екстрактів та подібні до їх біологічних еквівалентів в організмі. Вони можуть мати певні переваги над неідентичними різновидами МГТ (наприклад, етинілестрадіол, синтетичні прогестагени) з точки зору ризиків розвитку ВТЕ та раку молочної залози. Дані

нещодавнього дослідження «випадок-контроль» вказують на те, що застосування мікронізованого прогестерону асоціюється з меншим ризиком розвитку ВТЕ та раку молочної залози порівняно з ризиком, що спостерігається при застосуванні інших синтетичних прогестагенів.

Безрецептурна замісна терапія «біоідентичними гормонами» включає креми, пастилки та вагінальні препарати «Спеціальної аптеки», що доступні в офлайн- та онлайн-аптеках у Великій Британії та за кордоном. Ці препарати:

- Не проходять ту саму схему реєстрації для оцінки Агентства з контролю лікарських засобів і виробів медичного призначення, яку проходять звичайні лікарські препарати;
- Не пройшли суворого процесу розробки, яку проходять звичайні лікарські засоби та препарати;
- Не пройшли наукову оцінку в рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях ефективності та безпеки порівняно з плацебо або звичайної МГТ.

З регуляторної точки зору, застосування безрецептурних лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки, може бути виправдане тільки, якщо концентрація, доза чи лікарська форма, необхідна для конкретної пацієнтки, відсутня у продажу.

*Прогестагени/побічні ефекти.*

Жінки, яким не проводилася гістеректомія та які застосовують терапію естрогенами, повинні застосовувати прогестаген, щоб мінімізувати ризик розвитку гіперплазії ендометрія та карциноми, пов'язаних із впливом монотерапії естрогенами.

Дослідження лікування естрогеном/прогестинном у постменопаузі (PEPI) включало 596 жінок у постменопаузі, яких було рандомізовано в однаковій кількості у п'ять груп: (1) плацебо; (2) кон'югований кінський естроген 0,625 мг/добу; (3) кон'югований кінський естроген 0,625 мг/добу + циклічний медроксипрогестерону ацетат 10 мг/добу протягом 12 днів/місяць; (4) кон'югований кінський естроген 0,625 мг/добу + безперервний медроксипрогестерону ацетат 2,5 мг/добу; або (5) кон'югований кінський естроген 0,625 мг/добу + циклічний мікронізований прогестерон 200 мг/добу протягом 12 днів/місяць. Монотерапія естрогенами пов'язана з підвищеним ризиком розвитку гіперплазії ендометрія порівняно з плацебо ( $p < 0,001$ ). Однак не спостерігалось значної різниці у ризику розвитку гіперплазії ендометрія для жодної з інших груп порівняно з плацебо.

Кокранівський огляд продемонстрував, що замісна монотерапія естрогенами пов'язана зі значним збільшенням ризику розвитку гіперплазії ендометрія, що залежить як від дози, так і від тривалості впливу від одного до трьох років. Згідно з даними досліджень, включених до Кокранівського аналізу, мінімальна доза прогестагену, що застосовується при безперервній комбінованій схемі, становить 1 мг/добу норетистерону або 2,5 мг/добу медроксипрогестерону ацетату. При послідовних схемах з низькими дозами, норетистерон 1 мг/добу протягом 10 днів/місяць, пероральний мікронізований прогестерон 200 мг/добу протягом 12 днів/місяць, медроксипрогестерону ацетат 10 мг/добу протягом 10-14 днів/місяць або дидрогестерон 10 мг/добу протягом 14 днів/місяць є прийнятними варіантами.

Систематичний огляд Stute та співавт. (2016) оцінив вплив мікронізованого прогестерону на ендометрій. У систематичний огляд було включено сорок досліджень, які встановили, що пероральний мікронізований прогестерон забезпечує захист ендометрія при послідовному застосуванні протягом 12-14 днів/місяць у дозі 200 мг/добу протягом п'яти років. Крім того, інтравагінальний мікронізований прогестерон на 4 % може забезпечити захист ендометрія при послідовному застосуванні протягом 10 днів/місяць у дозі 45 мг/добу протягом 3-5 років. Систематичний огляд дійшов висновку, що трансдермальний мікронізований прогестерон не забезпечує достатнього захисту ендометрія.

У Великій Британії вагінальний мікронізований прогестерон представлений у формі вагінальних супозиторіїв по 200 мг та 400 мг, а також у формі 8 % гелю, що містить 90 мг мікронізованого прогестерону на одне застосування. Останні комбінації не зареєстровані для застосування в якості МГТ, але можуть застосовуватися поза межами контексту ліцензії для

забезпечення гестагенного компонента МГТ у жінок, у яких спостерігаються побічні ефекти при пероральному прийомі.

На початку МГТ *de novo*, схема без кровотечі може застосовуватися з самого початку, якщо остання менструація була більше року тому.

Якщо остання менструація настала менше ніж за рік до початку МГТ, слід розпочати послідовну комбіновану схему, тобто безперервну схему естрогенів та прогестагенів протягом 12-14 днів/місяць.

Через 1 рік застосування МГТ або 1 рік після останньої менструації (два роки у жінок із ПНЯ/передчасною менопаузою) жінки, які бажають уникнути щомісячної кровотечі відміни, можуть перейти на безперервну комбіновану схему МГТ без кровотечі – це також мінімізує ризик розвитку гіперплазії ендометрія.

Як варіант, жінки можуть перейти на тканинний селективний агент тиболон.

Однією з основних причин недостатньої комплаєнтності до МГТ є непереносимість прогестагенів.

Прогестагени захищають ендометрій, сприяючи секреторній трансформації залозистого епітелію ендометрія. Однак їх застосування може спричинити низку побічних ефектів.

Побічні ефекти застосування прогестагенів можна зменшити при застосуванні природного прогестерону у формі пероральних капсул. За наявності тривалих побічних ефектів при пероральному застосуванні прогестерону, капсули можна вводити інтравагінально або перейти на трансвагінальні супозиторії, гелі на основі прогестерону. Окрім меншої ймовірності побічних ефектів, дані великих спостережних досліджень продемонстрували менший ризик розвитку ВТЕ та раку молочної залози при терапії мікронізованим прогестероном порівняно з ризиком, що спостерігався при застосуванні синтетичних прогестагенів.

Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом 52 мг мінімізує системні побічні ефекти застосування прогестагенів шляхом прямого вивільнення прогестагену в ендометрій. Він має чотирирічну ліцензію у Великій Британії на прогестагенну протидію ефектам МГТ естрогенами (п'ять років в інших країнах). Дослідження продемонстрували, що препарат ефективний та забезпечує достатній захист ендометрія до п'яти років при схемах МГТ. У результаті, загальноприйнятою та безпечною практикою є застосування внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом 52 мг протягом п'яти років при схемах МГТ (поза межами інструкції виробника).

Побічні ефекти застосування андрогенів, такі як акне та гірсутизм, є проблемою тестостерон-похідних прогестагенів (таких як норетистерон та левоноргестрел) внаслідок стимуляції ними андрогенних рецепторів.

Мікронізований прогестерон має більш селективну дію на рецептори прогестерону, завдяки чому менше впливає на андрогенні та мінералокортикоїдні рецептори порівняно з іншими прогестагенами. Результати нещодавніх досліджень демонструють, що схеми МГТ, що містять мікронізований прогестерон, можуть мінімізувати метаболічний вплив та побічні ефекти, пов'язані з іншими прогестагенами.

Дидрогестерон, синтетичний прогестаген із нейтральним метаболічним профілем, меншим несприятливим впливом на тканини молочної залози, меншим ризиком тромбозу, можна застосовувати у комбінації із замісною терапією естрогенами. Дидрогестерон, як самостійний препарат, який можна застосувати в комбінації із замісною терапією естрогенами, було виведено з продажу у Великій Британії з березня 2008 року з комерційних причин. Однак, дидрогестерон доступний у Великій Британії в рамках комбінованих препаратів МГТ.

Перепади настрою та типові для ПМС побічні ефекти є результатом одночасної стимуляції прогестеронових рецепторів центральної нервової системи. Щоб мінімізувати побічні ефекти застосування прогестагенів, застосування скоротити до 7-10 днів. Це може призвести до кровотечі та підвищити ризик розвитку гіперплазії ендометрія, тому за

наявності показань потрібно негайно проводити ультразвукове сканування та біопсію ендометрія.

Симптоми затримки рідини спричинені натрій-затримуючим ефектом внаслідок стимуляції альдостеронових рецепторів та активації ренін-альдостеронової системи. Дроспіренон, аналог спіронолактону, має антиандрогенні та антимінералокортикоїдні властивості. Препарат включався з низькими дозами естрогену у безперервну комбіновану схему МГТ, що є альтернативою для жінок із непереносимістю прогестагенів. Однак у 2018 році його було виведено з продажу з комерційних причин.

**Коментар робочої групи:** лікування побічних ефектів МГТ дивись у додатку 7.

## 26. Постменопаузальна вульвовагінальна атрофія

### IMS, 2016

Після менопаузи гістологічні та функціональні зміни піхви та уrogenітального епітелію з'являються через зниження рівня естрогену, і більше половини усіх жінок у постменопаузі відчують симптоми, пов'язані з атрофією тканин.

Нове визначення ВВА було запропоновано NAMS/ISSWSH. Вона була названа сечостатеvim синдромом менопаузи (ССМ), щоб точніше описати сукупність уrogenітальних симптомів і ознак, пов'язаних із менопаузою, і зняти негативне клеймо атрофії<sup>1</sup>.

Жінки мають недостатньо інформації, що ВВА є хронічним захворюванням, яке значно впливає на сексуальне здоров'я та якість життя, про доступні ефективні і безпечні методи її лікування<sup>2,3</sup>.

Всі препарати естрогенів місцевої дії (креми, супозиторії, таблетки, вагінальне кільце) ефективні у зменшенні ознак та симптомів вагінальної атрофії, але вони трохи різняться за своїми профілями побічних реакцій<sup>5-8</sup>. <1 ++> Оспеміфен, селективний модулятор естрогенних рецепторів, що отриманий із тореміфену, також виявився ефективним при лікуванні вагінальної атрофії та атрофії піхви<sup>9-13</sup>. <1++> Таким жінкам можуть бути корисні зволожувачі та лубриканти для піхви, а також регулярна сексуальна активність. Вагінальні зволожувачі можуть бути такими ж ефективними, як препарати естрогенів місцевої дії, їх слід рекомендувати жінкам, які бажають уникнути застосування гормональної терапії<sup>14</sup>. <1+>

### **Ключові повідомлення**

- Медичні працівники повинні проявляти ініціативу, щоб допомогти своїм пацієнткам виявити симптоми, пов'язані з ВВА, і підбирати належне лікування у випадках, коли вагінальний дискомфорт має клінічне значення. [B]
- Лікування слід починати раніше, до того, як відбулися незворотні атрофічні зміни, і його необхідно продовжувати для збереження позитивних результатів. [B]
- Принципами лікування жінок зі встановленою ВВА є відновлення фізіології сечостатевиx органів і полегшення симптомів. Якщо ВВА є єдиним симптомом, препарати естрогенів місцевої дії мають бути першим вибором. [B]
- При виборі способу місцевого застосування естрогенів слід керуватися уподобаннями пацієнтки. [D]
- Місцева терапія естрогенами мінімізує ступінь системного всмоктування, і, хоча вагінальне введення може підвищувати рівні естрогенів у плазмі крові, проте, рівні, що спостерігаються при тривалому введенні, не перевищують нормальний діапазон  $\leq 20$  пг/мл для жінок в постменопаузі. [B]
- Додатковий прогестаген не призначається, якщо використовуються відповідні низькі дози місцевого естрогену, хоча дані тривалих досліджень (більше 1 року) відсутні. [B]

- Якщо естроген неефективний або небажаний, вагінальні лубриканти та зволожувачі можуть полегшити симптоми, викликані сухістю, а також слід рекомендувати регулярну статеву активність. [C]
- Дані досліджень щодо застосування вагінальних естрогенів у жінок з гінекологічним гормон-залежним раком обмежені, тому препарати естрогенів у таких жінок слід використовувати з обережністю. [D]
- Застосування препаратів естрогенів місцевої дії в жінок, які приймають тамоксифен або інгібітори ароматази, вимагає ретельного консультування та обговорення з пацієнткою та онкологами. [D]
- Препарати естріолу та тестостерону можуть бути варіантом лікування для таких пацієнток, але необхідне проведення додаткових досліджень. [C]

## NAMS, 2020

Основна мета лікування генітоуринарного менопаузального синдрому - полегшення симптомів. Для жінок з генітоуринарним менопаузальним синдромом після виключення інших причин, враховуючи тяжкість симптомів, можна поетапно розпочинати лікування.

Терапія першої лінії для менш виражених симптомів включають негормональні вульварні та вагінальні змазки та вагінальні зволожуючі засоби, які застосовують регулярно (кілька разів на тиждень). Хоча клінічні випробування не підтримують, регулярні, щадні вправи на розтягування піхви (наприклад, безболісне введення пальця або розширювача) або сексуальна активність можуть зменшити симптоми генітоуринарного менопаузального синдрому. Терапія, що призначається за рецептом, включає вагінальні естрогени у низьких дозах, вагінальні супозиторії ДГЕА та пероральний оспеміфен. Для жінок із середньою та важкою диспареунією, асоційованою з генітоуринарним менопаузальним синдромом із супутніми вазомоторними симптомами, ефективним варіантом є трансдермальна та пероральна гормональна терапія. Зменшення симптомів може зайняти від 1 до 3 місяців, і, як правило, необхідне продовження терапії, оскільки симптоми можуть повторитися після припинення лікування. Дані щодо результатів щодо частоти рецидивів симптомів відсутні.

У деяких жінок може спостерігатися звуження піхви або спровокований гіпертонус тазового дна, що обмежує проникнення в піхву. М'яке розтягування піхви за допомогою змащених вагінальних розширювачів градуйованих розмірів (або розширюваного дилататора) може відігравати важливу роль у відновленні та підтримці функції піхви для проникнення. Відновлення регулярної сексуальної активності, коли проникнення піхви знову стане комфортним, за бажанням, може допомогти зберегти вагінальну сприйнятливність. Багато жінок із цим станом отримують користь від направлення на фізіотерапію тазового дна (ФТТД).<sup>69,70</sup>

Початок фармакологічного лікування відновлення цілісності тканин перед початком розширення піхви та / або ФТТД може сприяти прогресу.

### Позарецептурні методи лікування

#### Лубриканти та зволожувачі

Терапія першої лінії для полегшення симптомів генітоуринарного менопаузального синдрому (ГУМС) включає позарецептурні негормональні вагінальні лубриканти та зволожувачі (табл.1), але було проведено лише декілька клінічних досліджень щодо ефективності цих засобів.

Піхвовий зволожувач - це біoadгезивний засіб, який використовується регулярно, найчастіше два-три рази на тиждень, незалежно від часу сексуальної активності. Мета використання - зменшити щоденні симптоми ГУМС, а також полегшити комфортну сексуальну активність.

Дані, що свідчать про поліпшення сечостатевих симптомів за допомогою негормональних методів лікування, є недостатнім, і на сьогоднішній день не існує достатніх, рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень, які безпосередньо порівнювали б низькі дози вагінальної естрогенної терапії або вагінального ДГЕА із загальнозживаними негормональними методами лікування. Одне рандомізоване, контрольоване, але короткочасне дослідження продемонструвало ефективність збалансованого рН гелю порівняно з плацебо у жінок, які отримували лікування раку молочної залози. Було відзначено слабке подразнення при введенні.<sup>71</sup> У рандомізованому контрольованому дослідженні (RCT; N=302) було виявлено суттєве поліпшення найбільш важкого ступеня вираженості симптомів в усіх трьох групах: вагінальна таблетка естрадіолу (плюс гель плацебо), вагінальний зволожувач (плюс таблетка плацебо) та подвійній групі плацебо. У цьому дослідженні гель плацебо, ймовірно, відновлює властивості.

Вагінальні лубриканти використовуються обома (або всіма) партнерами для зменшення дискомфорту, спричиненого тертям під час сексу. Регулярне використання також було пов'язано зі збільшенням задоволення та легкістю оргазму.<sup>73</sup> В огляді та метааналізі, ефект використання лубрикантів за ступенем тяжкості симптомів неможливо порівнювати внаслідок неоднорідності досліджень. Однак метааналіз результатів сексуальної функції показали невелику перевагу гормональної терапії над зволожуючими засобами для відновлення статевого життя.<sup>74</sup> Одне невелике перехресне дослідження у жінок, що перенесли рак молочної залози, продемонструвало більшу користь лубрикантів на основі силікону порівняно з водою.<sup>75</sup>

У наукових дослідженнях стосовно безпеки особистих зволожувачів та лубрикантів, було виявлено, що серед цих засобів є засоби на водній основі які являються гіперосмолярними.<sup>76,77</sup> Ця характеристика пов'язана з епітеліальною клітинною токсичністю та пошкодженням культур епітеліальних клітин. Тоді, як ізоосмолярні та силіконові змазки не мають такого ефекту. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує осмолярність менше 1200 мОсм/кг.<sup>78</sup> Також було виявлено, що один гель та зволожуючий крем були токсичними для лактобактерій. Недостатня кількість даних стосовно впливу лубрикантів, які містять ароматизатори (цукор), зігріваючі властивості або розчинники та консерванти, такі як пропіленгліколь та парабени, на здоров'я та безпеку. Одне дослідження щодо використання вагінальних продуктів у жінок у віці від 18 до 65 років повідомляло про 2,2-кратний ризик розвитку бактеріального вагінозу у жінок, які застосовували вазелін, порівняно з контролем, та посилення колонізації 3-ма видами кандиди серед пацієнтів, що його використовували, порівняно з тими, що не застосовували даний засіб.

Оскільки немає опублікованих звітів про потенціал подразнення вагінальних лубрикантів та зволожувачів, жінки можуть перевірити їх на невеликій ділянці шкіри протягом 24 годин, перш ніж застосовувати їх інтравагінально. Якщо продукт, який вони тестують на шкірі, все ще викликає подразнення піхви, жінка може перейти на ізоосмолярний, безпропіленгліколевий або силіконовий засіб (табл.1). Важливо, що засоби на масляній основі можуть розчиняти презервативи; однак більшість марок лубрикантів та зволожувачів на водній та силіконовій основі є латексними та сумісними з презервативами.

### **Гіалуронова кислота**

Гіалуронова кислота - це полімер, що міститься в хрящах та інших м'яких тканинах тіла, який додається до багатьох комерційних засобів з догляду за шкірою та ранозагоювальних засобів через її передбачуваний ефект проведення вологи до будь-якої ділянки тіла, на яку вона наноситься. У чотирьох невеликих рандомізованих клінічних дослідженнях, які порівнювали гіалуронову кислоту з плацебо або вагінальним естрогеном, перший асоціювався із подібним зменшенням тяжкості сухості та диспареунії.<sup>80-83</sup> Однак слід зазначити, що на сьогодні немає жодних доказів того, що засоби з гіалуроновою кислотою мають більшу користь, ніж змазуючі та зволожувачі засоби без гіалуронової кислоти.

### **Рослинні засоби.**

Рослинні продукти здаються неефективними для лікування гінітоуринарного синдрому. У подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні «Рослинні альтернативи менопаузи» взяли участь 351 жінок, та покращення симптомів сухості піхви, змін у вагінальній цитології, рівнях фолікулостимулюючого гормону чи естрадіолу після лікування впродовж 1 року чорним кохосем, мульти-ботанічною добавкою або соєю, не було виявлено.<sup>84</sup>

### **Рецептурна терапія**

Для жінок із стійкими симптомами ГУМС після негормональних втручань терапевтичне лікування може забезпечити більшу користь.

### **Вагінальний естроген**

Естроген, який застосовується вагінально, забезпечує достатню кількість естрогену для полегшення сечостатевих симптомів з мінімальним всмоктуванням і є кращим, порівняно із системною терапією, у разі наявності лише сечостатевих симптомів.<sup>85,86</sup> Якщо для лікування інших симптомів менопаузи необхідна системна гормональна терапія, жінка також отримує зменшення своїх сечостатевих симптомів, хоча може бути, за необхідності, доданий у низьких дозах додатковий вагінальний естроген.

Для дослідження ефективності вагінального естрогену у низьких дозах використовують як суб'єктивні та об'єктивні критерії. Суб'єктивні ефекти часто оцінюються за допомогою результатів, повідомлених пацієнткою, що включають поліпшення таких симптомів, як диспареунія, сухість піхви та симптоми нижніх відділів сечовивідних шляхів, а також результати, про які повідомляє лікар, такі як поява вульвовагінальних тканин. Об'єктивні результати включають зменшення вагінального рН, збільшення кількості вагінальних лактобактерій та сприятливі зміни у вагінальній та/або уретральній цитології (більша кількість та відсоток поверхневих клітин та менша кількість та відсоток парабазальних клітин).<sup>87,88</sup>

### *Ефективність*

Вагінальний естроген у низьких дозах доступний у декількох лікарських формах, включаючи крем (естрадіол, естрон та кон'юговані естрогени), інтравагінальне кільце естрадіолу з уповільненим вивільненням, вагінальну таблетку та супозиторії з естрадіолом. Засоби відрізняються дозуванням та складом.

Порівняльна ефективність різних форм вагінального ЕТ була оцінена в огляді Кокрана 2016 року, порівняння (табл. 2).<sup>89-97</sup>

**Коментар робочої групи:** Станом на 01.12.2021 лікарський засіб, з міжнародною непатентованою назвою естрон не зареєстрований в Україні.

Усі затверджені продукти мають доведену ефективність у плацебо-контрольованих РКД.<sup>86,98-111</sup> У США FDA вимагає дані щодо ефективності лікування конкретних симптомів, які є домінуючими, що включають диспареунію, сухість піхви, подразнення піхви/вульви, болючість піхви, дизурію або кровотечу, пов'язану із сексуальною активністю. Диспареунія та сухість піхви є найпоширенішими показаннями для вагінального ЕТ у низьких дозах.

Порівняльна ефективність різних форм вагінального ЕТ була оцінена в Кокранівському огляді 2016 року, в якому було порівняно 19 досліджень.<sup>112</sup> Цей огляд дійшов висновку, що усі випробувані препарати зменшували симптоми вагінальної сухості та диспареунії з подібною ефективністю. Порівняльний аналіз цих випробувань був обмежений варіантами методів та показників результатів, малими розмірами вибірки, відсутністю сліпих досліджень та суттєвою гетерогенністю результатів. У деяких дослідженнях одного і того ж



препарату естрогенів використовували різні дози або схеми дозування. Деякі дослідження включали препарати, не дозволені для використання в США чи Канаді.

#### Вагінальний естроген та сечові симптоми

У систематичному огляді 2014 року, який включав 44 РКД, оцінка сечових симптомів була різною, що призвело до зниження якості доказів ефективності вагінального естрогену для лікування сечових симптомів порівняно з вувльвовагінальними симптомами.<sup>113</sup> Цей огляд повідомляє про помірну якість підтвердження вагінальних симптомів при лікуванні нестабільності позивів та повторних інфекцій сечовивідного тракту, а також докази низької або дуже низької якості, що підтверджують використання вагінального ЕТ для поліпшення дизурії, частоти та невідкладності сечовипускання, ніктурії та нетримання сечі.

Кокранівський огляд застосування вагінального ЕТ при нетриманні сечі встановив, що вагінальний ЕТ зменшує нетримання (відносний ризик [RR], 0,74; 95% довірчий інтервал [ДІ], 0,64-0,86), але застосування системного естрогену окремо та в поєднанні з гестагеном погіршує нетримання (RR, 1,32; 95% ДІ, 1,17-1,48 та RR, 1,11; 95% ДІ, 1,04-1,18 відповідно).<sup>114</sup>

Більшість цих досліджень були проведені з інших причин, крім симптомів сечовипускання, не використовували перевірених інструментів для оцінки тяжкості симптомів та якості життя та показали статистично значущі, але не клінічно значимі зміни. Наприклад, у дослідженні «Серце та Естроген/Прогестин. Замісна терапія», жінки, рандомізовані щодо показника використання системної пероральної естроген- та гестагензамісної терапії, мали на 0,7 епізоду більше на тиждень порівняно з 0,1 меншою кількістю епізодів у групі плацебо, але обидві зміни відповідали апріорному визначенню «ніяких змін у тяжкості нестабільності».<sup>115</sup>

Було проведено декілька досліджень, які порівнювали вагінальну ЕТ з іншими методами лікування симптомів сечовивідних шляхів у постменопаузі. Два невеликих випробування, які порівнювали вагінальний ЕТ (кон'югований кінський естроген) з терапією м'язів тазового дна (ТМТД) при нетриманні сечі, надавали перевагу ТМТД перед вагінальним естрогеном.<sup>114</sup>

Але дослідження, в якому порівнювали лише естріол та естріол у поєднанні з реабілітацією тазового дна, сприяло комбінованій терапії.<sup>69</sup> Порівняння застосування кільця з естрадіолом та орального оксипутиніну показав подібну ефективність для лікування надмірно активного сечового міхура, але з різними побічними явищами; оксипутинін призводив до більшої сухості у ротовій порожнині, закріпив та розмитості зору, тоді як кільце з естрадіолом призвело до більших виділень з піхви.<sup>116</sup> Коли у жінок спостерігаються симптоми як з вувльвовагінального, так і сечового тракту, початкове призначення вагінального ЕТ є розумним. Якщо симптоми порушення сечовиділення недостатньо покращуються або не зникають через 3 місяці застосування вагінального ЕТ, використання інших доказових методів лікування порушень симптомів сечовивідних шляхів є доцільним.<sup>117</sup>

Періодичні інфекції сечовидільних шляхів, що визначаються як поява двох ІСШ (з визначеною культурою) впродовж 6 місяців або трьох ІСШ, (з визначеною культурою) протягом 1 року, зазвичай, вражають жінок у постменопаузі і є складовою ГУМС.<sup>118</sup>

Лікування ГУМС вагінальним ЕТ (кон'югований кінський естроген або вагінальне кільце з естрадіолом у низьких дозах) при невеликій РКТ зменшували частоту повторних ІМП у жінок у постменопаузі.<sup>119</sup> РКД вагінального крему з естріолом (0,5 мг) у жінок у постменопаузі з повторними ІМП призводила до значного зменшення кількості епізодів ІМП на рік (0,5 порівняно з 5,9).<sup>120</sup> У іншому рандомізованому дослідженні було встановлено, що вагінальне кільце з низькими дозами естрадіолу подовжує час до наступного рецидиву у жінок в постменопаузі з повторними ІМП та зменшує кількість рецидивів на рік (ВП, 0,64).<sup>121</sup>

Жінкам, які використовують вагінальний песарій для лікування вагінального пролапсу, часто рекомендують використовувати вагінальний ЕТ для полегшення використання песарію та обмеження потенційних ускладнень, таких як вагінальні виділення та ерозії вагінальних стінок. Перспективних даних бракує, але спостережні дослідження показують нижчі

показники припинення лікування та зменшення виділень з піхви, коли пацієнтки у випадку застосування песарію отримують вагінальний ЕТ.<sup>122</sup>

### Безпека

Профіль ризику застосування низькодозованого естрогену вагінально є більш сприятливим порівняно з профілем використання системних естрогенів, оскільки дози естрогену є значно нижчі (таблиця 2).<sup>89-97</sup>

Естрогени, при вагінальному введенні, потрапляють з піхви до системного кровотоку, однак рівень естрогену в сироватці крові при використанні вагінального естрогену у низьких дозах залишається в межах постменопаузальних значень.<sup>123</sup>

Огляд системних вимірювань естрадіолу повідомив про вихідні рівні норми у жінок, які не лікувались у постменопаузі, в межах від 3,1 пг/мл до 4,9 пг/мл за допомогою високочутливих методів, таких як рідинна або газова хроматографія/мас-спектроскопія та рівні, які були неможливо виявити до 10,5 пг/мл за допомогою менш чутливого радіоімунологічного аналізу.<sup>85</sup> Рівні сироваткового естрадіолу з використанням низькодозованого вагінального кільця (вивільнення приблизно 7,5 мг/д) варіювалися від 5 пг/мл до 10 пг/мл.<sup>107,124,125</sup>

Вихідні рівні естрогену у жінок у постменопаузі, які не застосовують додаткових естрогенів становить 3,1 пг/мл - 4,9 пг/мл. Сироваткові рівні естрадіолу у пацієнток, що застосовували низькодозовані естрогенвмісні вагінальні кільця складають від 5 пг/мл - 10 пг/мл. При використанні вагінальних таблеток 10 мг рівень сироваткового естрадіолу коливався від 3 пг/мл до 11 пг/мл. Рівень естрадіолу в сироватці крові після щоденного використання вагінальних супозиторії 4 мг і 10 мг протягом 14 днів становив 3,6 пг/мл і 4,6 пг/мл відповідно, що статистично не відрізнялося від групи плацебо (4,3 пг/мл). Після застосування двічі на тиждень протягом 84 днів не спостерігалось різниці в рівні естрадіолу в сироватці порівняно з вихідним рівнем або плацебо. Рівні естрадіолу в сироватці крові, пов'язані із застосуванням вагінального крему естрадіолу, отримані на основі старих даних із використанням більш високих доз та менш чутливих аналізів, яким не вистачає точності для зниження рівня естрогену.<sup>129</sup> Використання крему з естрадіолом 0,5 мг (500 мг) щодня протягом 3 тижнів не призвело до змін в рівнях естрадіолу в сироватці крові.<sup>130</sup> Застосування крему естрадіолу 0,5 мг (500 мг) щодня протягом 3 тижнів не призвело до зміни рівня естрадіолу в сироватці крові. На відміну від цього, інше дослідження показало, що щоденне застосування естрадіолу 0,2 мг (200 мг) у вигляді крему призводить до зростання рівня естрадіолу в сироватці, який зріс із вихідного рівня 16,6 пг/мл до 37,2 пг/мл після 3 тижнів використання.<sup>131</sup>

Використання крему з кон'югованим естрогеном (КЕ) 0,3 мг 3 рази на тиждень протягом 6 місяців не призвело до змін рівня естрадіолу або естрогену в сироватці крові.<sup>132</sup> Слід зазначити, що КЕ містить значну кількість сполук, деякі естрогенні та деякі антиестрогенні, тому рівні естрадіолу та естрогену в сироватці крові після використання КЕ може не відображати фактичну естрогенну активність. У деяких дослідженнях щодо застосування вагінального крему з естрогеном повідомлялося про вагінальну кровотечу, біль у грудях та нудоту. Ці симптоми залежать від дози і свідчать про те, що доза була досить великою, щоб привести до значної системної дії.

Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням вагінального ЕТ, включають вагінальні виділення, вульвовагінальний кандидоз, вагінальні кровотечі та біль у грудях. Різні профілі АЕ можуть відображати коливання у складі препарату та дозі.<sup>133,134</sup>

Ризики, типово пов'язані із системним ЕТ, включаючи рак молочної залози та ендометрія, серцево-судинні захворювання (ССЗ), були оцінені в декількох дослідженнях застосування вагінального ЕТ. Дані клінічних випробувань після 1-го року відсутні, оскільки найдовша тривалість будь-якого РКД становила 52 тижні.<sup>135</sup> Безпека ендометрія оцінювалась у двох систематичних оглядах, що включали РКД та великі обсерваційні дослідження.<sup>136,137</sup> У 20 РКД 2983 жінки використовували вагінальний ЕТ впродовж 1-го року. Був один випадок раку ендометрія (0,03%) та 12 випадків гіперплазії ендометрія (0,4%). Випадки були

спорадичними, а їх частота подібна до базового рівня серед загальної популяції. Кокранівський огляд РКТ 2016 року не показав суттєвих відмінностей між застосуванням вагінального естрогену та товщини або гіперплазії ендометрія або частки жінок з небажаними наслідками.<sup>112</sup> Великі обсерваційні дослідження, що оцінювали більш тривалий вплив вагінального ЕТ, не виявили збільшення випадків раку ендометрія.

У «Ініціативно-спостережному дослідженні, Жіноче здоров'я», частота раку ендометрія статистично не відрізнялася у жінок, які застосовували вагінальний ЕТ порівняно з тими, що не застосовували (1,3 проти 1 випадку на 1000 жінок-років відповідно). Таким чином, виникнення раку ендометрія та гіперплазії при використанні вагінальних ЕТ у низьких дозах є рідкісним явищем і відповідає показникам у загальній популяції.

Ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) не збільшувався при використанні вагінального ЕТ в огляді Кокрана 2016 року, систематичному огляді РКВ 2020 року та трьох великих спостережних дослідженнях<sup>112, 135, 137-139</sup>. ризик ВТЕ відсутній.

Проспективне когортне дослідження, в якому взяли участь приблизно 45 000 жінок у спостережному дослідженні «Ініціативи здоров'я жінок», вивчало ризики, пов'язані із вживанням вагінального ЕТ. Оцінені результати включали ішемічну хворобу серця (ІХС), інвазивний рак молочної залози, інсульт, легеневу емболію, перелом стегна, колоректальний рак, рак ендометрію та смерть. Отримані дані були дуже обнадійливими, без збільшення ризику ССЗ або раку у жінок у постменопаузі, які застосовували вагінальні естрогени.<sup>135</sup> Ще

одне проспективне когортне дослідження приблизно 54000 жінок у постменопаузі у дослідженні здоров'я медсестер також було дуже обнадійливим щодо безпеки вагінального ЕТ. Не спостерігалось збільшення результатів шкідливих для здоров'я, оцінених за допомогою вагінального ЕТ, включаючи ССЗ (загальний інфаркт міокарда, інсульт, ТЕЛА), перелом стегна та рак (загальний інвазивний, молочної залози, ендометрія, яєчників та колоректального).<sup>138</sup> У метааналізі 2019 року дослідники використовували дані учасників 58 спостережних досліджень, про які повідомляли у період з 1992 по 2018 роки, для оцінки зв'язку між гормональною терапією та раком молочної залози.<sup>140</sup> Застосування вагінального естрогену не було пов'язане з ризиком раку молочних залоз.

### Препарати вагінального естрогену

Декілька вагінальних продуктів з естрогеном були схвалені для використання у США та Канаді, включаючи крем (естрадіол, естрон та кон'юговані естрогени), інтравагінальне кільце з естрадіолом з уповільненим вивільненням, вагінальну таблетку та вкладиш естрадіолу (Таблиця 2)<sup>89-97</sup> Вагінальні креми з естрогеном, зазвичай, використовують два-три рази на тиждень, таблетки та вкладиші естрадіолу - двічі на тиждень, а кільце з естрадіолом змінюється кожні 3 місяці. Креми, таблетки та вставки з естрогеном використовуються щодня протягом 2 тижнів на початку лікування для більш швидкого поліпшення симптомів (табл. 2)<sup>89-97</sup>

Один вагінальний препарат ЕТ (Femring) постачає системну дозу естрадіолу і схвалений для лікування ВМС на додаток до ГУМС.<sup>141</sup> Не слід плутати Femring з Estring, який забезпечує низьку дозу естрадіолу і призначений лише для ГУМС. Немає даних, що свідчать про перевагу для первинного використання комбінованого системного та вагінального естрогену у випадках важкого ГУМС.

**Коментар робочої групи:** *Femring та Estring – торговельні назви лікарських засобів з естрадіолом у лікарській формі вагінального кільця для вагінального застосування.*

Терапія вагінальним естрогеном із низькими дозами може бути індивідуалізованою для виявлення найнижчої дози та частоти застосування, що забезпечує бажаний ефект. Незважаючи на те, що ефективність схожа серед наявних продуктів, креми з естрогеном, що відпускаються з аплікатором, можуть забезпечити більш негайне полегшення симптомів,

можливо, через пом'якшувальний характер нанесення. Ще однією потенційною перевагою кремів є те, що їх можна наносити пальцевим способом безпосередньо на вульву та вестибулярні тканини. Однак деякі жінки вважають креми неефективними, а деякі повідомляють про чутливість до аплікатора, що використовується в кремах. Під час нанесення крему з естрогеном жінки несуть відповідальність за підготовку дози, оскільки кількість крему не знаходиться в розфасованій дозованій одиниці, що потенційно може призвести до використання доз, що перевищують рекомендовані. Клінічні наслідки потенційного поглинання естрогену у чоловіків залишаються невідомими.

Низькі дози естрадіолу в таблетках та вставках зручні, вагінальні форми естрогену з фіксованою дозою. Незважаючи на те, що дві дози вагінальної таблетки (25 мг та 10 мг) виявилися ефективними, лише нижча доза (10 мг) доступна у США та Канаді<sup>101,102,107-109,111,142</sup>

Є дві затверджені дози вагінальної форми (4 мг та 10 мг), доза 4 мг. забезпечує найнижчий доступний рівень вагінального ЕТ.<sup>143-145</sup>

Вагінальне кільце із повільним вивільненням естрадіолу забезпечує 90 днів безперервного вивільнення. В рандомізованих клінічних дослідженнях постійно відмічається ефективне полегшення сечостатевих симптомів, включаючи диспареунію, дизурію та нетримання сечі, на тлі застосування даної системи доставки естрогену.<sup>99,100,103-107</sup> Кільце естрадіолу може змінювати своє положення або зміщуватися під час випорожнення кишечника, маневрів Вальсальви, спринцювань або вагінального статевого проникнення, особливо у жінок з утеровагінальним пролапсом або гістектомією. Жінкам, що використовують вагінальне кільце рекомендується видаляти та замінювати вагінальні кільця, якщо дискомфорт або обмеження рухів ускладнює самообслуговування. Кільце може залишатися у піхві під час сексуальних відносин. Немає даних, що свідчать про алергічну реакцію на силіконовий продукт. Якщо наявний стеноз піхви, перед введенням естрогенного кільця може знадобитися регулярне використання градуйованих вагінальних розширювачів після введення естрогенного крему, таблетки або вставки.

З огляду на подібну ефективність рецептур вагінального естрогену, жінкам слід надавати інформацію щодо усіх варіантів, для визначення особистих переваг. Хоча деякі жінки віддають перевагу кремам з естрогеном, для застосування в ділянці вульви, пристінку піхви, піхви, інші вважають креми незручними і не люблять чистити аплікатор після використання. Оскільки креми не забезпечують певної фіксованої дози естрогену, інші варіанти можуть бути кращими, якщо бажане ретельне дозування та передбачувані результати рівня естрогену в сироватці крові. Вагінальні таблетки з естрадіолом та аплікатори з естрадіолом зручні, потребують застосування лише двічі на тиждень через 2 тижні щоденного використання. Таблетку поміщають у піхву за допомогою пластикового аплікатора, тоді як вкладиш - пальцем. Перевага методу з аплікатором може визначати вибір продукту. Для жінок, яким комфортно використовувати вагінальне кільце, цей метод є зручним, вимагає розміщення нового кільця лише чотири рази на рік. Вагінальні форми естрогену часто дорогі, і коливання ціни, залежить від конкретного страхового покриття пацієнтки, також може бути фактором вибору засобу.

Положення NAMS Табл.2 Затверджена терапія генітоуринарного синдрому менопаузи в США та Канаді

Тип	Склад	Назва засобу	Зазвичай використовується початкова доза	Зазвичай використовується підтримуюча доза	Типовий рівень естрадіолу в сироватці (пг / мл)

Вагінальні креми	17В – Естрадіол 0.01% (0.1 мг активної речовини/г)	Estrace vaginal cream <sup>a</sup>	0,5-1 г/д на 2 тижні	0,5-1 г 1-3 рази/тиждень	Варіюється
	Кон'юговані естрогени (0,625 мг активної речовини/г)	Premarin Vaginal cream	0,5-1 г/д на 2 тижні	0,5-1 г 1-3 рази/тиждень	Варіюється
	Естрон 0,1% (1 мг активної речовини/г)	Estragyn vaginal cream <sup>b</sup>		0,5-4 г/д, показаний для короткотривалого застосування; рекомендовано прогестерон	Варіюється
Вагінальні вставки	17В - Естрадіол супозиторії	Imvexxu <sup>a</sup>	4 або 10 мг/д на 2 тижні	1 свічка двічі/тиждень	3,6 (4 мг) 4,6(10 мг)
	Естрадіол гемігідрат таблетки	Vagifem Yuvafem	10мг/д на 2 тижні	1 таблетка двічі /тиждень	5,5
	Prasterone (DHEA) супозиторії	Intrarosa	6,5 мг/д	1 свічка/д	5
Вагінальне кільце	17-В естрадіол	Estring	2 мг кільце близько 7,5 мг/д	Замінювати кільце кожні 90 днів	8
Оральні таблетки	Оспеміфен	Osphena <sup>a</sup>	60 мг/д	1 таблетка перорально/д	N/A

DHEA, дегідроепіандростерон.

Продукти без маркування доступні як у США, так і в Канаді.

à доступний у США, але не в Канаді.

В доступно в Канаді, але не в США.

Estrace<sup>89</sup>; Premarin<sup>90</sup>; Estragyn<sup>91</sup>; Imvexxy<sup>92</sup>; Vagifem<sup>93</sup>; Yuvaferm<sup>94</sup>; Intrarosa<sup>95</sup>; Estring<sup>96</sup>; Osphepa.<sup>97</sup>

**Коментар робочої групи:** *Estrace; Premarin; Estragyn; Imvexxy; Vagifem; Yuvaferm; Intrarosa; Estring; Osphepa* - торговельні назви лікарських засобів, та лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою прастерон та оспеміфен станом на 01.12.2021 не зареєстровані в Україні.

**Коментар робочої групи:** *коректна міжнародна непатентована назва лікарського засобу естрадіолу гемігідрат – естрадіол.*

## 27. Нові методи лікування менопаузи

### IMS, 2016

#### **Урогенітальні методи**

Щоденне місцеве застосування ДГЕА є багатообіцяючим для лікування ВВА та розладів сексуального життя через сприятливий профіль безпеки у жінок із протипоказаннями до МГТ<sup>1</sup>. Ймовірно, ефективність ДГЕА, втрачається при підтримуючому застосуванні двічі на тиждень<sup>2</sup>. <1++>

Оспеміфен, селективний модулятор естрогенних рецепторів, нещодавно схвалений у дозі 60 мг перорально, показаний для системного лікування помірної та важкої диспареунії, пов'язаної з ВВА, у жінок, які не переносять або не бажають приймати естрогени місцевої або системної дії<sup>3</sup>. <1 ++> Було задокументовано позитивний каскадний ефект на інші сфери сексуальної функції при застосуванні оспеміфену. Інший селективний модулятор естрогенних рецепторів, лазофоксіфен, знаходиться на стадії дослідження.

**Коментар робочої групи:** *станом на 01.12.2021р., лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: дегідроепіандростерон (ДГЕА), лазофоксіфен та оспеміфен не зареєстровані в Україні.*

#### **Таблиця 4. Класифікація частоти побічних реакцій на лікарські засоби Ради міжнародних науково-медичних організацій Всесвітньої організації охорони здоров'я.**

Дуже часто	>1/10 (> 10%)
Часто	>1/100 і <1/10 (> 1% і <10%)
Нечасто	>1/1000 і <1/100 (> 0,1% і <1%)
Рідко	>1/10 000 і <1/1000 (> 0,01% і <0,1%)
Дуже рідко	<1/10 000 (<0,01%)

#### **Системні методи**

Комбінований препарат кон'югований кінський естроген 0,45 мг/базедоксіфен 20 мг (селективний естрогеновий комплекс) був нещодавно схвалений для лікування ВС.<sup>4</sup> <1 ++> Це потенційно корисний варіант для жінок із непереносимістю прогестагенів. Комбінація знижує щільність молочних залоз, але необхідні додаткові дані досліджень, щоб підтвердити її вплив на захворюваність на рак молочної залози.<sup>5</sup>

### NAMS, 2020

#### **Вагінальний дегідроепіандростерон**

Дегідроепіандростерон (також відомий як прастерон) це стероїдний гормон, який є проміжним продуктом у біосинтезі андрогенів та естрогенів. Вагінальні супозиторії з низькими дозами ДГЕА, що застосовується щодня для лікування диспареунії середнього та важкого ступеня у жінок у менопаузі, схвалені у США та Канаді.<sup>89-97</sup> Дегідроепіандростерон трансформується клітинами слизової оболонки піхви в естрогени, включаючи естрадіол та в андрогени, включаючи тестостерон.<sup>146</sup> Рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували ефективність ДГЕА у дозі 6,5 мг на день для поліпшення індексу вагінального дозрівання, вагінального рН, диспареунії та сухості піхви у жінок у менопаузі з ГУМС. Вагінальні виділення були найпоширенішими скаргами, про які повідомляли 6 % учасниць дослідження. У 422 жінок, які отримували ДГЕА протягом 52 тижнів, забір зразків ендометрія продемонстрував неактивний або атрофічний ендометрій.<sup>147</sup>

### Оспеміфен

Оспеміфен - агоніст/антагоніст естрогену та єдиний доступний пероральний препарат, дозволений для лікування вагінальної сухості та диспареунії від помірної до тяжкої форми. Він доступний у Сполучених Штатах, але не в Канаді.<sup>97-148</sup> Рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували ефективність 60 мг оспеміфену на добу для поліпшення індексу вагінального дозрівання, вагінального рН, диспареунії, сухості піхви.<sup>149-151</sup> Дослідження ефективності та безпеки оспеміфену, що було проведене впродовж 52 тижнів у 180 жінок показало стійке поліпшення при візуальному огляді піхви без випадків венозної тромбоемболії, гіперплазії ендометрію або раку.<sup>152</sup> Вазомоторні симптоми були найбільш поширеними симптомами з рівнем 2 % у групі плацебо та 7,2 % у групі, яка приймала 60 мг оспеміфену. У 6-місячному ретроспективному дослідженні було показано, що оспеміфен зменшує рецидиви інфекцій сечовивідних шляхів.<sup>153</sup>

Інформація щодо лікарського засобу оспеміфен містить застережні заходи, подібні до заходів щодо естрогенів та інших агоністів/антагоністів естрогену, включаючи підвищений ризик раку ендометрію та ССЗ.<sup>97</sup> Що стосується раку молочної залози, маркування зазначає, що оспеміфен не слід застосовувати жінкам із відомим або підозрюваним раком молочної залози, оскільки препарат не вивчений належним чином для цієї групи пацієнток. Однак, оспеміфен продемонстрував антиестрогенну активність на доклінічних моделях раку молочної залози.<sup>154</sup> У тканинах молочної залози людини *ex vivo* оспеміфен інгібував проліферацію та протидію стимуляції, спричиненої естрадіолом, подібно, але не настільки виражено, як агоністи/антагоністи естрогену тамоксифен та ралоксифен.<sup>155</sup> У попередніх дослідженнях було знайдено зв'язок оспеміфену 60 мг зі зниженням ризику виникнення та рецидивів раку молочної залози.<sup>156</sup>

### Тестостерон

Попри обмежені дані щодо ефективності для лікування симптомів вульвовагінальних порушень, у тому числі склероатрофічного ліхену та вестибулодинії, топічний крем з тестостероном може застосовуватись.<sup>160,161</sup> Незважаючи на відсутність законодавчих схвалення даних показань, існує обмежена кількість даних, що підтверджують використання вагінального крему тестостерону для лікування ГУМС. Чотиритижневе пілотне дослідження 20 жінок у постменопаузі з раком молочної залози показало, що вагінальний тестостерон (150 мг та 300 мг) зменшує симптоми диспареунії, симптоми сухості піхви без зростання рівня сироваткового естрадіолу; медіана рівня тестостерону зростає з 15,5 нг/дл до 21,5 нг/дл ( $P = 0,02$ ).<sup>162</sup> Дванадцятитижневе рандомізоване клінічне дослідження у 76 жінок в менопаузі, які приймали інгібітори ароматази після лікування ранніх стадій раку молочної залози та повідомляли про сухість піхви, диспареунію або зниження лібідо, були порівнянні за ефективністю застосування вагінального кільця з низькою дозою естрадіолу та вагінального крему з тестостероном. Симптоми генітоуринарного синдрому та лібідо

зменшились в обох групах лікування. Було відзначено, що рівень сироваткового естрадіолу був підвищений у учасників дослідження ще на початковому рівні, що ускладнювало інтерпретацію даних результатів.<sup>163</sup> Наразі, результатів клінічних випробувань недостатньо, щоб рекомендувати використовувати вагінальний тестостерон для лікування генітоуринарного синдрому.<sup>164</sup> Для оцінки безпеки та ефективності необхідні більш тривалі та великі дослідження.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.12.2021 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою тестостерон у лікарській формі вагінального крему та вагінального кільця не зареєстрований в Україні.

### Терапія енергіями

Вульвовагінальні пристрої на енергетичній основі, включаючи лазери (фракційний CO<sub>2</sub>, ербій: YAG) та радіочастотні пристрої, перебувають у стадії дослідження як засоби лікування генітоуринарного синдрому, але жоден з них не має схвалення FDA для цього показання. У повідомленні щодо безпеки у 2018 році FDA випустила публічне попередження про використання цих пристроїв у вагінальних косметичних цілях, зазначивши, що ефективність та безпека пристроїв ще не встановлені.<sup>165</sup>

Вважається, що вульвовагінальні пристрої на основі енергії покращують здоров'я піхви, викликаючи мікротравми, які викликають утворення колагену, ангіогенез та потовщення епітелію. Фракційний CO<sub>2</sub>-лазер продемонстрував безпеку та ефективність для тканин шкіри, обличчя та шиї.<sup>166-169</sup> Використовуючи зонд, пристосований для піхви, дробова вагінальна лазерна терапія CO<sub>2</sub> викликає подібні морфологічні зміни у піхві, а дані невеликих досліджень підтверджують зменшення симптомів генітоуринарного синдрому, вагінальної сухості та диспареунії.<sup>170-178</sup> Декілька рандомізованих клінічних досліджень порівняли лазерну терапію з вагінальним застосуванням естрогенів.<sup>179-182</sup> Загалом, жодне лікування не перевершувало іншого. Радіочастотні пристрої є неаблативними та випромінюють сфокусовані електромагнітні хвилі, які нагрівають поверхневі шари тканини. Триває декілька рандомізованих клінічних досліджень, що оцінюють ефективність енергетичних пристроїв при лікуванні генітоуринарного синдрому.

## 28. Вплив методології та епідеміології на сприйняття МГТ

### IMS, 2016

Існує ієрархія наукових даних, які слід брати до уваги при інтерпретації інформації будь-якого наукового дослідження. Взагалі, (від найвищого стандарту або рівня доказовості до найнижчого) стандарти доказів – це відтворені результати високоякісних РКД, РКД низької якості, когортних досліджень, інших обсерваційних досліджень, таких, як повторні поперечні вибірки, дослідження «випадок-контроль», серії випадків та звіти про випадки і, нарешті, експертні позиції. Однак навіть РКД та когортні дослідження слід інтерпретувати з обережністю, особливо щодо МГТ (див. таблицю 1).

Спостережні дослідження (наприклад, «Дослідження здоров'я медсестер») переважно використовуються для генерації гіпотез і не можуть продемонструвати причинно-наслідкового зв'язку. Властиві багатьом спостережним дослідженням МГТ похибки, зазвичай, включають: похибку відбору – МГТ призначають за відсутності показань до МГТ; похибку пам'яті – попередній прийом гормонів може вплинути на результати для здоров'я; похибку профілактики – інтенсивніше спостереження та лікування у жінок, яким призначено МГТ; похибка дотримання режиму лікування – пацієнтки з більшою прихильністю (навіть плацебо) мають кращі результати; похибку особи, яка вижила – МГТ може бути припинена



через хворобу; похибку поширеності захворюваності – ранні побічні ефекти МГТ можуть не спостерігатися, якщо пацієнтка помирає до того, як стане частиною когорти.

Рандомізовані контрольовані дослідження (наприклад, WHI) переважно використовуються для перевірки гіпотез, щоб довести або спростувати причину та наслідок. Їхній рівень доказовості може бути знижений через такі чинники, як: погане дотримання режиму лікування, відсоток вибування, що перевищує той, який враховувався в дизайні дослідження, втрата сліпих, відхилення від протоколу, узагальнення властивостей одного препарату на весь клас лікування, і неналежне узагальнення результатів відносно груп, для яких дослідження не мало достатньої потужності. WHI була розроблена для перевірки результатів, пов'язаних із застосуванням МГТ у жінок, у яких менопауза настала більше десяти років тому. Результати WHI були узагальнені для жінок в період менопаузи, які не були належно представлені, і для яких деякі результати WHI вказують на важливі контрасти з користю в більш молодому віці. Аналогічним чином у WHI перевіряли тільки одну форму перорального естрогену та одну форму перорального прогестагену. Узагальнення цих результатів на інші дози, інші сполуки та інші способи застосування виходить за рамки належної методології, тим більше, що дані досліджень з іншим дизайном, що охоплюють гістологічне, метаболічне і когортне дослідження, припускають значущі відмінності за дозами, сполуками і способами застосування.

Рада міжнародних науково-медичних організацій Всесвітньої організації охорони здоров'я класифікувала частоту побічних реакцій на ліки, які можуть включати вплив МГТ або терапії естрогенами (див. таблицю 4). Однак, ці частоти не обов'язково відповідають статистичній значущості. Досить рідко результати великих РКД та обсерваційних досліджень можуть бути статистично значущими через великий розмір вибірки, але можуть мати незначне клінічне значення у випадку їх застосуванні до конкретної пацієнтки в клінічних умовах. Сама відсутність інформації про клінічний контекст часто є проблемою для розуміння і інтерпретації результатів дослідження.

## 29. Висновки та рекомендації

Дані науково обґрунтовані рекомендації IMS покликані сприяти оптимальному лікуванню усіх жінок середнього та старшого віку. З огляду на швидко зростаючу кількість жінок середнього та старшого віку, необхідно продовжити подальші дослідження серед таких жінок з метою оптимізації якості життя та довгострокової якості сексуального життя.

Основні принципи досягнення цієї мети полягають у наступному:

- Переваги та ризики МГТ значно варіюють залежно від обставин.
- У дослідженнях, проведених за останнє десятиліття, було показано, що ризики можна звести до мінімуму, а вигоди максимізувати, обравши оптимальну схему лікування в оптимальний час.
- Безпека МГТ багато в чому залежить від віку жінки та часу настання менопаузи.
- Здорові жінки молодші 60 років не повинні надмірно турбуватися щодо профілю безпеки лікарських засобів для МГТ.
- З даних нових досліджень та повторного аналізу раніше проведених досліджень із розподілом жінок за віком відомо, що для більшості жінок потенційна користь від МГТ, призначеної за чіткими показаннями, дуже велика, а ризики незначні, якщо її почати протягом декількох років після настання менопаузи.
- З даних досліджень переконливо відомо, що саме прогестагенний компонент МГТ має більше значення у будь-якому збільшенні ризику виникнення раку молочної залози, ніж естроген.
- Сучасні прогестагени, природний прогестерон та селективні модулятори естрогенних рецепторів, оптимізують метаболізм та вплив на молочну залозу.

- У нещодавно проведених рандомізованих дослідженнях, таких як «Данське дослідження профілактики остеопорозу (DOPS)», і дослідження з застосуванням сурогатних кінцевих точок для довгострокових захворювань, такі як: «Дослідження ранньої профілактики із застосуванням естрогенів «Kronos» (KEEPS)» та «Дослідження раннього та пізнього лікування з застосуванням естрадіолу (ELITE)», було підтверджено, що вікном можливостей початку застосування МГТ є початковий період менопаузи, коли можна уникнути серцево-судинних захворювань і домогтися позитивних результатів.
- Зі зростаючої кількості даних досліджень відомо про переваги первинної профілактики остеопоротичних переломів та ішемічної хвороби серця, а також про зниження загальної смертності у жінок, які почали МГТ приблизно у період менопаузи.

### ***Основні дії***

- Департаментам охорони здоров'я/регулюючим органами: заохочувати зміну політики щодо менопаузи і МГТ.
- Лікарям: розширити застосування МГТ та навчання медичних працівників щодо МГТ, щоб оптимізувати управління менопаузою.
- ЗМІ: привертати увагу до позитивного висвітлення сприятливих даних та розгляду ризиків у майбутньому.
- Фармацевтичній промисловості: змінити негативні комерційні рішення /рішення в сфері НДДКР: заохочувати вивчення і розробку нових схем лікування з застосуванням МГТ.
- Жінкам у менопаузі: розширити власну обізнаність та знання, щоб мати можливість робити усвідомлений вибір та впевнено грати на випередження в питаннях підтримки здоров'я в період менопаузи.
- МГТ: роз'яснення відмінностей у профілях дій/ризиків для максимізації переваг та мінімізації побічних реакцій.

## Літературні джерела

### IMS, 2016

#### Methodology

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Development of RCOG Green-top Guidelines (Clinical Governance Advice No. 1). <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>

#### Mid-life body changes

1. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912–22
2. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2:205–11
3. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991;151:97–102
4. Jacoby E, Goldstein J, Lopez A, Nunez E, Lopez T. Social class, family, and life-style factors associated with overweight and obesity among adults in Peruvian cities. *Prevent Med* 2003;37:396–405
5. Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban populations aged 20-70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach. *Obes Rev* 2007;8:3–10
6. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18664–9
7. Pan A, Lucas M, Sun Q, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010;170:1884–91
8. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568–75
9. Ho SC, Wu S, Chan SG, Sham A. Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1265–74
10. Abdulnour J, Doucet E, Brochu M, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardio- metabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760–7
11. Poehlman E, Toth MJ, Gardner A. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673–8
12. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226–31
13. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause- related changes in body fat distribution. *Ann NY Acad Sci* 2000;904:502–6
14. Wietlisbach V, Marques-Vidal P, Kuulasmaa K, Karvanen J, Paccaud F. The relation of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:432–42
15. Rogers NH, Perfield JW 2nd, Strissel KJ, Obin MS, Greenberg AS. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology* 2009;150:2161–8
16. Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Nunez NP. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:58–66
17. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–29
18. Raeder MB, Ferno J, Vik-Mo AO, Steen VM. SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side- effects? *Mol Cell Biochem* 2006;289:167–73
19. Yuksel H, Odabasi AR, Demircan S, et al. Effects of oral continuous 17beta-estradiol plus norethisterone acetate replacement therapy on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels and body composition. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:381–7
20. Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ. Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in post-menopausal women. *Menopause* 2000;7:395–401
21. Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005;82:651–6
22. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Hojgaard L, Ottesen B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res* 2001;9:622–6
23. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in post- menopausal women. *J Clin Invest* 1998;102:1035–40
24. dos Reis CM, de Melo NR, Meirelles ES, Vezozzo DP, Halpern A. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas* 2003;46:59–68

### Diagnosis of menopause

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105–14
2. Gelbaya TA, Nardo LG, Fitzgerald CT, Horne G, Brison DR, Lieberman BA. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges. *Fertil Steril* 2006;85:1464–8
3. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Pub Health* 2006;96:1226–35
4. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531–9
5. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267–72
6. Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, Burger HG, Mitchell ES, Sowers MF. Recommendations from a multi-study evaluation of proposed criteria for staging reproductive aging. *Climacteric* 2007;10:112–19
7. Harlow SD, Cain K, Crawford S, et al. Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3432–8
8. Harlow SD, Mitchell ES, Crawford S, et al. The ReSTAGE Collaboration: defining optimal bleeding criteria for onset of early menopausal transition. *Fertil Steril* 2008;89:129–40
9. Randolph JF, Jr, Zheng H, Sowers MR, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:746–54
10. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF, 3rd. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007;87:101–6
11. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. The relationship between obesity and race on inhibin B during the menopause transition. *Menopause* 2005;12:559–66
12. Huddleston HG, Cedars MI, Sohn SH, Giudice LC, Fujimoto VY. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:413–19
13. Randolph JF, Jr, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1555–61
14. Randolph JF, Jr, Sowers M, Gold EB, et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1516–22

### Premature ovarian insufficiency

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6
2. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, et al. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol* 2007;66:557–64
3. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002;155:339–45
4. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, et al. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7
5. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–71
6. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women with underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
7. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6
8. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3
9. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update* 2015;21:787–808
10. Pu D, Xing Y, Gao Y, Gu L, Wu J. Gene variation and premature ovarian failure: a meta analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;182:226–37
11. Li J, Vujovic S, Dalglish R, et al. Lack of associations between ESR1 gene polymorphism and premature ovarian failure in Serbian women. *Climacteric* 2014;17:247–51
12. Qin Y, Vujovic S, Li G, et al. Ethnic specificity of variants on the ESR1, HK3, BRSK1 genes and the 8q22.3 locus: no association with premature ovarian failure (POF) in Serbian women. *Maturitas* 2014;77:64–7
13. La Barbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988;16:115–22
14. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14
15. Mishell DR Jr, Nakamura RM, Crosignani PG, et al. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:60–5

16. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2010;94:1769–74
17. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–61
18. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917–31
19. Gubbala K, Laios A, Gallos I, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014;7:69

#### **Lifestyle, diet and exercise**

1. Grindler NM, Santoro NF. Menopause and exercise. *Menopause* 2015 Sep 21. Epub ahead of print
2. Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):38–41

#### **Urogynecology**

1. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013;19:155–62
2. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Synder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116–20
3. Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;103:254–60
4. Hendrix SL, Cochrane BR, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935–48
5. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. Art. No: CD001405
6. Moore K, Dumoulin C, Bradley C, et al. Adult conservative management. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. Paris: Health Publications Ltd, 2013:1101–228
7. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of oestrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2004;83:892–7
8. Robinson D, Cardozo L, Milsom I, et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014;33:1086–91
9. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. Paris: Health Publications Ltd, 2013:623–728
10. Dmochowski R, Athanasiou S, Reid F, et al. Surgery for urinary incontinence in women. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. Paris: Health Publications Ltd, 2013:1307–76
11. Sultana CJ, Walters MD. Oestrogen and urinary incontinence in women. *Maturitas* 1995;20:129–38
12. Brandberg A, Mellstrom D, Samsioe G. Low dose oral oestriol treatment in elderly women with urogenital infections. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1987;140:33–8
13. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: Third report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:15–20
14. Rees M, Perez-Lopez FR, Ceasu I, et al. EMAS. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012;73:171–4
15. Perrota C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Nq CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):CD005131
16. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J* 2015;26:3–13
17. Cardozo LD, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722–7
18. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001500

#### **Postmenopausal osteoporosis**

1. de Villiers TJ. Bone health and osteoporosis in postmeno- pausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:73–85
2. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878–82
3. ISCD Combined Official Position. 2013. [www.ISCD.org](http://www.ISCD.org)

4. Tre'mollieres FA, Pouille's JM, Drewniak N, et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX model. *J Bone Min Res* 2010;25:1002–9
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
6. 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;310:1353–68
7. de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4
8. de Villiers TJ, Stevenson JC. The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012;15:263–6
9. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–31
10. 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;104:443–51
11. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. for the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708
12. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045–52
13. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds.; Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington, DC: National Academies Press (US), 2011
14. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691
15. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151–4
16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009;339:b3692
17. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22
18. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–41
19. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1–23
20. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479–91
21. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637–45
22. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 3-year randomized, placebo- and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923–34
23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41
24. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68
25. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). European Medicines Agency. EMA/258269/2013
26. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65

#### **Skin, cartilage, connective tissues**

1. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:550–3
2. Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C. The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: may estrogen be a magic bullet? *Menopause Int* 2012;18:139–46
3. Christgau S, Tanko LB, Cloos PA, et al. Suppression of elevated cartilage turnover in postmenopausal women and in ovariectomized rats by estrogen and a selective estrogen-receptor modulator (SERM). *Menopause* 2004;11:508–18

4. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006;54:3194–204
5. Masuda Y, Hirao T, Mizunuma H. Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. *J Dermatol Treat* 2013;24:312–17
6. Verdier-Sevrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric* 2007;10:289–97
7. Surazynski A, Jarzabek K, Haczynski J, Laudanski P, Palka J, Wolczynski S. Differential effects of estradiol and raloxifene on collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Int J Mol Med* 2003;12:803–9

### **Cardiovascular disease**

1. Maruthur NM, Wang N-Y, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary artery disease risk. Results from the PREMIER trial. *Circulation* 2009;119:2026–31
2. Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17:540–56
3. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012;15:217–28
4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13
5. 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;310:1353–68
6. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6
7. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger women. *Ann Intern Med* 2009;122:1016–22
8. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77
9. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804
10. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, et al. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:42–52
11. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229
12. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015;22:976–83
13. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012;345:e6409
14. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–60
15. Hodis HN. ELITE – Does the trial outcome confirm or refute the timing hypothesis of hormone therapy? Presented at the 14th World Congress on Menopause, May 1–4, 2014, Cancun, Mexico
16. Berling IA, Andersen M, Citarella A, et al. Hormone therapy and risk of cardiovascular outcomes and mortality in women treated with statins. *Menopause* 2015;22:369–76

### **Stroke**

1. Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric* 2012;15:229–34
2. 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;310:1353–68
3. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229
4. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519
5. Lobo RA, Clarkson TB. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation. *Menopause* 2011;18:237–40

### **Coagulation, venous thromboembolism disease and MHT**

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I4–8
2. Archer DF, Oger E. Estrogen and progestogen effect on venous thromboembolism in menopausal women. *Climacteric* 2012;15:235–40

3. Scarabin PY. Hormone therapy and venous thrombo- embolism among postmenopausal women. *Front Horm Res* 2014;43:21–32
4. Roach RE, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, et al. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous throm- botic risk factors. *Blood* 2013;122:4264–9
5. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Women’s Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–80
6. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772–80
7. 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;310:1353–68
8. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014;174:25–31
9. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–31
10. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428–32
11. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postme- nopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–5
12. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340–5
13. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495–500
14. Canonico M, Oger E, Conard J, et al. EStrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmeno- pausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1259–65
15. Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18: 488–93
16. Blondon M, Van Hylckama Vlieg A, Wiggins KL, et al. Differential associations of oral estradiol and conjugated equine estrogen with hemostatic biomarkers. *J Thromb Haemost* 2014;12:879–86
17. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071–8
18. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001;85:619–25
19. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmeno- pausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1671–6
20. Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo controlled study in post- menopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1116–21

### Central nervous system

1. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:90–8
2. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health* 2011;7:81–93
3. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833
4. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 2013;173:1429–36
5. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;14:572–9
6. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802–10
7. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmeno- pausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152–61
8. 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;63:945–50



9. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005;118:1232–9
10. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1007–15
11. Henderson VW. Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:99–106
12. 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
13. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489–99
14. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58
15. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138:1031–9
16. 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;76:103–5
17. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163–9
18. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, et al. Hormone therapy and AD dementia: new findings from the Cache County study. *Neurology* 2012;79:1846–52
19. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344:1207–13
20. 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;162:683–90
21. Henderson VW, Ala T, Sainani KL, et al. Raloxifene for women with Alzheimer disease: A randomized controlled pilot trial. *Neurology* 2015;85:1937–44
22. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65–74
23. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Long- term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;78:1841–8
24. Buchtemann D, Luppa M, Bramesfeld A, Riedel-Heller S. Incidence of late-life depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;142:172–9
25. Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322–30
26. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414–20
27. Soares CD, 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: 529–34
28. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1824–30
29. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 2003;43:470–8
30. Christianson MS, Mensah VA, Shen W. Multiple sclerosis at menopause: Potential neuroprotective effects of estrogen. *Maturitas* 2015;80:133–9
31. Wang P, Li J, Qiu S, Wen H, Du J. Hormone replacement therapy and Parkinson's disease risk in women: a meta- analysis of 14 observational studies. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2015;11:59–66
32. Parkinson Study Group POETRY Investigators. A randomized pilot trial of estrogen replacement therapy in post- menopausal women with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:757–60
33. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:1447–51

### **Breast cancer**

1. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmeno- pausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243–53
2. 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 pro- gestin. *Maturitas* 2006;55:103–15
3. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589–93

4. Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Cancer* 2011;128:144–56
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27
6. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684–92
8. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–86
9. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027–32
10. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:717–22
11. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135–46
12. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013;8:e78016
13. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65–73

#### **Endometrial safety and bleeding**

1. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799–816
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Practice Bulletin no. 128. *Obstet Gynecol* 2012;120:197–206
3. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553–5
4. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1213–23
5. Weidnerpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131–7
6. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000402
7. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370–5
8. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739–48
9. Allen N, Tsilidis K, Key T, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394–403
10. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011;18:1060–6
11. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018–24
12. Stovall DW, Utian WH, Gass ML, et al. The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause* 2007;14:510–17
13. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. Scandinavian Long Cycle Study Group. *Maturitas* 1999;32:161–70
14. Erkkola R, Kumento U, Lehmuskoski S, Mattila L, Mustonen M. No increased risk of endometrial hyperplasia with fixed long-cycle estrogen-progestogen therapy after five years. *J Br Menopause Soc* 2004;10:9–13
15. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394–403

16. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911–18
17. Clarke MJ. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000486
18. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000;95:95–103
19. Ronkin S, Northington R, Baracat E, et al. Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;105:1397–404
20. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015;22:36–43
21. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O; Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014;17:173–82
22. Goldstein SR, Neven P, Cummings S, et al. Postmenopausal evaluation and risk reduction with lasofoxifene (PEARL) trial: 5-year gynecologic outcomes. *Menopause* 2011;18:17–22

### **Ovarian cancer**

1. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–72
2. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835–42
3. Gompel A, Burger H. A Commentary on a recent update of the ovarian cancer risk attributable to menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2015;18:376–8

### **Lung cancer**

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108
2. Weir HK, Thompson TD, Soman A, Møller B, Leadbetter S. The past, present, and future of cancer incidence in the United States: 1975 through 2020. *Cancer* 2015;121:1827–37
3. Gallagher LG, Rosenblatt KA, Ray RM, et al. Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 2013;24:1305–14
4. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Reproductive and hormonal factors and the risk of lung cancer: the EAGLE study. *Int J Cancer* 2013;132:2630–9
5. Greiser CM, Greiser EM, Dörren M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer – systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:198–204
6. Clague J, Reynolds P, Sullivan-Halley J, et al. Menopausal hormone therapy does not influence lung cancer risk: results from the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:560–4
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women’s Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413–21
8. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women’s Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243–51
9. 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;310:1353–68
10. Schwartz AG, Ray RM, Cote ML, et al. Hormone use, reproductive history and risk of lung cancer: the Women’s Health Initiative studies. *J Thorac Oncol* 2015;10:1004–13

### **Colorectal cancer**

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383:1490–502
2. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128:705–12
3. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574–82
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288: 321–33
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12
6. Prentice RL, Pettinger M, Beresford SA. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women’s Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1531–7

7. 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;310:1353–68
8. Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, et al. Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias? *Eur J Epidemiol* 2012;27:439–52
9. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708

### **Cervical cancer**

1. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/incidence/uk-cervical-cancer-incidence-statistics> (section reviewed 11/06/2014)
2. Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:87–107
3. Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, et al. Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:410–19
4. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, et al. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000;133:942–50
5. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen HK, Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol–progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;131:E537–43

### **Upper gastrointestinal cancers**

1. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003;105:408–12
2. McGlynn KA, Sahasrabudhe VV, Campbell PT, et al. Reproductive factors, exogenous hormone use and risk of hepatocellular carcinoma among US women: results from the Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl):1266–72
3. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007;56:1671–7
4. Lindblad M, García Rodríguez LA, Chandanos E, Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2006;94:136–41
5. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:20–38
6. Wang BJ, Zhang B, Yan SS, et al. Hormonal and reproductive factors and risk of esophageal cancer in women: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2015 Mar 23. Epub ahead of print
7. Gallus S, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C. Post-menopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. *Int J Cancer* 2002;99:762–3

### **General and sexual quality of life in the menopause**

1. Lindau ST, Gavrilova N. Sex, health, and years of sexually active life gained due to good health: Evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. *BMJ* 2010;340:c810
2. Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. *Climacteric* 2013;16:235–9
3. Appa AA, Creasman J, Brown JS, et al. The impact of multimorbidity on sexual function in middle-aged and older women: beyond the single disease perspective. *J Sex Med* 2014;11:2744–55
4. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:442–52
5. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001;76:456–60
6. Lonne-Hoffmann RA, Dennerstein L, Lehert P, Szoek C. Sexual function in the late postmenopause: a decade of follow-up in a population-based cohort of Australian women. *J Sex Med* 2014;11:2029–38
7. Erekson EA, Martin DK, Ratner ES. Oophorectomy: the debate between ovarian conservation and elective oophorectomy. *Menopause* 2013;20:110–14
8. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481–9
9. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. *J Sex Med* 2011;8:294–302
10. Bitzer J, Giraldi A, Pfaus J. A standardized diagnostic interview for hypoactive sexual desire disorder in women: standard operating procedure (SOP Part 2). *J Sex Med* 2013;10:50–7
11. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489–510
12. Levine K, Williams R, Harmann K. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:661–6

13. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014;17:3–9
14. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557–63
15. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012;15:267–74
16. Nappi RE, Domoney C. Pharmacogenomics and sexuality: a vision. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):25–30
17. Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:875–87
18. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2012;15:213–16
19. Nastro CO, Lara LA, Ferriani RA, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. Art. No.: CD009672
20. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:804–14

### **Androgen therapy for perimenopausal and postmenopausal women**

1. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53
2. Haring R, Hannemann A, John U, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408–15
3. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, et al. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5305–13
4. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015;12:358–73
5. Randolph JF, Jr, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:258–66
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994
7. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489–510
8. Davis SR, Papalia MA, Norman RJ, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treatment of decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a placebo-controlled randomized, dose-ranging study. *Ann Intern Med* 2008;148:569–77
9. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis S. Transdermal testosterone improves mood, well being and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003;10:390–8
10. Fooladi E, Bell RJ, Jane F, Robinson PJ, Kulkarni J, Davis SR. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:831–9
11. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing, 2013
12. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536–42
13. Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008;359:2005–17
14. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, et al. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril* 2003;79:925–31
15. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284–90
16. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:1262–70
17. Sievers C, Klotsche J, Pieper L, et al. Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163:699–708
18. Laughlin GA, Goodell V, Barrett-Connor E. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:740–7
19. Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, et al. Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;204:255–61

20. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath BP, Davis SR. Parental testosterone improves endothelium-dependent and independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:158–61
21. Davison S, Thippahawong J, Blanchard J, et al. Pharmacokinetics and acute safety of inhaled testosterone in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2005;45:177–84
22. Lellamo F, Volterrani M, Caminiti G, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1310–16
23. Davis SR, Davison SL, Gavrilescu M, et al. Effects of testosterone on visuospatial function and verbal fluency in postmenopausal women: results from a functional magnetic resonance imaging pilot study. *Menopause* 2014;21:410–14
24. Davison SL, Bell RJ, Gavrilescu M, et al. Testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women: Results from a pilot study. *Maturitas* 2011;70: 307–11
25. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1642–53
26. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3676–81
27. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923–31
28. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, et al. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:590–607

### **Complementary therapies**

1. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001395
2. Shakeri F, Taavoni S, Goushegir A, Haghani H. Effectiveness of red clover in alleviating menopausal symptoms: a 12-week randomized, controlled trial. *Climacteric* 2015;18:568–73
3. Taylor-Swanson L, Thomas A, Ismail R, et al. Effects of traditional Chinese medicine on symptom clusters during the menopausal transition. *Climacteric* 2015;18:142–56
4. Lim TY, Considine A, Quaglia A, Shawcross DL. Subacute liver failure secondary to black cohosh leading to liver transplantation. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2013009325
5. Liu Y-R, Jiang Y-L, Huang R-Q, Yang J-Y, Xiao B-K, Dong J-X. *Hypericum perforatum* L. preparations for menopause: a meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric* 2014;17:325–35
6. Carpenter JS, Burns DS, Wu J, et al. Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med* 2013;28:193–200
7. Norton S, Chilcot J, Hunter MS. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. *Menopause* 2014;21:574–8
8. Castelo Branco de Luca A, Maggio da Fonseca A, Carvalho Lopes CM, Bagnoli VR, Soares Jr JM, Baracat EC. Acupuncture-ameliorated menopausal symptoms: single-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Climacteric* 2011;14:140–5
9. Chiu HY, Shyu YK, Chang PC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms in breast cancer survivors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Nurs* 2015 Jun 3. Epub ahead of print
10. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015;22: 234–44
11. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:291–8
12. Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, et al. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG* 2015; 122:565–75
13. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause* 2014;21:807–14

### **Bioidentical hormone therapy**

1. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11:356–67
2. MacLennan AH, Sturdee DW. The ‘bioidentical/bioequivalent’ hormone scam. *Climacteric* 2006;9:1–3
3. The Endocrine Society: Position Statement: Bioidentical Hormones, October 2006: <http://www.endosociety.org>
4. Huntley AL. Compounded or confused? Bioidentical hormones and menopausal health. *Menopause Int* 2011;17:16–18
5. Schmidt P. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257–71

6. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. Committee Opinion No. 532. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120:411–15
7. de Villers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4

#### **Vasomotor symptoms: MHT and pharmacologic treatments**

1. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831–7
2. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–71
3. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD004923
4. Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1171–9
5. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059–63
6. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827–34
7. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578–83
8. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:161–6
9. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23:6919–30
10. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 2008;15:655–60
11. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010;28:3278–83
12. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:267–74
13. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337–45
14. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:818–24
15. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001;19:4280–90
16. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41–8
17. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1058–66
18. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28:5147–52
19. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18–26
20. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause* 2007;14:841–5
21. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109:823–30
22. Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C. Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis. *Menopause* 2009;16:477–83
23. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30–9
24. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693
25. Noehr-Jensen L, Zwisler ST, Larsen F, Sindrup SH, Damkier P, Brosen K. Escitalopram is a weak inhibitor of the CYP2D6-catalyzed O-demethylation of (+)-tramadol but does not reduce the hypoalgesic effect in experimental pain. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:626–33
26. Lash TL, Pedersen L, Cronin-Fenton D, et al. Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram. *J Cancer* 2008;99:616–21

#### **Postmenopausal vulvovaginal atrophy**

1. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557–63
2. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36–44
3. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEX and Relationships) Survey: Implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013;10:2232–41
4. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194–203
5. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric* 2015;18:121–34
6. Simon JA, Maamari RV. Ultra-low-dose vaginal estrogen tablets for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):37–43
7. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local estrogen therapy for vaginal atrophy in post menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD 001500
8. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the IMS Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22
9. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015;18:226–32
10. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning. *J Sex Med* 2009;6:603–16
11. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:233–40
12. Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:142–54
13. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with post-menopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014;78:91–8
14. Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2013;16:305–12

#### Novel menopause therapies

1. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, et al. other participating members of the VVA Prasterone Group. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015;22:950–63
2. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, et al. VVA Prasterone Group. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:590–607
3. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:233–40
4. Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric* 2013;16:618–28
5. Smith CL, Santen RJ, Komm B, Mirkin S. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Res* 2014;16:212

#### RANZCOG, 2020

1. Baber RJ. East is east and West is west: perspectives on the menopause in Asia and The West. *Climacteric* 2014;17(1):23-8. doi: 10.3109/13697137.2013.830607
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15(2):105-14. doi:10.3109/13697137.2011.650656, 10.3109/13697137.2011.650656
3. RA, Hunter MS. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *BMJ (Clinical research ed)* 2017;359:j5101. doi: 10.1136/bmj.j5101 [published Online First: 2017/11/25]
4. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004(4):CD002978. doi: 10.1002/14651858.CD002978.pub2
5. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause* 2015;22(7):694-701
6. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2016;19(4):313-5. doi:10.1080/13697137.2016.1196047, 10.1080/13697137.2016.1196047
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, Henderson VW, Newhouse PA, Schmidt PJ, Scott NF, Shively CA, Soares CN.



Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010; 17: 815-22.

8. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015 Apr;17(4):531-9
9. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19(2):109-50. doi:10.3109/13697137.2015.1129166
10. Gartoulla P, Bell RJ, Worsley R, Davis SR. Moderate-severely bothersome vasomotor symptoms are associated with lowered psychological general wellbeing in women at midlife. *Maturitas.* 2015 Aug;81(4):487-92
11. Hickey M, Szabo therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394(10204):1159-68. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31709-x [published Online First: 2019/09/03]
12. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017;318(10):927-38. doi: 10.1001/jama.2017.11217 [published Online First: 2017/09/13]
13. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;3:CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4
14. Manson J. MHT and Health outcomes during intervention and post stopping phases of WHI. *JAMA* 2013;310:1353-68
15. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research* 2018;168:83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014 [published Online First: 2018/06/25]
16. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy - results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84(6):961-7
17. Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou MH, Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause.* 2011;18(5):488-93. doi:10.1097/gme.0b013e3181f9f7c3, 10.1097/gme.0b013e3181f9f7c3
18. Renoux C, Dell-aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: an nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519
19. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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(3):321-33. doi:10.1001/jama.288.3.321
20. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12. doi:10.1001/jama.291.14.1701
21. Allen N, Tsilidis K, Key T et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394-403
22. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61687-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61687-1)
23. Davis SR, Baber R. Reproductive endocrinology: Menopausal hormone therapy-ovarian cancer risk revisited. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(6):322-3. doi: 10.1038/nrendo.2015.33
24. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003;290(13):1739-1748. doi:10.1001/jama.290.13.1739
25. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA.* 2005;293(3):330
26. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, Pickar JH. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med.* 2001;135(7):493
27. Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric* 2014;17(5):564-79. doi: 10.3109/13697137.2014.929651 [published Online First: 2014/07/08]
28. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016(8):Cd001500. doi: 10.1002/14651858.CD001500.pub3 [published Online First: 2016/09/01]
29. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, Shifren J, Chen C, Kaunitz AM, Cauley JA, Manson JE. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25:11-20 doi:10.1097/GME.0000000000000956.

30. Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2019;26(4):431-453. doi:10.1097/GME.0000000000001221.
31. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. doi:10.1136/bmj.k4810, 10.1136/bmj.k4810
32. Simon JA. What if the Women's Health Initiative had used transdermal estradiol and oral progesterone instead? *Menopause* 2014;21(7):769-83. doi: 10.1097/GME.000000000000169
33. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(10):4660-66. doi: 10.1210/jc.2019-01603 [published Online First: 2019/09/10]
34. 26. Huang KE, Baber R, Asia Pacific Tibolone Consensus G. Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2010;13(4):317-27. doi: 10.3109/13697131003681458
35. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708. doi:10.1056/NEJMoa0800743, 10.1056/NEJMoa0800743
36. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Parnel B, von Mauw EM, Nijland EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG*. 2007;114(12):1522-9. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01537.x
37. Gaudard AMIS, Silva de Souza S, Puga MES, et al. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *The Cochrane Database Of Systematic Reviews* 2016(8):CD010407. doi: 10.1002/14651858.CD010407.pub2
38. Tao WW, Tao XM, Song CL. Effects of non-pharmacological supportive care for hot flushes in breast cancer: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2017;25(7):2335-47. doi: 10.1007/s00520-017-3691-y [published Online First: 2017/04/12]
39. Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer. *Climacteric* 2019;22(6):572-78. doi: 10.1080/13697137.2019.1646718
40. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1758-64
41. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?; 2016; Great Britain. Informa Healthcare.
42. Hickey M, Allardice K, Wolke L, et al. Silicone Vs. Water-Based Lubricant for Symptomatic Vaginal Dryness After Breast Cancer: Preliminary Findings From a Randomized Trial. *Reproductive Sciences*. 2015:63A-63A
43. Juraskova I, Jarvis S, Mok K, et al. The acceptability, feasibility, and efficacy (phase I/II study) of the OVERcome (Olive Oil, Vaginal Exercise, and MoisturizeR) intervention to improve dyspareunia and alleviate sexual problems in women with breast cancer. *The Journal Of Sexual Medicine* 2013;10(10):2549-58. doi: 10.1111/jsm.12156
44. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A Practical Solution for Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33(30):3394-400. doi: 10.1200/JCO.2014.60.7366 [published Online First: 2015/07/27]
45. Aguiar LB, Politano CA, Costa-Paiva L, Juliato CRT. Efficacy of fractional CO2 laser, promestriene, and vaginal lubricant in the treatment of urinary symptoms in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Lasers Surg Med*. 2020 Jan 28. doi: 10.1002/lsm.23220
46. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, Iglesia CB. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause*. 2020 Jan;27(1):50-56. doi: 10.1097/GME.0000000000001416.
47. Politano C, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC, Baccaro LF. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause* 2019;26(8):833-840. doi:10.1097/GME.0000000000001333.
48. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Afonso Fonseca FL, Simardi Santiago LH, Wajsfeld T, Fernandes CE. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018 Jan;25(1):21- 28. doi: 10.1097/GME.0000000000000955
49. Wallace SL, Sokol ER, Enemchukwu, EA. Vaginal energy-based devices - characterization of adverse events based on the last decade of MAUDE safety reports. *Menopause* 2020 doi:10.1097/GME.0000000000001661
50. Cohen PA, Brennan A, Marino JL, et al. Managing menopausal symptoms after breast cancer - A multidisciplinary approach. *Maturitas* 2017;105:4-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.013 [published Online First: 2017/05/06]
51. Zuo SW, Wu H, Shen W. Vaginal estrogen and mammogram results: case series and review of literature on treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM) in breast cancer survivors. *Menopause*. 2018;25(7):828-836. doi:10.1097/GME.0000000000001079.

52. Sinno AK, Pinkerton J, Febraro T, Jones N, Khanna N, Temkin S, et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society. *Gynecologic oncology*. 2020;157(2):303-6.
53. Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, Czerwenka K, Zeillinger R, Bodner-Adler B. Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters. *Anticancer research*. 2010;30(4):1341-5.
54. Martin JD, Hähnel R, McCartney AJ, De Klerk N. The influence of estrogen and progesterone receptors on survival in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*. 1986;23(3):329-35.
55. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*. 2020;134:56-61.
56. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and management: NICE, 2018.
57. Kenemans 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. *The Lancet Oncology* 2009;10(2):135-46. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3
58. Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, et al. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature. *Maturitas* 2016 doi: 10.1016/j.maturitas.2016.07.018
59. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Trial does not change the conclusions of Cochrane review of long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2012;345:e8141. doi: 10.1136/bmj.e8141

#### **NAMS, 2020**

1. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292-303.
2. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:661-666.
3. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med* 2009;6:2133-2142.
4. Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas* 2016;83:40-44.
5. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause* 2013;20:1043-1048.
6. Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. *J Sex Med* 2017;14: 413-424.
7. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey. *J Sex Med* 2013;10:1790-1799.
8. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med* 2017;14:425-433.
9. Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study Investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause* 2019;26:485-491.
10. Shifren JL, Zincavage R, Cho EL, et al. Women's experience of vulvovaginal symptoms associated with menopause. *Menopause* 2018;26:341-349.
11. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012;15: 267-274.
12. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014;21:1063-1068.
13. Shifren JL. Genitourinary syndrome of menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2018;61:508-516.
14. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013;19:155-162.
15. Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY, Yeh J. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999;71:1099-1102.
16. Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, et al. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1325-1330.
17. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:216-222.

18. Griebbling TL, Liao Z, Smith PG. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:630-635.
19. Gorodeski GI. Estrogen modulation of epithelial permeability in cervical-vaginal cells of premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:1012-1019.
20. Bachmann GA, Cheng RJ, Rovner E. Vulvovaginal complaints. In: Lobo RA, editor. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*, 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press; 2007:263-270.
21. Pudney J, Quayle AJ, Anderson DJ. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. *Biol Reprod* 2005;73: 1253-1263.
22. Meditz AL, Moreau KL, MaWhinney S, et al. CCR5 expression is elevated on endocervical CD4<sup>+</sup> T cells in healthy postmenopausal women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:221-228.
23. White HD, Yeaman GR, Givan AL, Wira CR. Mucosal immunity in the human female reproductive tract: cytotoxic T lymphocyte function in the cervix and vagina of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Repro Immunol* 1997;37:30-38.
24. Sivo A, Lajoie J, Kimani J, et al. Age and menopause affect the expression of specific cytokines/chemokines in plasma and cervical lavage samples from female sex workers in Nairobi, Kenya. *Immun Ageing* 2013;10:42.
25. Thoma ME, Gray RH, Kiwanuka N, et al. Longitudinal changes in vaginal microbiota composition assessed by gram stain among never sexually active pre- and postmenarcheal adolescents in Rakai, Uganda. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:42-47.
26. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014;21:450-458.
27. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:4680-4687.
28. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011;118:533-549.
29. Lai SK, Hida K, Shukair S, et al. Human immunodeficiency virus type 1 is trapped by acidic but not by neutralized human cervicovaginal mucus. *J Virol* 2009;83:11196-11200.
30. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Landers DV, Sweet RL. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:663-668.
31. Chernes TL, Meyn LA, Krohn MA, Lurie JG, Hillier SL. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2003;37:319-325.
32. Pybus V, Onderdonk AB. Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 1999;1:285-292.
33. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis* 1999;180:1863-1868.
34. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998;178:446-450.
35. Gosmann C, Anahtar MN, Handley SA, et al. Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women. *Immunity* 2017;46:29-37.
36. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1272-1277.
37. Hillier SL, Lau RJ. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis* 1997;25:S123-S126.
38. Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in postmenopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One* 2011;6:e26602.
39. Shen J, Song N, Williams CJ, et al. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016;6:24380.
40. Mitchell CM, Srinivasan S, Zhan X, et al. Vaginal microbiota and genitourinary menopausal symptoms: a cross-sectional analysis. *Menopause* 2017;24:1160-1166.
41. Brotman RM, Ravel J, Cone RA, Zenilman JM. Rapid fluctuation of the vaginal microbiota measured by Gram stain analysis. *Sex Transm Infect* 2010;86:297-302.
42. Cauci S, Driussi S, De Santo. et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol* 2002;40:2147-2152.
43. Gliniewicz K, Schneider GM, Ridenhour BJ, et al. Comparison of the vaginal microbiomes of premenopausal and postmenopausal women. *Front Microbiol* 2019;10:193.
44. Galhardo CL, Soares JM, Simoes RS, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:85-89.
45. Heineman C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol* 2005;51:777-781.
46. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, et al. Addressing vulvovaginal atrophy (VVA)/genitourinary syndrome of menopause (GSM) for healthy aging women. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:561.

47. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Drugs Aging* 2019;36:897-908.
48. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric* 2014;17:342-347.
49. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262-266.
50. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005;294: 91-96.
51. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3040-3043.
52. Taylor CE, Meisel JL. Management of breast cancer therapy-related sexual dysfunction. *Oncology* 2017;31:726-729.
53. Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C, Sa´ DS, Costa-Paiva L, Martinez EZ. Menopause symptoms and quality of life in women aged 45 to 65 years with and without breast cancer. *Menopause* 2005;12:436-443.
54. Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Ganz PA. Factors related to sexual function in postmenopausal women with a history of breast cancer. *Menopause* 2001;8:111-119.
55. Knopf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist* 2006;11:96-110.
56. Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avis NE. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006;24:2815-2821.
57. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, et al. Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2001;92:1288-1298.
58. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Kahn B, Belin TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1054-1064.
59. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, Kallak TK, Poromaa IS. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause* 2013;20:162-168.
60. Bradford A. Sexual outcomes of aromatase inhibitor therapy in women with breast cancer: time for intervention. *Menopause* 2013;20:128-129.
61. Kaunitz AM. Sexual dysfunction with aromatase inhibitor therapy: an underestimated problem? *NEJM Journal Watch: Women's Health* 2013;
62. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A; ATAC Trialsta9 Group. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex," tamoxifen alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:273-284.
63. Whelan TJ, Pritchard KI. Managing patients on endocrine therapy: focus on quality-of-life issues. *Clin Cancer Res* 2006;12:1056s-1060s.
64. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-6940.
65. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010;67:233-
66. Kirchheiner K, Fidarova E, Nout RA, et al. Radiation-induced morphological changes in the vagina. *Strahlenther Onkol* 2012;188:1010-1017.
67. Fisher BK. Normal anatomy of the vulva. In: Fisher BK, Margesson LJ, editors. *Genital Skin Disorders: Diagnosis and Treatment*. St Louis, MO: Mosby; 1998. pp. 99-107.
68. Sobel JD, Reichman O, Misra D, Yoo W. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet Gynecol* 2011;117:850-855.
69. Capobianco G, Donolo E, Borghero G, Dessole F, Cherchi PL, Dessole S. Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:397-403.
70. Mercier J, Morin M, Zaki D, et al. Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: a single-arm feasibility study. *Maturitas* 2019;125:57-62.
71. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117:922-927.
72. Mitchell CM0, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:681-
73. Jozkowski KN, Herbenick D, Schick V, Reece M, Sanders SA, Fortenberry JD. Women's perceptions about lubricant use and vaginal wetness during sexual activities. *J Sex Med* 2013;10:484-492.
74. Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, Kyriakidou M, Falagas M, Athanasiou S. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;229:45-56.
75. Hickey M, Marino JL, Braat S, Wong S. A randomized, double-blind, crossover trial comparing a silicone-versus water-based lubricant for sexual discomfort after breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158:79-90.
76. Dezzutti CS, Brown ER, Moncla B, et al. Is wetter better? An evaluation of over-the-counter personal lubricants for safety and anti-HIV-1 activity. *PLoS One* 2012;7:e48328.

77. Wilkinson EM, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM, Brotman RM. Personal and clinical vaginal lubricants: impact on local vaginal micro- environment and implications for epithelial cell host response and barrier function. *J Infect Dis* 2019;220:2009-2018.
78. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151-161.
79. Brown JM, Hess KL, Brown S, Murphy C, Waldman AL, Hezareh M. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol* 2013;121:773-780.
80. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel- group, clinical trial. *J Sex Med* 2013;10:1575-1584.
81. Grimaldi EP, Restaino S, Inglese S, et al. Role of high molecular weight hyaluronic acid in postmenopausal vaginal discomfort. *Minerv Ginecol* 2012;64:321-329.
82. Ekin M, Yasar L, Savan K, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283: 539-543.
83. LeDonne M, Caruso C, Mancuso A, et al. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:1319- 1323.
84. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Erlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008;15:51-58.
85. Santen RJ, Pinkerton JV, Liu JH, et al. Workshop on normal reference ranges for estradiol in postmenopausal women, September 2019, Chicago, Illinois. *Menopause* 2020;27:614-624.
86. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728-753.
87. Mitchell CM, Srinivasan S, Plantinga A, et al. Associations between improvement in genitourinary symptoms of menopause and changes in the vaginal ecosystem. *Menopause* 2018;25:500-507.
88. Lindau ST, Dude A, Gavrilova N, Hoffmann JN, Schumm LP, McClintock MK. Prevalence and correlates of vaginal estrogenization in postmenopausal women in the United States. *Menopause* 2017;24:536-545.
89. Estrace [package insert]. Madison, NJ: Allergan; 2018.
90. Premarin [package insert]. Philadelphia, PA: Pfizer; 2015.
91. Estragyn [product monograph]. Montreal, Quebec, Canada: Searchlight Pharma; 2016.
92. Imvexxy [package insert]. Boca Raton, FL: TherapeuticsMD; 2019.
93. Vagifem [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; 2019.
94. Yuvaferm [package insert]. Bridgewater, NJ: Amneal Pharmaceuticals; 2016.
95. Intrarosa [package insert]. Waltham, MA: Amag Pharmaceuticals; 2018 .
96. Estring [product insert]. New York: Pfizer; 2015.
97. Osphena [package insert]. Florham Park, NJ: Shionogi; 2019.
98. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:259-263.
99. Ayton RA, Darling GM, Murkies AL, et al. A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:351-358.
100. Nachtigall L. Clinical trial of the estradiol vaginal ring in the U.S. *Maturitas* 1995;22:S43-S47.
101. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udomsubpayakul U, Chit-tacharoen A. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:255-260.
102. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17beta- estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000;7:156-161.
103. Barentsen R, van de Weijer PH, Schram JH. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estradiol vaginal cream for urogenital atrophy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;7:73-80.
104. Casper F, Petri E. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. Vaginal Ring Study Group. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:171-176.
105. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Alander U, Selinus I. A comparative multicenter study of the effects of continuous low-dose estradiol released from a new vaginal ring versus estradiol vaginal pessaries in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:624-632.
106. Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestradiol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG* 2000;107:1029-1034.
107. Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005;8:83-92.
108. Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44:137-144.

109. Dugal R, Hesla K, Sørdal T, Aase KH, Lilleidet O, Wickstrøm E. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vaginotories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:293-297.
110. Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P. Efficacy of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas* 1991;13:99-107.
111. Garcia LE. Efficiency of vaginal ovules of estriol for treatment of symptoms of menopause. *Investigacion Medica Internacional* 1993;19: 159-165.
112. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD001500.
113. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124: 1147-1156.
114. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001405.
115. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116-120.
116. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR Jr. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011;18:962-966.
117. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary incontinence in women: a review. *JAMA* 2017;318:1592-1604.
118. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, Lai J, Setodji CM, Clemens JQ; Urologic Diseases of America Project. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology* 2016;90:50-55.
119. Ferrante KL, Wasenda EJ, Jung CE, Adams-Piper ER, Lukacz ES. Vaginal estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2019; [published online ahead of print June 19, 2019].
120. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-757.
121. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-1079.
122. Dessie SG, Armstrong K, Modest AM, Hacker MR, Hota LS. Effect of vaginal estrogen on pessary use. *Int Urogynecol J* 2016;27:1423-1429.
123. Lee JS, Ettinger B, Stanczyk FZ, et al. Comparison of methods to measure low serum estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3791-3797.
124. Schmidt G, Andersson SB, Nordle O, Johansson CJ, Gunnarsson PO. Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:253-260.
125. Naessen T, Rodriguez-Macias K. Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17beta-estradiol in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:944-947.
126. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002; 9:179-187.
127. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002; 99:556-562.
128. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 microg 17beta-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010;13:219-227.
129. Stanczyk FZ, Lee JS, Santen RJ. Standardization of steroid hormone assays: why, how, and when? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1713-1719.
130. Luisi M, Franchi F, Kicovic PM. A group-comparative study of effects of Ovestin cream versus premarin cream in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas* 1980;2:311-319.
131. Martin PL, Yen SS, Burnier AM, Hermann H. Systemic absorption and sustained effects of vaginal estrogen creams. *JAMA* 1979;242:2699-2700.
132. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hammond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994;84: 215-218.
133. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15:263-267.
134. Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:326-328.
135. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25:11-20.
136. Constantine GD, Graham S, Lapane K, et al. Endometrial safety of low-dose vaginal estrogens in menopausal women: a systematic evidence review. *Menopause* 2019;26:800-807.

137. Crandall CJ, Diamant A, Santoro N. Safety of vaginal estrogens: a systematic review. *Menopause* 2020;27:339-360.
138. Bhupathiraju N, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause* 2018;26:603-610.
139. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364: k4810. Erratum in: *BMJ* 2019;364:1162.
140. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159-1168.
141. Femring [package insert]. Rockaway, NJ: Warner Chilcott; 2009.
142. Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008;112:1053-1060.
143. Pickar JH, Amadio JM, Bernick BA, Mirkin S. Pharmacokinetic studies of solubilized estradiol given vaginally in a novel softgel capsule. *Climacteric* 2016;19:181-187.
144. Simon JA, Archer DF, Constantine GD, et al. A vaginal estradiol softgel capsule, TX-004HR, has negligible to very low systemic absorption of estradiol: efficacy and pharmacokinetic data review. *Maturitas* 2017;99:51-58.
145. Constantine GD, Simon JA, Pickar JH, et al. Estradiol vaginal inserts (4 mg and 10 mg) for treating moderate to severe vulvar and vaginal atrophy: a review of phase 3 safety, efficacy and pharmacokinetic data. *Curr Med Res Opin* 2018;34:2131-2136.
146. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23:243-256.
147. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, et al; other participants of VVA Prasterone Group. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause* 2015;22:1289-1295.
148. Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:142-154.
149. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA; Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2013;20:623-630.
150. Bachmann GA, Komi JO; Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480-486.
151. Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, et al. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Menopause* 2019;26:611-621.
152. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA; The Ospemifene Study Group. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013;20:418-427.
153. Schiavi MC, Di Pinto A, Sciuga V, et al. Prevention of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women with genitourinary syndrome: outcome after 6 months of treatment with ospemifene. *Gynecol Endocrinol* 2018;34:140-143.
154. Wurz GT, Soe LH, Degregorio MW. Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer. *Maturitas* 2013;74:220-225.
155. Eigeliene N, Kangas L, Hellmer C, Kauko T, Erkkola R, Haïrkoïnen P. Effects of ospemifene, a novel selective estrogen-receptor modulator, on human breast tissue *ex vivo*. *Menopause* 2016;23:719-730.
156. Cai B, Simon J, Villa P, et al. Lower incidence and recurrence of breast cancer in ospemifene treated patients with vulvovaginal atrophy (VVA). *Maturitas*. In press.
157. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, Eugster-Hausmann M, Gut R. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol* 2010;116:876-883.
158. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, et al; SOGC Joint Committee- Clinical Practice Gynaecology and Urogynaecology. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26: 503-515.
159. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. Genitourinary tract changes. *Obstet Gynecol* 2004;104:56S-61S.
160. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD008240.
161. Burrows LJ, Goldstein AT. The treatment of vestibulodynia with topical estradiol and testosterone. *Sex Med* 2013;1:30-33.
162. Witherby S, Johnson J, Demers L, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist* 2011;16:424-431.



163. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:313-319.
164. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837-847.
165. US Food and Drug Administration. FDA warns against use of energy-based devices to perform vaginal "rejuvenation" or vaginal cosmetic procedures: FDA Safety Communication. July 30, 2018.
166. Ong MW, Bashir SJ. Fractional laser resurfacing for acne scars: a review. *Br J Dermatol* 2012;166:1160-1169.
167. Tierney EP, Hanke CW. Fractionated carbon dioxide laser treatment of photoaging: prospective study in 45 patients and review of the literature. *Dermatol Surg* 2011;37:1279-1290.
168. Tierney EP, Hanke CW. Ablative fractionated CO<sub>2</sub> laser resurfacing for the neck: prospective study and review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2009;8:723-731.
169. Peterson JD, Goldman MP. Rejuvenation of the aging chest: a review and our experience. *Dermatol Surg* 2011;37:555-571.
170. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, et al. Microablative fractional CO<sub>2</sub> laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. *Menopause* 2019;26:248-255.
171. Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, et al. Fractional CO<sub>2</sub> laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Lasers Med Sci* 2018;33:1047-1054.
172. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Pecchio S, Nappi RE. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: are we facing new and safe hopes? *Clin Breast Cancer* 2015;15:413-420.
173. Filippini M, Luvero D, Salvatore S, et al. Efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome: a multicenter study. *Menopause* 2020;27:43-49.
174. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al. Fractional microablative CO<sub>2</sub> laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. *Menopause* 2018;25:657-662.
175. Perino A, Calligaro A, Forlani F, et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO<sub>2</sub> laser. *Maturitas* 2015;80:296-301.
176. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, et al. Fractional CO<sub>2</sub> laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:841-846.
177. Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO<sub>2</sub> laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause* 2017;24:810-814.
178. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 2015;30:429-436.
179. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018;25:21-28.
180. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: the VeLVET Trial. *Menopause* 2020;27:50-56.
181. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC, Baccaro LF. Fractional CO<sub>2</sub> laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause* 2019; 26:833-840.
182. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med* 2017;49:160-168.
183. Gordon C, Gonzales S, Krychman ML. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *Menopause* 2019;26:423-427.
184. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Fractional laser treatment of vulvovaginal atrophy and US Food and Drug Administration Clearance: position statement. May 2016. Reaffirmed July 2018.
185. Alshiek J, Garcia B, Minassian V, et al. Vaginal energy-based devices [published online ahead of print April 22, 2020]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*.
186. Shobeiri SA, Kerkhof M, Minassian VA, Bazi T; IUGA Research and Development Committee. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. *Int Urogynecol J* 2019;30:371-376.
187. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document. *Neurourol Urodyn* 2019;38:1009-1023.
188. Moreno AC, Sikka SK, Thacker HL. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: treatments are available. *Cleve Clin J Med* 2018;85:760-766 Erratum in: *Cleve Clin J Med* 2018; 85:860.
189. Phua C, Baber R. The management of menopausal symptoms in women following breast cancer: an overview. *Drugs Aging* 2018;35: 699-705.
190. Streicher L, Simon JA. Sexual function post-breast cancer. *Cancer Treat Res* 2018;173:167-189.

191. Goetsch M, Lim JY, Caughey AB. A practical solution for dyspareunia in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2015;33:3394-3400.
192. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause* 2020;27:361-370.
193. Pavlovic RT, Jankovic SM, Milovanovic JR, et al. The safety of local hormonal treatment for vulvovaginal atrophy in women with estrogen receptor-positive breast cancer who are on adjuvant aromatase inhibitor therapy: meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e731-e740.
194. Martel C, Labrie F, Archer DF, et al; other participating members of the Prasterone Clinical Research Group. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5 mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;159:142-153.
195. Quick AM, Zvinovski F, Hudson C, et al. Fractional CO<sub>2</sub> laser therapy for genitourinary syndrome of menopause for breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2020;28:3669-3677.
196. Areˆas F, Valadares ALR, Conde DM, Costa-Paiva L. The effect of vaginal erbium laser treatment on sexual function and vaginal health in women with a history of breast cancer and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause: a prospective study. *Menopause* 2019;26:1052-1058.
197. Flint R, Cardozo L, Grigoriadis T, Rantell A, Pitsouni E, Athanasiou S. Rationale and design for fractional microablative CO<sub>2</sub> laser versus photothermal non-ablative erbium:YAG laser for the management of genitourinary syndrome of menopause: a non-inferiority, single-blind randomized controlled trial. *Climacteric* 2019;22:307-311.

## **BMS, 2020**

### **Introduction**

Baber RJ, Panay N and the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 19(2): 109–150.

Hamoda H, Panay N, Arya R and Savvas M (2016) The British Menopause Society & Women's Health Concern 2016 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reproductive Health* 22(4): 165–183.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. (2013) Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 310: 1353–1368.

National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: clinical guideline – methods, evidence and recommendations, (NG23), 12 November, Version 1.5. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/fullguideline-559549261> (accessed 1st July 2020).

### **Immediate effects of HRT**

#### **Vasomotor symptoms**

Avis NE, Carolina N and Crawford SL (2015) Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 175(4), 531–539.

Baber RJ, Panay N and the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 19(2): 109–150.

Constantine GD, Revicki DA, Kagan R, et al. (2019) Evaluation of clinical meaningfulness of estrogen plus progesterone oral capsule (TX-001HR) on moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause* 26(5): 513–519.

MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. (2004) Oral estrogen and combined estrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4: CD002978.

National Institute for Health and Care Excellence (2015) Menopause: diagnosis and management of menopause (NICE guideline 23). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>

Sarri G, Pedder H, Dias S, et al. (2017) Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 124(10): 1514–1523.

#### **Mood**

Georgakis MK, Thomopoulos TP, Diamantaras AA, et al. (2016) Association of age at menopause and duration of reproductive period with depression after menopause: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73(2): 139–149.

Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. (2015) Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Medicine* 12: e1001833–e1001833.

Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. (2018) Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 75: 149–157.

Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, et al. (2010) Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 17: 815–822.

- Mann E, Smith MJ, Hellier J, et al. (2012) Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 13: 309–318.
- Rocca W, Bower J, Maraganore DM, et al. (2007) Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 69: 1074–1083.
- Studd J and Nappi RE (2012) Reproductive depression. *Gynecological Endocrinology* 28(Suppl 1): 42–45.
- Studd JWW (2011) A guide to the treatment of depression in women by estrogens. *Climacteric* 14: 637–642.
- Sexual function/Vulvovaginal atrophy –  
Genitourinary syndrome of the menopause
- Archer DF, Kimble TD, Lin FDY, et al. (2018) A randomized, multicenter, double-blind, study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with vaginal dryness as the most bothersome symptom. *Journal of Women's Health* 27: 231–237.
- Archer DF, Simon JA, Portman DJ, et al. (2019) Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 14(5): 301–314.
- Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. (2001) A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction* 12: 15–20.
- Cody JD, Richardson K, Moehrer B, et al. (2009) Estrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4: CD001405.
- Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, et al. (2020) Management of genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 222(2): 103–113.
- Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. (2018) Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 25: 21–28.
- Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, et al. (2019) Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of randomized trials. Part I: evaluation of efficacy. *Maturitas* 121: 86–92.
- Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. (2018) Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 25: 1339–1353.
- Labrie F, Martel C, Berube R, et al. (2013) Intravaginal prasterone (DHEA) provides local action without clinically significant changes in serum concentrations of estrogens or androgens. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 138: 359–367.
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, et al. (2017) Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 103: 78–88.
- Portman DJ, Gass MLS, Kingsberg S, et al. (2014) Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and The North American menopause society. *The Journal of Sexual Medicine* 11(12): 2865–2872.
- Portman DJ, Labrie F, Archer DF, et al. (2015) Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause* 22: 1289–1295.
- Robinson D, Toozs-Hobson P and Cardozo L (2013) The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause International* 19:155–162.
- Sturdee DW and Panay N; on behalf of the IMS Writing Group (2010) Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 13: 509–522.
- Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, et al. Local estrogen therapy for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18; (4): CD001500. DOI: 10.1002/14651858. CD001500.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;8:CD001500. PMID: 17054136.
- Musculo-skeletal effects
- Calleja-Agius J and Brincat MP (2009) Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 23: 121.
- Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y and Brincat MP (2009) Estrogens and the intervertebral disc. *Menopause International* 15: 127–130.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39(4): 412–423.
- Greising SM, Baltgalvis KA, Lowe DA, et al. (2009) Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. *The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 64: 1071–1081.
- Javed AA, Mayhew AJ, Shea AK, et al. (2019) Association between hormone therapy and muscle mass in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 2(8): e1910154.
- Liu CJ and Latham NK (2009) Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3); article no.: CD002759.

Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, et al. (2014) The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* 79: 122–132.

Watt FE (2018) Musculoskeletal pain and menopause. *Post Reproductive Health* 24(1): 34–43. <https://doi.org/10.1177/2053369118757537>

### **Long-term effects**

#### **Osteoporosis**

Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group (2016) *Archives of Osteoporosis* 11(1): 25.

Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. (2004) Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 34: 728–731.

Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. (1996) Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348: 1535–1541.

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. (2003) Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 290: 1729–1738.

Compston J, Cooper A, Cooper C, et al.; on behalf of the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) (2014) Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). March.

Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. (2017) Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 318: 2234–2249.

Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation.

Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. (2007) Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research* 22: 1479–1491.

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al. (2005) Bone response to treatment with lower dosages of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporosis International* 4: 372–379.

Mortensen SJ, Mohamadi A, Wright CL, et al. (2020) Medications as a risk factor for fragility hip fractures: a systematic review and meta-analysis. *Calcified Tissue International* 107(1): 1–9. DOI: 10.1007/s00223-020-00688-1. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32253446. 107(1): 1–9. doi: 10.1007/s00223-020-00688-1. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32253446.

Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. (2014) Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research* 29: 1–23.

Stevenson JC; International Consensus Group on HRT and Regulatory Issues (2006) HRT, osteoporosis and regulatory authorities *Quis custodiet ipsos custodes?* *Human Reproduction* 21: 1668–1671.

The FRAX<sup>VR</sup> WHO fracture risk assessment tool. Available at: [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX) (accessed August 2016).

Zhu L, Jiang X, Sun Y, et al. (2016) Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 23(4): 461–470.

#### **Cardiovascular disease**

Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. (2015) Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: CD002229.

Crandall CJ, Hovey KM, Andrews C, et al. (2017) Comparison of clinical outcomes among users of oral and transdermal estrogen therapy in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 24: 1145–1153.

Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. (2018) Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 25: 11–20.

Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, et al. (2016) Cardiovascular risk assessment in women – an update. *Climacteric* 19(4): 329–336.

Grodstein F, Manson JE and Stampfer MJ (2006) Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *Journal of Women's Health* 15: 35–44.

Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. (2014) Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 161: 249–260.

Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al.; ELITE Research Group (2016) Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *The New England Journal of Medicine* 374(13): 1221–1231.

Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. (2006) Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Archives of Internal Medicine* 166: 357–365.

Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al.; WHI Investigators (2019) Menopausal estrogen-alone therapy and health outcomes in women with and without bilateral oophorectomy: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.7326/M19-0274

Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al.; WHI Investigators (2017) Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 318(10): 927–938.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. (2013) Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 310: 1353–1368.

Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. (2015a) Increased cardio-vascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100(12): 4588–4594. DOI: 10.1210/jc.2015-1864

Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. (2015b) Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 22: 976–983.

Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. (2007) Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 297: 1465–1477.

Salpeter S (2006) Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *Journal of General Internal Medicine: Official Journal of the Society for Research and Education in Primary Care Internal Medicine* 21: 401.

Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, et al. (2009) Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *The American Journal of Medicine* 122(11): 1016–1022.e1.

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. (2012) Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *British Medical Journal* 345: e6409.

Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, et al. (2009) Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 207: 336–340.

• Writing group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 288: 321–333

#### **Cognitive function**

Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. (2013) Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy

prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Internal*

*Medicine* 173: 1429–1436. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. (2015) Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Medicine* 12: e1001833.

Kuh D, Cooper R, Moore A, et al. (2018) Age at menopause and lifetime cognition: findings from a British birth cohort study. *Neurology* 90: e1673–e1681.

Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, et al. (2008) Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1: CD003122.

Maki PM and Henderson VW (2012) Hormone therapy, dementia, and cognition: the Women's Health Initiative 10 years on. *Climacteric* 15: 256–262.

Morris E and Hornberger M; on behalf of the British Menopause Society Medical Advisory Council Medical Advisory Council, British Menopause Society. *Rapid Response BMJ*.

Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. (2019) Use

of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study *British Medical Journal* 364: l665.

Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. (2004) Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 291: 2947–2958.

Stefanick ML, Lane DS, Hays J, et al. (2003) Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 289: 2663–2672.

Weber MT, Maki PM and McDermott MP (2014) Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 142: 90–98.

Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. (2006) Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 55(2): 103–115.

British Menopause Society Consensus statement: the risks and benefits of HRT before and after a breast cancer diagnosis. Available at: [https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/\\_pda/2020/04/09-BMS-ConsensusStatement-Risks-and-benefits-of-HRT-before-and-after-a-breast-cancer-diagnosis-APR2020.pdf](https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/_pda/2020/04/09-BMS-ConsensusStatement-Risks-and-benefits-of-HRT-before-and-after-a-breast-cancer-diagnosis-APR2020.pdf)

Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. (2020) Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA : The Journal of the American Medical Association* 324(4): 369–380.

Cho H, Ouh Y, Lee JK, et al. (2019) Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors: a nationwide study using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database. *Journal of Gynecologic Oncology* 30(4): e51.

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (2015) Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 385: 1835–1842.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 350: 1047–1059.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2019) Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 394(10204): 1159–1168.

Deli T, Orosz M and Jakab A (2020) Hormone replacement therapy in cancer survivors – review of the literature. *Pathology Oncology Research: POR* 26(1): 63–78.

Fournier A, Berrino F and Clavel-Chapelon F (2008) Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment* 107(1): 103–111.

Fournier A, Mesrine S, Dossus L, et al. (2014) Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Research and Treatment* 145(2): 535–543.

Li D, Ding CY and Qiu LH (2015) Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 139(2): 355–362.

Liu Y, Ma L, Yang X, et al. (2019) Menopausal hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology* 10: 801.

Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, et al. (2010) A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: intrauterine system carries a risk as well. *International Journal of Cancer* 126: 483–489.

Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. (2018) Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 132: 111–115.

Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and HRT in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419–427.

Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, et al. (2012) Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *American Journal of Epidemiology* 175: 1234–1242.

Panay N (2012) Commentary regarding recent Million Women Study critique and subsequent publicity. *Menopause International* 18: 33–35.

Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. (2007) The decrease in incidence of breast cancer in the United States. *The New England Journal of Medicine* 356: 1670–1674.

Rees M, Angioli R, Coleman RL, et al. (2020) European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas* 134: 56–61.

Robbins AS and Clarke CA. (2007) Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26: 3437–3439.

Roura E, Travier N, Waterboer T, et al. (2016) The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: result from the EPIC cohort. *PLoS One* 11(1): e0147029.

Saeib N, Peeyanjarassri K, Liabsuetrakul T, et al. (2020) Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1: CD012559.

Sassarini J, Perera M, Spowart K, et al. (2018) Managing vulvovaginal atrophy after breast cancer. *Post Reproductive Health* 24(4): 163–165.

Shapiro S, Farmer RD, Mueck AO, et al. (2011a) Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. Part 1. The collaborative reanalysis. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 37: 103–109.

Shapiro S, Farmer RD, Mueck AO, et al. (2011b) Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: Part 2. The Women's Health Initiative: estrogen plus progestogen. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 37: 165–172.

Shapiro S, Farmer RD, Mueck AO, et al. (2011c) Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: Part 3. The Women's Health Initiative: unopposed estrogen. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 37: 225–230.

Shapiro S, Farmer RD, Stevenson JC, et al. (2012) Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies Part 4: The Million Women Study. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 38: 102–109.

Shapiro S, Farmer RD, Stevenson JC, et al. (2013) Does hormone replacement therapy (HRT) cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: Part 5. Trends in breast cancer incidence in relation to the use of HRT. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 39: 80–88.

Shim SH, Lee SJ and Kim SN (2014) Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *European Journal of Cancer* 50(9): 1628–1637.

Ulrich L (2014) HRT after endometrial cancer – is it safe? *Maturitas* 79(3): 237–238.

Vermeulen RFM, Korse CM, Kenter GG, et al. (2019) Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric* 22(4): 352–360.

Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, et al. (2006) Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 108: 410–419.

#### **VTE**

Bagot CN, Marsh MS, Whitehead M, et al. (2010) The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8(8): 1736–1744.

Canonica M, Fournier A, Carcaillon L, et al. (2010) Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30: 340–345.

Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. (2008) Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 336: 1227–1231.

Renoux C, Dell'Aniello S and Suissa S (2010) Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8: 979–986.

Scarabin PY (2018) Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric* 4: 341–345.

Scarabin PY, Oger E and Plu-Bureau G (2003) Differential association of oral and transdermal estrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 362: 428–432.

Vinogradova Y, Coupland C and Hippisley-Cox J (2019) Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *British Medical Journal* 364: k4810.

#### **Stroke**

Bagot CN, Marsh MS, Whitehead M, et al. (2010) The effect of estrone on thrombin generation may explain different thrombotic

risk between oral and transdermal hormone replacement therapy.

*Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8(8): 1736–1744. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. (2016) Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke* 47: 1734–1741.

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. (2008) Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Archives of Internal Medicine* 168: 861–866.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. (2013) Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 310: 1353–1368.

Nudy M, Chinchilli VM and Foy AJ (2019) A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *The International Journal of Cardiology* 22: 123–131.

Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad, et al. (2019) The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Human Reproduction Update* 25(2): 257–271.

Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. (2010) Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *British Medical Journal* 340: c2519.

Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. (2011) Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96: 3864–3872.

Cartwright B, Robinson J, Seed PT, et al. (2016) Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomised controlled trial of the effects on bone mineral density. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101(9): 3497–3505.

Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, et al. (2011) The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertility and Sterility* 95: 1890–1897.

Crofton PM, Evans N and Bath LE (2010) Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 73: 707–714.

ESHRE Guideline (2015) Management of women with premature ovarian insufficiency. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>

Kalu E and Panay N (2008) Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. *Gynecological Endocrinology* 24: 273–279.

Langrish JP, Mills NL and Bath LE (2009) Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 53: 805–811.

Maclaran K, Horner E and Panay N (2010) Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause International* 16: 38–41.

Panay N and Fenton A (2008) Premature ovarian failure: a growing concern. *Climacteric* 11: 1–3.

Panay N and Fenton A (2012) Premature ovarian insufficiency: working towards an international database. *Climacteric* 15: 295–296.

Panay N and Fenton A (2016) Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric* 19(1): 1–2. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. (2006) Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncology* 7(10): 821–828.

Webber L, Davies M and Anderson R (2016) ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. ESHRE Guideline Group on POI. *Human Reproduction* 31(5): 926–937.

#### **Routes/regimens**

Canonica M, Fournier A, Carcaillon L, et al. (2010) Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30: 340–345.

Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. (2008) Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 336: 1227–1231.

Cody JD, Richardson K, Moehrer B, et al. (2009) Estrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4: CD001405.

Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Committee opinion No. 532: compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2012 Aug; 120(2 Pt 1): 411–5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318268049e. PMID: 22825109.

Espie M, Daures JP, Chevallier T, et al. (2007) Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: results from the MISSION study, prospective phase. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 23(7): 391–397.

Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. (2008) Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26: 1260–1268.

Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. (2009) Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD000402.

Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, et al. (2010) A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: intrauterine system carries a risk as well. *International Journal of Cancer* 126: 483–489.

Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. (2007) Ultra-low dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 10: 120–131.

Stevenson JC, Durand G, Kahler E, et al. (2010) Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 $\beta$ -estradiol and 2.5mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 67: 227–232.

Sturdee DW and Panay N; on behalf of the IMS Writing Group (2010) Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 13: 509–522.

#### **Progestogens/Side effects of HRT**

Bednarek PH and Jensen JT (2009) Safety, efficacy and patient acceptability of the contraceptive and non-contraceptive uses of the LNG-IUS. *International Journal of Women's Health* 1: 45–58.

Constantine GD, Goldstein SR and Archer DF (2015) Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 22: 36–43.

Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. (2009) Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD000402.

Lethaby A, Suckling J, Barlow DH, et al. (2004) Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: CD000402.

Panay N; Medical Advisory Council of the British Menopause Society (2019) BMS – consensus statement: bioidentical HRT. *Post Reproductive Health* 25(2): 61–63.

Panay N and Studd JWW (1997) Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Human Reproduction Update* 3: 159–171.

Stute P, Neulen J, Wildt L, et al. (2016) The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric* 19(1): 1–13.

Stute P, Wildt L and Neulen J (2018) The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric* 21(2): 111–122.

The Writing Group for the PEPI Trial (1996) Effects of hormone



replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 275: 370–375.

Vinogradova Y, Coupland C and Hippisley-Cox J (2019) Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *British Medical Journal* 364: k4810.

#### **Unscheduled bleeding on HRT**

Abdullahi Idle S and Hamoda H (2019) Outcomes of endometrial assessment in women with unscheduled bleeding on hormone replacement therapy. *Post Reproductive Health* 25(2): 95–99.

Burbos N, Musonda P, Duncan TJ, et al. (2012) Postmenopausal vaginal bleeding in women using hormone replacement therapy. *Menopause International* 18: 5–9.

Intercollegiate Guidelines Network (2002) Investigation of postmenopausal bleeding, a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Mattson LA, Ipsen HE, Granqvist CJ, et al.; Study Group (2015) Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: bleeding patterns and other outcomes over 52 weeks of therapy. *Climacteric* 18: 419–425.

#### **Androgens**

Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. (2017) Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 107(2): 475–482.e15.

Davis SR, Baber R, Panay N, et al. (2019) Global Consensus Position Statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 22(5): 429–434.

Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. (2014a) Clinical review: the benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99(10): 3543–3550.

Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. (2014b) Clinical review: the benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99(10): 3536–3542.

Fooladi E, Reuter SE, Bell RJ, et al. (2015) Pharmacokinetics of a transdermal testosterone cream in healthy postmenopausal women. *Menopause* 22(1): 44–49.

Heo YA (2019) Prasterone: a review in vulvovaginal atrophy. *Drugs & Aging* 36(8): 781–788.

Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, et al.; for the APHRODITE Study Team (2008) Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *The New England Journal of Medicine* 359: 2005–2017.

Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. (2019) Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 7(10): 754–766.

Maclaran K and Panay N (2011) Managing low sexual desire in women. *Women's Health (London, England)* 7: 571–581.

Maclaran K and Panay N (2012) The safety of postmenopausal testosterone therapy. *Women's Health (London, England)* 8: 263–275. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, et al. (2010) Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 13:121–131.

Somboonporn W, Bell RJ and Davis SR (2005) Testosterone for peri and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4: CD004509. Testosterone replacement in menopause. BMS – tools for clinicians.

Available at: <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2020/04/08-BMS-ToolforClinician-Testosterone-replacement-in-menopause-APR2020.pdf>

Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. (2015) Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *The Journal of Sexual Medicine* 12: 358–373.

#### **Lifestyle/Alternatives**

Atema V, van Leeuwen M, Oldenburg HAS, et al. (2017) An Internet-based cognitive behavioral therapy for treatment-induced menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a pilot study. *Menopause* 24(7): 762–767.

Avis NE, Coeytaux RR, Isom S, et al. (2016) Acupuncture in Menopause (AIM) study: a pragmatic, randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)* 23: 626–637.

Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. (2010) Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology* 28: 5147–5152.

Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, et al. (2015) Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 22(2): 234–244.

Edwards D and Panay N (2016) Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 19(2): 151–161.

Ee C, Xue C, Chondros P, et al. (2016) Acupuncture for menopausal hot flashes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 164(3): 146–154.

- Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C, Glazer C, et al. (2017) Prevalence and predictors of complementary and alternative medicine/non-pharmacological interventions use for menopausal symptoms within the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *Climacteric* 20(3): 240–247.
- Grindler NM and Santoro NF (2015) Menopause and exercise. *Menopause* (12): 1351–1358.
- Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. (2014) Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 174: 1058–1066.
- Lambrinoudaki I, Ceasu I, Depypere H, et al. (2013) EMAS position statement: diet and health in midlife and beyond. *Maturitas* 74: 99–104.
- Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, et al. (2013) Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. Cochrane Database of Systematic Reviews* 12: CD001395.
- Li L, Lv Y, Xu L, et al. (2015) Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 79(4): 593–604
- Modi M and Dhillon WS (2019) Neurokinin B and neurokinin-3 receptor signaling: promising developments in the management of menopausal hot flashes. *Seminars in Reproductive Medicine* 37(3): 125–130.
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. (2006) Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 295: 2057–2071.
- Prague JK and Dhillon WS (2017) Neurokinin 3 receptor antagonism – the magic bullet for hot flashes? *Climacteric* 20(6): 505–509.
- Prague JK, Roberts RE, Comminos AN, et al. (2017) Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 389(10081): 1809–1820.
- Rees M and Panay N (2010) The use of alternatives to HRT for the management of menopause symptoms (updated); Opinion Paper 6. London: RCOG Scientific Advisory Committee.
- Sassarini J and Lumsden MA (2010) Hot flashes: are there effective alternatives to estrogen? *Menopause International* 16: 81–88.
- Simon JA, Gaines T, LaGuardia KD; Extended-Release Oxybutynin Therapy for VMS Study Group (2016) Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial. *Menopause* 23(11): 1214–1221.
- Wei D, Chen Y, Wu C, et al. (2016) Effect and safety of paroxetine for vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 123(11): 1735–1743.
- Woyka J and Tanna N (2014) Consensus statement for non-estrogen-based treatments for menopausal symptoms. *Post Reproductive Health* 20(2): 76–79.
- Yoon SH, Lee JY, Lee C, et al. (2020) Gabapentin for the treatment of hot flashes in menopause: a meta-analysis. *Menopause*. Epub
- Further reading**
- Baber R (ed.) *Climacteric – The Journal of the International Menopause Society.*
- Management of the Menopause: The Handbook.* 6th ed. 2017. London: British Menopause Society.
- Morris E and Currie H (eds) *Post Reproductive Health – The Journal of the British Menopause Society.*
- Rees M (ed.) *Maturitas – The Journal of the European Menopause Society.*
- Singer D and Hunter M. *Premature Menopause: A Multidisciplinary Approach.* London: Wiley Blackwell.
- Panay N, Briggs P and Kovacs G (eds) (2020) *Managing the menopause: 21st century solutions.* In: Cambridge Medicine. 2nd ed.

**Список літератури, використаної мультидисциплінарною робочою групою при підготовці Клінічної настанови:**

1. Національний консенсус щодо ведення пацієнок у клімактерії. Репродуктивна ендокринологія, № 1 (27). С. 8-25. <http://reproduct-endo.com/article/view/65586>
2. Резолюція і міжнародного форуму експертів з питань менопаузи. Репродуктивна ендокринологія, (2020) № 1 (51). С. 8-12. <http://reproduct-endo.com/article/view/199543>
3. ESC/EAS 2019 Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) *European Heart Journal* (2020) 41, 111188 ESC/EAS GUIDELINES <https://doi:10.1093/eurheartj/ehz455>
4. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 105, Issue 3, March 2020, Pages 587–594, Рандомізовані контрольовані <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048> )
5. Systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*. 2015;4:65 <https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-015-0808-y>
6. «The Growth Inhibitory Activity of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 is Mediated through Estrogen and Progesterone Receptors-Independent Pathways» *Planta Med* 2006; 72(4): 317-323 DOI: 10.1055/s-2005-916233; Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow C, et al. Phytoestrogens: endocrine

disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S9-20.].<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16557472/>)

7. "Women dealing with hot flushes: The role of  $\beta$ -alanine." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24.9 (2020): 5148-5154.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432779/>)

8. HRT Update **Regarding** Breast Cancer Risk Advised in EU - Medscape - May 18, 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/930707>

9. British Menopause Society. Tools for Clinicians /Author: Professor Anne MacGregor in collaboration with the medical advisory council of the British Menopause Society. Publication date: October 2018 <https://thebms.org.uk/publications/tools-for-clinicians/migraine-and-hrt/>)

10 **Menopause and diabetes: EMAS clinical guide.** *Maturitas*. 2018 Nov;117:6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30314563.

[https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(18\)30539-5/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(18)30539-5/fulltext)

11. ESC/ESH 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104 ESC/ESH GUIDELINES <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of-https://doi:10.1093/eurheartj/ehy339>)

12. The North American Menopause Society. For Women. Menopause Flashes <https://www.menopause.org/for-women/menopause-faqs-hot-flashes>

## Додатки

Додаток 1  
до клінічної настанови  
«Менопаузальні порушення та інші  
розлади в перименопаузальному  
періоді»

**Для усіх жінок, старших за 40 років, які прийшли на прийом, необхідно задати 6 запитань на виявлення менопаузального синдрому:**

**Запитання 1** (щодо розуміння зміни характеру менструацій з віком, наявність менструацій / їх відсутність): Коли у вас останній раз була менструація (регулярність, періодичність, зміна тривалості і обсягу)?

**Запитання 2** (щодо оцінки змін емоційного та фізичного стану пацієнтки): Чи бувають у вас припливи жару або нічна пітливість (кількість, тривалість)?

**Запитання 3** Чи страждаєте ви від депресії, перепадів настрою або безсоння?

**Запитання 4** Чи є у вас неприємні відчуття в ділянці серця або за грудниною, чи пов'язані ці відчуття з фізичним навантаженням; чи є епізоди підвищеного артеріального тиску (посилене серцебиття, порушення серцевого ритму)?

**Запитання 5** Чи є у вас відчуття сухості та печіння слизової оболонки піхви, проблеми із сечовиділенням (збільшення частоти сечовиділення, нетримання сечі), проблеми зі статевим життям (зміна сексуального бажання, сексуальної активності)?

**Запитання 6** Чи бувають у вас неприємні відчуття в суглобах та м'язах (біль у суглобах, скарги, подібні до ревматизму)?

Крім того, лікарю важливо з'ясувати анамнез життя (anamnesis vitae) – запитати, чи був у матері пацієнтки інфаркт або інсульт у віці до 60 років.

Для визначення оцінки тяжкості симптомів використовують міжнародну шкалу MRS з оцінки симптомів менопаузи (Menopause Rating Scale) – додаток 2

Додаток 2  
до клінічної настанови  
«Менопаузальні порушення та інші  
розлади в перименопаузальному  
періоді»

Для визначення оцінки тяжкості симптомів використовують міжнародну шкалу MRS з оцінки симптомів менопаузи (Menopause Rating Scale)

Які з перелічених нижче симптомів зараз вас турбують? Будь ласка, зазначте квадрат, що найбільше відповідає прояву кожного симптому. Якщо якийсь симптом у вас відсутній, то зазначте квадрат із позначкою «немає симптому».					
Симптоми:	Немає симптому	Виражений незначно	Виражений помірно	Значно виражений	Надзвичайно виражений
Бали	0	1	2	3	4
1. Напади відчуття жару, пітливості (епізоди пітливості)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Неприємні відчуття у ділянці серця (незвичне відчуття серцебиття, порушення серцевого ритму, прискорення серцебиття, відчуття стиснення у грудній клітці)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Проблеми зі сном (важкість засинання, прокидання вночі, завчасне прокидання)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Депресивний настрій (відчуття пригнічення, суму, плаксивість, відсутність мотивації, зміни настрою)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Дратівливість (знервованість, внутрішня напруга, агресивність)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Відчуття стурбованості (внутрішній неспокій, панічний настрій)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Відчуття фізичного та психічного виснаження (зниження загальної працездатності, погіршення пам'яті, послаблення концентрації уваги, забудькуватість)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Проблеми зі статевим життям (зміна сексуального бажання, сексуальної активності та задоволення від сексу)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Проблеми із сечовиділенням (важкість сечовиділення, збільшена необхідність сечовиділення, нетримання сечі)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Сухість слизової оболонки піхви (відчуття сухості та печіння у піхві, важкість проведення статевого акту)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Неприємні відчуття у суглобах та м'язах (біль у суглобах, скарги, подібні до ревматизму)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Інтерпретація результатів оцінки симптомів менопаузи:

0-4 балів - немає симптомів або слабковиражені

5-8 балів - слабкі симптоми

9-15 балів - помірні симптоми

більше 16 балів - тяжкі симптоми.

Додаток 3  
до клінічної настанови  
«Менопаузальні порушення та інші  
розлади в перименопаузальному  
періоді»

Алгоритм призначення  
менопаузальної гормональної терапії

\*



Виняток – у випадках генітального ендометріозу або субтотальної гістеректомії призначається комбінована терапія у безперервному режимі

\*\* Станом на червень 2021 препарат в Україні не зареєстрований

Для жінок, які потребують контрацепції: Якщо остання менструація настала менше ніж за рік до початку МГТ, слід розпочати послідовну комбіновану схему, тобто безперервну схему естрогенів та прогестагенів протягом 12-14 днів/місяць. Через 1 рік застосування МГТ або 1 рік після останньої менструації (два роки у жінок із ПНЯ/передчасною менопаузою) жінки, які бажають уникнути щомісячної кровотечі відміни, можуть перейти на безперервну комбіновану схему МГТ без кровотечі – це також мінімізує ризик розвитку гіперплазії ендометрія. Як варіант, жінки можуть перейти на тканинний селективний агент тиболон.

Додаток 4  
до клінічної настанови  
«Менопаузальні порушення та інші  
розлади в перименопаузальному  
періоді»

#### РЕЖИМИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ:

**I – монотерапія естрогенами або прогестагенами.** Монотерапія естрогенами трансдермально або перорально призначається жінкам після тотальної гістеректомії, однак *при субтотальній гістеректомії та при гістеректомії з приводу ендометріозу* **рекомендовано естроген-гестагенні** препарати МГТ у безперервному режимі (17 $\beta$ -естрадіол + дидрогестерон, 17 $\beta$ -естрадіолу гемігідрат + дидрогестерон, 17 $\beta$ -естрадіолу гемігідрат + прогестерон у мікронізований формі, естрадіолу валерат + дидрогестерон, естрадіолу валерат + прогестерон у мікронізований формі, 17 $\beta$ -естрадіолу гемігідрат + дроспіренон, естрадіолу валерат + дієногест, 17 $\beta$ -естрадіолу гемігідрат + дієногест).

Монотерапія прогестагенами призначається у фазі менопаузального переходу для регуляції менструального циклу. Можливо, введення внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом ВМС-ЛНГ з контрацептивною та лікувальною метою. ВМС-ЛНГ 52 мг мінімізує системні побічні ефекти застосування прогестагенів шляхом прямого вивільнення прогестагену в ендометрій.

**II – комбінована терапія (естрогени з прогестагенами) в циклічному режимі** при інтактній матці.

Двофазні пероральні препарати призначаються у **фазі менопаузального переходу або в перименопаузі**

##### **безперервний циклічний режим:**

- 17 $\beta$ -естрадіол + дидрогестерон 1/10 мг, 2/10 мг;
- естрадіолу валерат + дидрогестерон 10 мг;
- естрадіолу валерат + прогестерон у мікронізований формі 200 мг;
- естрадіолу гемігідрат + дидрогестерон 10 мг
- естрадіолу гемігідрат + прогестерон у мікронізований формі 200 мг;

##### **переривчастий циклічний режим:**

- естрадіолу валерат + ципротерону ацетат;
- естрадіолу валерат + левоноргестрел;

У разі застосування естрогену у вигляді трансдермального гелю, спрею або пластиря безперервно слід обов'язково додавати прогестагени протягом останніх 12–14 днів кожні 28 днів циклічного режиму (дидрогестерон 10 мг/добу або прогестерон у мікронізований формі 200 мг/добу) або застосувати ВМС з левоноргестрелом 0,02 мг/добу.

**III – монофазна комбінована терапія (естрогени з прогестагенами) у безперервному режимі** в постменопаузі.

Жінкам в постменопаузі з інтактною маткою призначаються комбіновані монофазні низькодозовані пероральні препарати (17 $\beta$ -естрадіол + дидрогестерон 1/5 мг, 0,5/2,5 мг; 17 $\beta$ -естрадіол 1 мг + дроспіренон 3 мг), а також тиболон.

*При використанні естрогенів трансдермально (спрей, пластир або гель) прогестагени додають в безперервному режимі у зменшеній дозі* (дидрогестерон 5 мг/добу або прогестерон у мікронізований формі 100 мг/добу або дієногест 2 мг/добу або ВМС з левоноргестрелом 0,02 мг/добу). Це дозволяє уникнути менструальноподібної реакції.

Якщо терапія була призначена жінці з менопаузальними симптомами у віці до 60 років або протягом перших 10 років постменопаузи, то переваги такої терапії перевищують ризики.

Для більшості жінок віком > 50 років тривалість МГТ має складати близько 5 років постійного застосування (короткостроковий прийом) для полегшення/усунення симптомів менопаузи.

**Коментар робочої групи:** Початок МГТ у постменопаузі, можливо, починати з більш низької дози естрогену (Е/Д 0,5/2,5). При недостатній ефективності старту терапії 0,5/2,5 і/або наявності ризику остеопорозу за шкалам FRAX можливо почати з більш високих доз (Е/Д 1/5) з наступним переходом на Е/Д 0,5/2,5.

(Джерело: Ф.А. Гафурова, М. Гегечкори, А.Л. Громова, А.А. Давлетбаєва, А. Ермоленко, О.В. Занько, Б.Ж. Іманкулова, Е.Н. Кириллова, Д.И. Кристесаєшвили, Н. Марсагішвили, Г.Т. Мырзабекова, Н.Ю. Педаченко, И.Г. Персоян, В.И. Пирогова, Л. Пхаладзе, А.Э. Самигулліна, Т.Ф. Татарчук, О.А. Теслова У.М. Уразова, С.А. Ем. (2020) Резолюція міжнародного форуму експертів з питань менопаузи. Репродуктивна ендокринологія, № 1 (51). С. 8-12 .<http://reproduct-endo.com/article/view/199543>)



Додаток 5  
до клінічної настанови  
«Менопаузальні порушення та інші  
розлади в перименопаузальному  
періоді»

**Дози гормонів у складі МГТ:**

А. Дози МГТ			
Естрогени	Низькі дози, мг/доба	Середні дози, мг/доба	Високі дози, мг/доба
17 $\beta$ -естрадіол	0,5	1	2
трансдермальний гель 17 $\beta$ -естрадіолу гемігідрату	0,75 – 1,5	1,5 – 2	2
Трансдермальний спрей естрадіолу гемігідрату	1,5	1,5 – 3	3 – 4,5
Естрадіолу валерат	0,5	1	2
Трансдермальний естрогенний пластир	25 – 37,5	50	75 – 100
Б. Послідовний прийом прогестерону – денна доза при прийомі 14 днів на місяць – найнижча доза			
Прогестерон	Низькі дози гестагенів, мг	Середні та високі дози гестагенів, мг	
Дидрогестерон	10	20	
Прогестерон у мікронізованій формі	100	200	
Норетистерону ацетат	1,25	1,25 – 2,5	
Левоноргестрел	0,15	-	
Ципротерона ацетат	1	-	
В. Безперервний прийом прогестерону – денна доза – найнижча доза			
Прогестерон	Низькі дози гестагенів, мг	Середні і високі дози гестагенів, мг	
Дидрогестерон	2,5 – 5	5 – 10	
Дроспіренон	0,5	–	
Прогестерон у мікронізованій формі	100	200	
Дієногест	2	-	
Норетистерону ацетат	0,5 – 1,0	1,0 – 2,5	
ВМС-ЛНГ	Вивільнення 0,02 мг за 24 год		
Г. Терапія препаратами із гормоноподібною дією			
Препарат	Доза, мг/доба		
Тиболон	2,5		

Додаток 6  
до клінічної настанови  
«Менопаузальні порушення та інші  
розлади в перименопаузальному  
періоді»

### Абсолютні та відносні протипоказання до МГТ

Абсолютні протипоказання:

- Діагностований у минулому або підозра на рак молочних залоз.
- Діагностовані у минулому або підозра на естрогено- залежні злоякісні пухлини (наприклад, рак ендометрія III, IV ст. та низькодиференційований PE).
- Встановлені прогестагенозалежні новоутворення (наприклад, менінгіома) або підозра на них.
- Вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу.
- Нелікована гіперплазія ендометрія.
- Наявна венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен)
- Тромбоемболія легеневих артерій або венозна тромбоемболія у минулому. Відомі тромбофілії (наприклад, дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну III).
- Активні або нещодавні тромбоемболічні захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда).
- Гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки у минулому, якщо показники її функції не нормалізувалися.
- Відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Порфірія.

Відносні протипоказання:

- Лейоміома матки.
- Ендометріоз.
- Мігрень.
- Сімейна гіпертригліцеридемія.
- Жовчнокам'яна хвороба.
- Епілепсія.
- Підвищений ризик розвитку раку молочної залози.
- PE I та II ст.

Додаток 7  
до клінічної настанови  
«Менопаузальні порушення та інші  
розлади в перименопаузальному  
періоді»

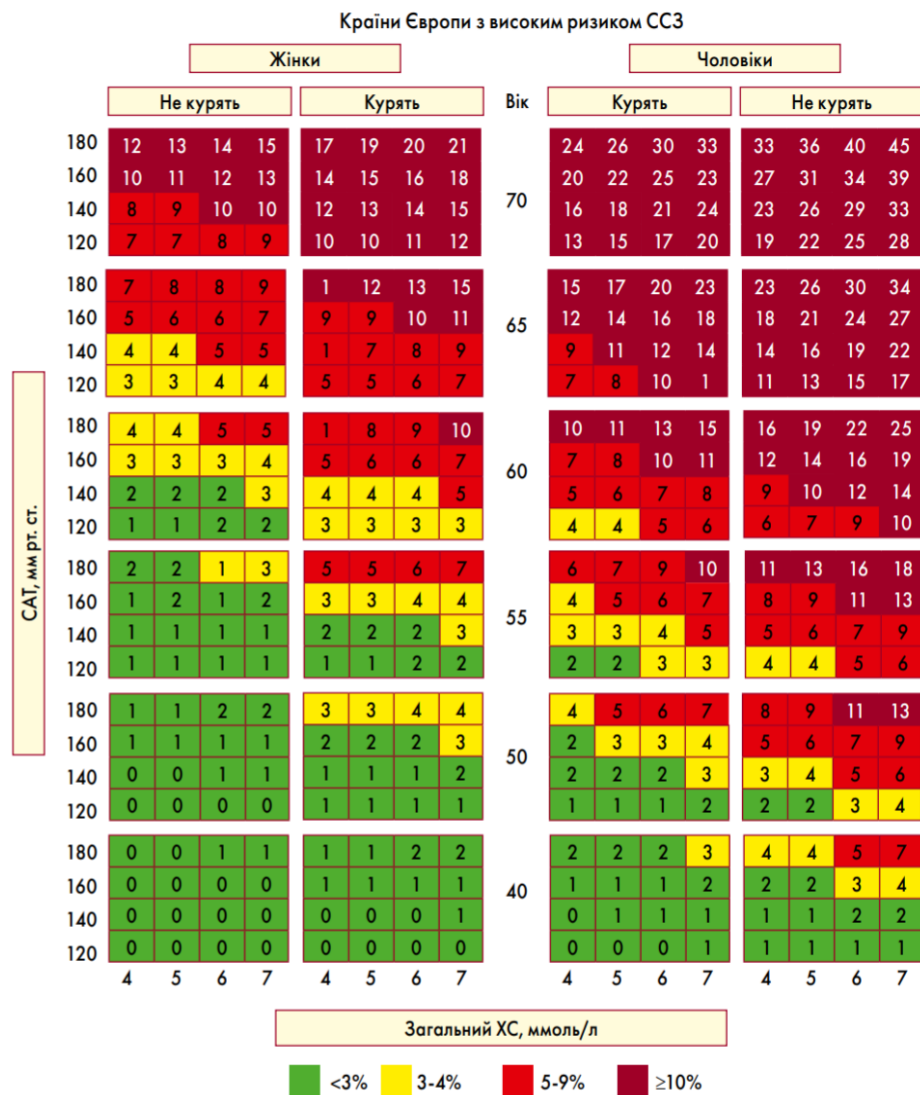
**Побічні ефекти МГТ можна розділити на естрогенні та прогестагенні**

<b>Естрогенні побічні ефекти</b>	<b>Рекомендації лікаря акушера-гінеколога</b>	
З боку молочної залози: Нагрубання та збільшення молочних залоз	Зменшити дозу естрогену або змінити спосіб застосування. Додаткове використання симптоматичних безрецептурних лікарських засобів: препарати з прутняком (BNO 1095), олії примули вечірньої та ін.	
З боку шлунково-кишкового тракту: Метеоризм Нудота	Спробувати приймати препарат разом із їжею або перейти на інший спосіб застосування.	
Інші побічні ефекти: Судоми ніг Головний біль	Перейти на інший лікарський засіб чи змінити спосіб застосування.	
<b>Прогестагенні побічні ефекти</b>	<b>Рекомендації лікаря акушера-гінеколога</b>	
Симптоми схожі на передменструальний синдром Нагрубання молочних залоз Біль внизу живота Біль у спині Пригнічений настрій Акне/жирна шкіра Головний біль	Перейти на препарат, що містить інший гестаген. Наприклад, при виникненні побічних ефектів від застосування прогестагену тестостеронового походження перейти на застосування прогестагену прогестеронового походження (дидрогестерон) або похідної спіронолактону (дроспіренон).	
	Перейти на інший спосіб застосування прогестагену.	Для уникнення побічних ефектів використовувати прогестаген у вигляді ВМС-ЛНГ.
	В період постменопаузи слід перейти на безперервну комбіновану МГТ або тиболон.	Уникати симптомів коливання рівня прогестагену в крові.

Перехід від одного способу прийому до іншого у багатьох випадках може полегшити побічні ефекти.

Додаток 8  
до клінічної настанови  
«Менопаузальні порушення та  
інші розлади в  
перименопаузальному періоді»

## Шкала SCORE



10-річний ризик фатальних серцево-судинних захворювань у європейських регіонах високого ризику з урахуванням статі, віку, САТ, рівня загального ХС і паління.

**Щоб обчислити загальний серцево-судинний ризик серцево-судинних захворювань (фатальних + нефатальних), результат треба помножити на 3 - у чоловіків та на 4 — у жінок.**

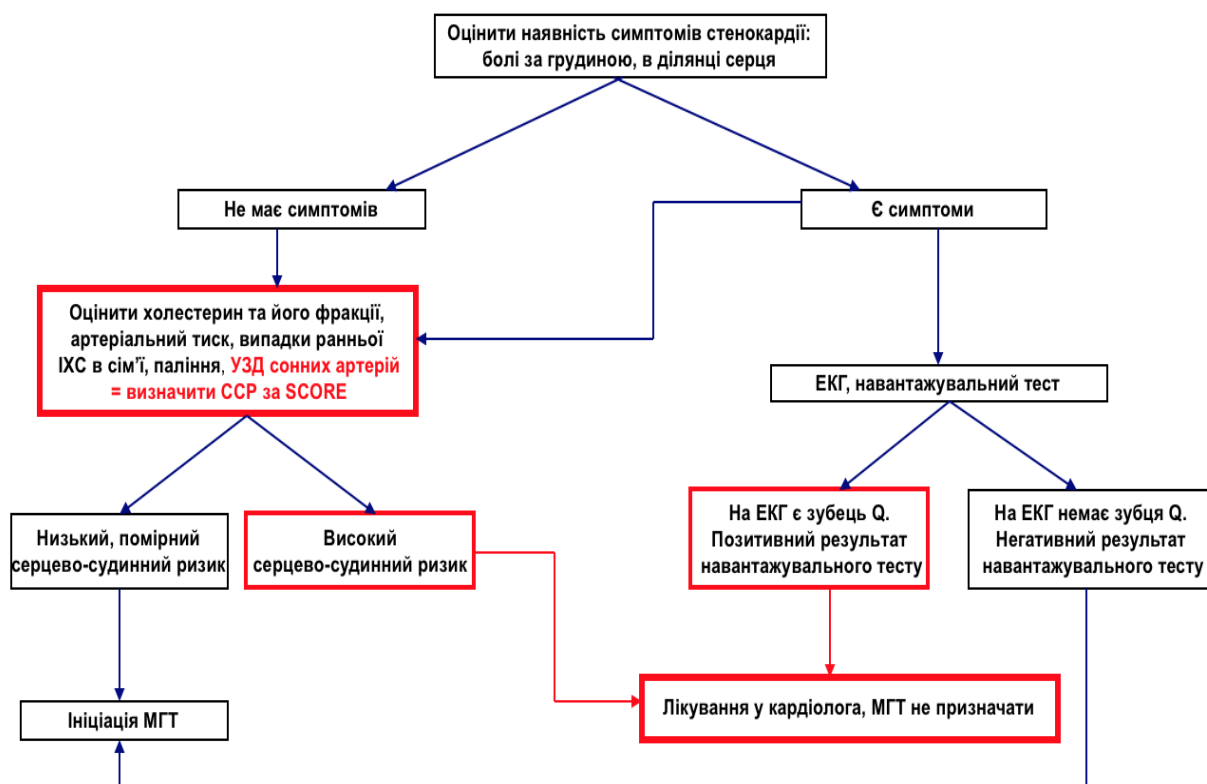
Примітка: діаграма використовується лише для пацієнтів без явних серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, ХХН, сімейної гіперхолестеринемії або дуже високого рівня тільки одного фактора ризику, оскільки такі особи вже знаходяться в когорті високого ризику і потребують інтенсивної модифікації факторів ризику.

SCORE\* = Systematic Coronary Risk Estimation = Системна оцінка коронарного ризику.

(Джерело: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) European Heart Journal (2020) 41, 111188 ESC/EAS GUIDELINES <https://doi:10.1093/eurheartj/ehz455>)

Додаток 9  
до клінічної настанови «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді»

## Алгоритм обстеження у кардіолога перед призначенням МГТ



Примітка :

ЕКГ – електрокардіограма  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
МГТ – менопаузальна гормональна терапія  
ССР – серцево-судинний ризик  
УЗД – ультразвукове дослідження

Додаток 10  
до клінічної настанови  
«Менопаузальні порушення та інші  
розлади в перименопаузальному  
періоді»

### Алгоритм лікування менопаузального остеопорозу

#### Список рекомендацій

	Рекомендації	Grade
<b>1. Кого лікувати</b>		
1.1	Рекомендоване лікування жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів, особливо тих жінок, що нещодавно перенесли перелом, із застосуванням фармакотерапії, оскільки користь перевищує ризику.	(1 ⊕⊕⊕⊕)
<b>2. Бісфосфонати</b>		
2.1	Жінкам у постменопаузі з високим ризиком переломів рекомендоване початкове лікування бісфосфонатами (алендронат, ризедронат, золедренова кислота та ібандронат) для зменшення ризику переломів. <b>Технічна примітка:</b> Не рекомендується застосування ібандронату для зниження ризику переломів хребців чи стегнових кісток.  <i><b>Коментар робочої групи:</b> коректні міжнародні непатентовані назви лікарських засобів алендронат, ризедронат, ібандронат, та золедронат – алендренова, ризедренова, ібадренова та золедренова кислоти.</i>	(1 ⊕⊕⊕⊕)
2.2	Жінкам з ПО, які приймають бісфосфонати, рекомендовано переоцінити ризик переломів через 3–5 років; жінкам, що залишаються у групі високого ризику виникнення переломів, слід продовжувати лікування, тоді як жінкам із помірним та низьким ризиком розвитку переломів необхідно розпочати «канікули без бісфосфонатів». <b>Технічна примітка:</b> «Канікули без бісфосфонатів» визначаються, як тимчасове припинення прийому бісфосфонатів на термін до 5 років. Цей період може бути пролонгованим залежно від мінеральної ЩКТ та клінічного перебігу захворювання у пацієнтки. Докази більш переконливі щодо збереження переваг під час «канікул» для алендронату та золедренової кислоти, для яких проводилися рандомізовані пролонговані дослідження. Коротший період переоцінки після 3 років є більш доцільним для щорічного внутрішньовенного введення золедренової кислоти (5 мг) на основі даних контрольованих досліджень, що свідчать про залишкові	(1 ⊕⊕OO)

	ефекти після 3 років щорічного застосування. Після початку «канікул без бісфосфонатів» слід переоцінити ризик переломів з інтервалами у 2–4 роки та розглянути можливість відновлення терапії остеопорозу раніше 5-річного максимального інтервалу, якщо спостерігається значне зниження мінеральної ЩКТ, перелом або інші фактори, які змінюють стан клінічного ризику.	
<b>3. Деносумаб</b>		
3.1.	Застосування деносумабу, як альтернативного початкового лікування рекомендоване жінкам з ПО, які схильні до високого ризику розвитку остеопоротичних переломів. <b>Технічна примітка:</b> Рекомендоване дозування становить 60 мг підшкірно кожні 6 міс. Ефект деносумабу полягає у ремоделюванні кісток, що відображається на маркерах відновлення кісткової тканини та стає повністю оборотним через 6 місяців, якщо препарат не приймається за графіком. Таким чином, не рекомендується перерва у лікуванні цим препаратом.	(1 ⊕⊕⊕⊕)
3.2.	Жінкам з ПО, які приймають деносумаб, слід провести переоцінку ризику переломів через 5–10 років; жінкам, що залишаються у групі високого ризику розвитку переломів, слід продовжити терапію деносумабом або призначити інші методи лікування остеопорозу.	(2 ⊕○○○)
3.3.	Жінкам з ПО, які приймають деносумаб, не слід відкладати чи припиняти його прийом без подальшої антирезорбтивної терапії (бісфосфонати, МГТ або SERM) або іншого лікування, що призначається, щоб запобігти порушенню кісткового обміну, зменшенню ризику швидкої втрати мінеральної ЩКТ та підвищенню ризику переломів.	(Не оцінена заява про належну практику)
<b>4. Терипаратид та абалопаратид (аналоги білка, зв'язаного з гормонами парацитоподібної залози та паратиреоїдними гормонами)</b>		
4.1.	У жінок з ПО із дуже високим ризиком переломів, таких як тяжкі або множинні переломи хребців, ми рекомендуємо лікування терипаратидом або абалопаратидом терміном до 2 років для зменшення ризику переломів хребців та інших переломів.	(1 ⊕⊕⊕○)
4.2.	У жінок з ПО, які пройшли курс терапії терипаратидом або абалопаратидом, рекомендується лікування антирезорбтивними препаратами для підтримки збільшення ЩКТ. <b>Коментар робочої групи:</b> станом на 01.12.2021 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами терипаратид та абалопаратид в Україні не зареєстровані.	(1 ⊕⊕○○)

<b>Оновлення А (2020). Ромосозумаб</b>		
A.1.	<p>У жінок з ПО і дуже високим ризиком переломів, таких як пацієнтки з тяжким остеопорозом (з низьким Т-критерієм &lt;-2,5 та переломами) або множинними переломами хребців, рекомендоване лікування ромосозумабом до 1 року для зниження ризику переломів хребців, стегна та неverteбральних переломів.</p> <p><b>Технічна примітка:</b> Рекомендована доза становить 210 мг на місяць, вводиться підшкірно протягом 12 місяців. Жінки з високим ризиком серцево-судинних захворювань та інсульту не повинні розглядатися щодо прийому ромосозумабу в очікуванні подальших досліджень серцево-судинного ризику, пов'язаного з цим лікуванням. Високий ризик включає інфаркт міокарда або інсульт в анамнезі.</p> <p><i>\</i></p> <p><b>Коментар робочої групи:</b> станом на 01.12.2021 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ромосозумаб в Україні не зареєстрований.</p>	(1 ⊕⊕⊕⊕)
A.2.	Жінкам з ПО, які пройшли курс лікування ромосозумабом, рекомендовано лікування антирезорбтивними препаратами для підтримки мінеральної ЩКТ та зменшення ризику переломів.	(1 ⊕⊕⊕⊕)
<b>5. Селективні модулятори рецепторів естрогенів</b>		
5.1.	<p>Жінкам з ПО із високим ризиком переломів та з нижченаведеними характеристиками пацієнтки, рекомендовано ралоксифен або базедоксифен для зменшення ризику переломів хребців.</p> <p><b>Характеристика пацієнтки:</b> з низьким ризиком тромбозу глибоких вен, яким не підходять бісфосфонати або деносумаб або з високим ризиком раку молочної залози.</p>	(1 ⊕⊕⊕⊕)
<b>6. МГТ і тиболон</b>		
6.1.	<p>У жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів та з нижченаведеними характеристиками пацієнтки пропонується МГТ або монотерапія естрогенами у жінок після гістеректомії для запобігання усіх типів переломів.</p> <p><b>Характеристика пацієнтки:</b> до 60 років або менше 10 років після менопаузи; при низькому ризику тромбозу глибоких вен; яким не підходять бісфосфонати або деносумаб; з тяжкими вазомоторними симптомами; з додатковими клімактеричними симптомами; без протипоказань; без інфаркту міокарда або інсульту в анамнезі; без раку молочної залози; які бажають приймати МГТ.</p>	(2 ⊕⊕⊕⊕)



6.2.	<p>У жінок з ПО, високим ризиком переломів та з нижченаведеними характеристиками пацієнтки, пропонується тиболон для профілактики переломів хребців та неverteбральних переломів.</p> <p><b>Характеристика пацієнтки:</b> до 60 років або менше 10 років після менопаузи; з низьким ризиком тромбозу глибоких вен; яким не підходять бісфосфонати або деносумаб; з важкими вазомоторними симптомами; з додатковими клімактеричними симптомами; без протипоказань; без інфаркту міокарда або інсульту в анамнезі або без високого ризику серцево-судинних захворювань; без раку молочної залози; які готові приймати тиболон.</p> <p><b>Технічне зауваження:</b> Тиболон не доступний у США чи Канаді.</p>	(2 ⊕⊕⊕○)
<b>7. Кальцитонін</b>		
7.1.	<p>У жінок з ПО і високим ризиком переломів пропонується призначення назального спрею кальцитоніну лише жінкам, які не переносять лікування ралоксифеном, бісфосфонатами, естрогенами, деносумабом, тиболоном, абалопаратидом або терипаратидом, або яким наведена терапія не вважається доцільною</p> <p><i>Коментар робочої групи: станом на 01.12.2021 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою кальцитонін в Україні зареєстрований лише у складі комбінованого гомеопатичного лікарського засобу.</i></p>	(2 ⊕○○○)
<b>8. Кальцій та вітамін D</b>		
8.1	<p>У постменопаузальних жінок з низькою мінеральною ЩКТ та з остеопорозом і високим ризиком переломів пропонується використовувати кальцій та вітамін D як доповнення до терапії остеопорозу.</p>	(2⊕⊕○○)
8.2	<p>Жінкам з ПО і високим ризиком переломів, які не переносять терапію бісфосфонатами, естрогенами, SERM, деносумабом, тиболоном, терипаратидом та абалопаратидом, рекомендується щоденний прийом препаратів кальцію та вітаміну D для профілактики переломів стегна..</p>	(1 ⊕⊕⊕○)
<b>11. Моніторинг</b>		

11.1	<p>У жінок у постменопаузі з низькою мінеральною ЩКТ та з високим ризиком переломів, які лікують остеопороз, пропонується контролювати мінеральну ЩКТ за допомогою DXA хребта та стегна кожні 1-3 роки, щоб оцінити відповідь на лікування.</p> <p><b>Технічна примітка:</b> Моніторинг маркерів метаболізму кісткової тканини (С-термінальний телопептид колагену I типу у сироватці крові для антирезорбтивної терапії або N-термінальний пропептид проколагену I типу для кісткової анаболічної терапії) є альтернативним способом виявлення негативної відповіді на лікування або недотримання режиму терапії.</p>	(2 ⊕○○○)
------	--	----------

Примітка: в таблиці пункти 9 і 10 в оригіналі документу відсутні.

(**Джерело:** Dolores Shoback, Clifford J Rosen, Dennis M Black, Angela M Cheung, M Hassan Murad, Richard Eastell, Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Issue 3, March 2020, Pages 587–594, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048> )