

Согласованное заявление Европейского общества по менопаузе и андропаузе: менопауза, благосостояние и здоровье – принципы ведения пациенток^{*, **, ***}



Ламбриноудакис И.¹, Армени Э.¹, Гулис Д.², Бретц С.³, Чаусу И.⁴, Дурмусоглу Ф.⁵, Эрккола Р.⁶, Фистонич И.⁷, Гамбаччани М.⁸, Геукес М.⁹, Хамода Х.¹⁰, Хартли К.¹¹, Хиршберг А.Л.^{12, 13}, Мечекальски Б.¹⁴, Мендоса Н.¹⁵, Мук А.^{16, 17}, Сметник А.¹⁸, Штуте П.¹⁹, ван Троценбург М.²⁰, Рис М.²¹

¹ Вторая кафедра акушерства и гинекологии, Афинский национальный университет им. Каподистрии, Афины, Греция

² Отделение репродуктивной эндокринологии, первая кафедра акушерства и гинекологии, медицинский факультет Университета имени Аристотеля в Салониках, Салоники, Греция

³ Клиника Сильвии Бретц, Рио-де-Жанейро, Бразилия

⁴ Первая кафедра акушерства и гинекологии, Университет медицины и фармации им. Кароля Давилы, Клиническая больница им. д-ра И. Кантакузино, Бухарест, Румыния

⁵ Международная медицинская школа университета «Медипол», Стамбул, Турция

⁶ Отделение акушерства и гинекологии, Центральная университетская больница г. Турку, Турку, Финляндия

⁷ Институт женского здоровья, Загреб, Хорватия

⁸ Отделение менопаузы и остеопороза, Клинический центр Сан Россоре, Пиза, Италия

⁹ Отделение акушерства и гинекологии, группа больниц Твенте (Ziekenhuisgroep Twente), Альмело, Нидерланды

¹⁰ Отделение гинекологии, больница Королевского колледжа, Денмарк Хилл, Лондон, Великобритания

¹¹ Клиника здоровья женщин в менопаузе, Дублин, Ирландия

¹² Отделение детского и женского здоровья, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

¹³ Отделение гинекологии и репродуктивной медицины, клиника Каролинского института, Стокгольм, Швеция

¹⁴ Кафедра гинекологической эндокринологии, Познаньский университет медицинских наук, Познань, Польша

¹⁵ Кафедра акушерства и гинекологии университета Гранады, Испания

¹⁶ Кафедра женского здоровья, Университетская клиника г. Тюбинген, Германия

¹⁷ Пекинская больница акушерства и гинекологии, Столичный медицинский университет, Китай

¹⁸ Отделение гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

¹⁹ Отделение акушерства и гинекологии, университетская клиника Инзельшпиталь, Берн, Швейцария

²⁰ Отделение акушерства и гинекологии, университетская клиника Санкт-Пельтена и Лилиенфельда, Австрия

²¹ Центр женского здоровья, больница им. Джона Рэдклиффа, Оксфорд, Великобритания

Резюме

Разработанные и предложенные Европейским обществом по менопаузе и андропаузе (European Society for Menopause and Andropause, EMAS) принципы медицинской помощи содержат обновленную тактику ведения и консультирования женщин среднего возраста с акцентом на тех, кто приближается к концу репродуктивного периода, находится в фазе менопаузального перехода или вступает в постменопаузу.

Данные принципы разработаны профессионалами в области женского здоровья и обеспечивают поэтапный персонализированный подход с учетом потребностей женщины (симптоматики, стадии репродуктивного старения). Кроме того, они содержат подробные сведения о скрининге сопутствующих хронических заболеваний, связанных с менопаузой и старением.

Лечение климактерических симптомов имеет множество вариантов – от менопаузальной гормональной терапии до негормональных методов и изменения образа жизни. Терапия должна учитывать потребности и пожелания каждой пациентки.

Доступно онлайн с 12 мая 2022 г. 0378-5122/© 2022 Elsevier B.V. Все права защищены.

* Перевод на русский язык, с участием А.А. Сметник, Г.И. Табеевой, Е.И. Ермаковой.

** Редактирование перевода на русский язык – А.А. Сметник, к.м.н., заведующая отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва), член Правления EMAS, президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе (РОСГЭМ).

*** Посмотреть электронный полнотекстовый вариант статьи на русском языке можно на сайте РОСГЭМ: <https://rosgem.org/publications/menopauzablagosostoyanie-i-zdorove-principy-vedeniya-pacientok-predlozhennye-evropejskim-obshestvom-po-menopauze-i-andropauze>

Предложенные принципы ставят своей целью обеспечить комплексный сбалансированный подход в наблюдении за здоровьем женщины средних лет. Это позволит эффективно контролировать проблемы со здоровьем и будет способствовать здоровому старению.

Ключевые слова:

«приливы»; ночная потливость; остеопороз; сердечно-сосудистое заболевание; климактерический; рак молочной железы; менопаузальная гормональная терапия; менопауза; женщины

EMAS Consensus Statement Menopause, wellbeing and health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society

Lambrinouadaki I.¹, Armeni E.¹, Goulis D.², Bretz S.³, Ceausu I.⁴, Durmusoglu F.⁵, Erkkola R.⁶, Fistonc I.⁷, Gambacciani M.⁸, Geukes M.⁹, Hamoda H.¹⁰, Hartley C.¹¹, Hirschberg A.L.^{12,13}, Meczekalski B.¹⁴, Mendoza N.¹⁵, Mueck A.^{16,17}, Smetnik A.¹⁸, Stute P.¹⁹, van Trotsenburg M.²⁰, Rees M.²¹

¹ Second Department of Obstetrics and Gynecology, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

² Unit of Reproductive Endocrinology, First Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

³ Clinica Silvia Bretz, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology I, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, "Dr. I. Cantacuzino" Clinical Hospital, Bucharest, Romania

⁵ Istanbul Medipol International School of Medicine, Istanbul, Turkey

⁶ Department of Obstetrics and Gynecology, University Central Hospital, Turku, Finland

⁷ Institute for Women's Health, Zagreb, Croatia

⁸ Menopause and Osteoporosis Unit, San Rossore Clinical Center, Pisa, Italy

⁹ Department of Obstetrics and Gynecology, Ziekenhuisgroep Twente (Hospital Group Twente), Post Box 7600, 7600 SZ Almelo, the Netherlands

¹⁰ Department Gynaecology, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, UK

¹¹ Menopause Health Clinic, Dublin, Ireland

¹² Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

¹³ Department of Gynecology and Reproductive Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

¹⁴ Department of Gynecological Endocrinology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

¹⁵ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Granada, Spain

¹⁶ Department of Women's Health, University Hospital Tuebingen, Germany

¹⁷ Beijing OB/GYN Hospital, Capital Medical University, China

¹⁸ Department of Gynecological Endocrinology, National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

¹⁹ Department of Obstetrics and Gynecology, University Clinic Inselspital, Bern, Switzerland

²⁰ Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital St. Poelten-Lilienfeld, Austria

²¹ Women's Centre, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, UK

Abstract

This care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS) provides an updated pathway for monitoring and guidance of women at midlife, focusing on those approaching the end of the reproductive life-cycle, going through the menopausal transition and beyond. The care pathway is written by professionals involved in women's health and provides a stepwise individualized approach, stratified according to needs, symptoms and reproductive stage. Furthermore, the pathway provides details on screening for chronic diseases related to menopause and ageing. Treatment options for climacteric symptoms range from menopausal hormone therapy to non-hormonal alternatives and lifestyle modifications. Therapy should be tailored to personal needs and wishes. The pathway aims to offer a holistic, balanced approach for monitoring middle-aged women, aiming to control health problems effectively and ensure healthy ageing.

Keywords:

hot flushes; night sweats; osteoporosis; cardiovascular disease; climacteric; breast cancer; hormone replacement therapy; menopause; women

Lambrinouadaki I., et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*. 2022; 163: 1–14.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.04.008>

1. Введение

С 1970 г. продолжительность жизни людей значительно выросла [1]. На сегодняшний момент ожидается, что к 2030 г. у более чем 50% женщин ожидаемая продолжительность жизни превысит 90 лет [2].

Становиться старше, а не просто стареть – это означает провести почти половину жизни после наступления менопаузы, что является вызовом для концепции здорового старения [3]. Ятрогенная менопауза может быть следствием лечения онкологического заболевания или билатеральной сальпингоовариэктомии при доброкачественных новообразованиях; она может наступить раньше среднего возраста естественной менопаузы, который составляет ~50 лет [4, 5]. Внезапное снижение уровня эстрогенов при ятрогенной менопаузе может привести к быстрому развитию вазомоторных симптомов [4]. В мире у ~1% женщин репродуктивного возраста наблюдается преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), и у ~2–7,6% женщин менопауза наступает рано – в возрасте от 40 до 45 лет, что требует своевременной постановки диагноза и соответствующих мер для поддержания благополучного состояния здоровья в долгосрочной перспективе [6, 7].

Качество жизни женщины может снизиться после менопаузального перехода из-за выраженных менопаузальных симптомов (например, «приливы» и ночная потливость, проблемы со сном, боли в мышцах и суставах, тревожность, депрессия, низкое либидо), симптомов вульвовагинальной атрофии (например, сухость влагалища и диспареуния) и хронических состояний, связанных со старением.

На представления о старении могут влиять такие факторы, как возраст, тип менопаузы, этническая принадлежность, жизненные обстоятельства, социально-экономические факторы, наличие социальной поддержки, насилие в детском возрасте, место работы, тип занятости, уровень образования, религиозные убеждения и индивидуальные культурные установки [8].

Медицинские работники, которые ведут женщин в перименопаузе и постменопаузе, должны оценивать состояние пациенток, способствовать их здоровому старению, бороться с симптомами и обеспечивать рекомендации по первичной профилактике таких хронических состояний, как остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания [5]. Кроме того, необходимо предлагать женщинам планы профилактических мер, основанных на национальных программах скрининга на рак молочной железы (РМЖ), рак толстой кишки и рак шейки матки [9].

Эти принципы ведения пациенток являются обновлением заявления EMAS, опубликованного в 2016 г. Они основаны на информации с сайта EMAS Care Online [3], официальных заявлениях и клинических руководствах, опубликованных EMAS за последние 5 лет [10–14], рекомендациях Международного общества по менопаузе (IMS) по менопаузальной гормональной терапии [15], информационном документе IMS по преждевременной недостаточности яичников [16], рекомендациях Британского общества по менопаузе [17], рекомендациях Североамериканского общества по менопаузе по лечению генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) [18] и постменопаузального остеопороза [19], а также официальном заявлении данного Общества по во-

просам менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [20], европейских рекомендациях по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузе [21] и руководстве Эндокринологического общества по медикаментозной терапии остеопороза у женщин в постменопаузе [22].

2. Оценка репродуктивного статуса

Первая цель при диагностике – оценка репродуктивного статуса женщины, обратившейся с жалобами на нерегулярный менструальный цикл или аменорею.

Точная диагностика репродуктивного статуса основывается на следующих фактах [23].

- **Своевременная менопауза** обычно определяется ретроспективно, после 12 мес аменореи, чаще всего в возрасте 50–51 года [15, 24]. Возраст наступления менопаузы в разных этнических группах варьируется. Согласно данным, собранным из 21 исследования в 10 странах, самый ранний возраст наступления менопаузы – 48 лет у женщин из Южной Азии, самый поздний – 52 года у японских женщин и промежуточный (50 лет) – у женщин европеоидной расы [24].
- **Менопаузальный переход** обычно начинается с колебаний длительности менструального цикла и заканчивается с последней менструацией [25].
- **Ятрогенная менопауза** определяется как прекращение овариальной функции в результате вмешательства (например, овариэктомии или химиотерапии) [3, 16]. Дальнейшая классификация менопаузы связана с возрастом прекращения менструаций [3]: преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) диагностируется, если менструации прекращаются ранее 40 лет, а ранняя менопауза – когда они прекращаются в возрасте от 40 до 45 лет (рис. 1).

Термин «перименопауза» означает период от начала нерегулярности менструального цикла до завершения 12 мес после последней менструации. После прекращения менструаций у женщины начинается постменопаузальный период [23].

3. Исследования и оценка овариального резерва

3.1. Исследования эндокринной функции

3.1.1. Фолликулостимулирующий гормон

Измерение концентрации в сыворотке крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) не требуется для формального подтверждения наступления менопаузы у женщин старше 45 лет. Оценка концентрации ФСГ показана женщинам в возрасте 40–45 лет, которые сообщают об изменениях в своем менструальном цикле и симптомах менопаузы [26]. Женщин моложе 40 лет, у которых подозревают наступление менопаузы, необходимо обследовать, чтобы выявить возможное наличие у них ПНЯ [5, 16, 26].

3.1.2. Исключение других причин аменореи

Необходимо исследовать другие возможные причины аменореи или нарушений менструального цикла, особенно



Рис. 1. Последняя менструация определяет наступление менопаузы. Средний возраст наступления естественной менопаузы составляет ~50,5 года (95% доверительный интервал 50,2–50,8) [24]. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников старение яичников развивается ранее 40 лет. Прекращение менструаций в возрасте старше 40 лет и до 45 лет определяется как ранняя менопауза

у женщин моложе 45 лет. Они включают нарушения функции щитовидной железы [27], секреции гормонов гипофиза (например, гиперпролактинемия или гипопитуитаризм), гиперкортизолемию, синдром поликистозных яичников, функциональную гипоталамическую аменорею или расстройства пищевого поведения [16].

3.2. Диагностика преждевременной недостаточности яичников

Первый шаг при диагностике ПНЯ – определить, есть ли в анамнезе женщины олиго-/аменорея или аменорея продолжительностью не менее 4 мес в возрасте до 40 лет. В этом случае для подтверждения диагноза следует измерить концентрацию ФСГ. Между национальными и международными обществами есть разногласия относительно пороговой концентрации ФСГ, при которой диагностируется ПНЯ. Европейское общество репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) в своих рекомендациях предлагает использовать пороговое значение >25 МЕ/л [28], а Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) – >30 МЕ/л [26]. В любом случае концентрация ФСГ >40 МЕ/л, полученная по крайней мере дважды (с интервалом 4–6 нед), является диагностическим признаком ПНЯ [15, 29, 30].

Исследование причин ПНЯ включает личный и семейный анамнез, исключение вторичных причин (аутоиммунных и наследственных заболеваний, ятрогенных факторов, инфекций, например инфекционного паротита или туберкулеза) и оценку содержания овариальных гормонов в сочетании с профилем гормонов гипофиза [16]. Другие анализы крови включают также измерение концентраций лютеинизирующего гормона (ЛГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), эстрадиола (Е2), тестостерона (Т), тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина [5, 16].

3.3. Оценка овариального резерва

Овариальный резерв можно оценить, измерив концентрации нескольких маркеров, из них предпочтительным является антимюллеров гормон (АМГ). Ограничение при сравнении методик измерения АМГ – отсутствие международных стандартов [31, 32]. Хотя оценка концентрации АМГ в сыворотке крови полезна для прогнозирования репродук-

тивных исходов, она не имеет клинической значимости при прогнозировании возраста начала менопаузы [31]. Другим маркером овариального резерва является количество антральных фолликулов (КАФ), но оно не обладает дополнительной ценностью при прогнозировании возраста наступления менопаузы [33, 34].

4. Оценка характерных для менопаузы симптомов, личный и семейный анамнез

4.1. Симптомы менопаузы

4.1.1. Вазомоторные симптомы

Вазомоторные симптомы представляют собой «приливы» и хронические нарушения сна, что может приводить к утомляемости, бессоннице, раздражительности и оказывает сильное влияние на повседневную деятельность. В основном они связаны с расширением и сужением кровеносных сосудов в коже, что приводит к выделению тепла вследствие внезапного усиления кровотока [35]. «Приливы» начинаются в перименопаузе и обычно сохраняются в течение 4–5 лет после наступления менопаузы, но у 25% женщин они могут продолжаться до 10 лет и даже дольше [36]. Помимо влияния на качество жизни, степень тяжести вазомоторных симптомов ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [37–39].

4.1.2. Проблемы со сном

Нормальный сон в среднем возрасте может быть нарушен неприятными вазомоторными симптомами в сочетании с бессонницей или без нее [40, 41]. Степень тяжести симптомов зависит от этнической принадлежности, предшествующих депрессивных симптомов и индекса массы тела (ИМТ) до менопаузального перехода [42].

4.1.3. Когнитивные нарушения и лабильность настроения

Женщины в пери- или постменопаузе часто жалуются на нарушения памяти, плохую концентрацию или затруднения при одновременном выполнении нескольких задач. Кроме того, у них возможны тревожность, подавленность, перепады настроения и раздражительность. Хронические нарушения сна могут вести к раздражительности, утомляемости, проблемам с концентрацией внимания, а также к болям в мышцах и суставах [43].

4.1.4. Генитоуринарный менопаузальный синдром

Термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС) используется для описания целого ряда симптомов, затрагивающих влагалище, вульву, уретру и мочевой пузырь вследствие дефицита эстрогенов. Они включают раздражение, сухость, жжение, частые мочеиспускания и неотложные позывы на них, повторяющиеся инфекции мочевых путей, боль и сухость во время половых контактов [18]. ГУМС обычно становится заметен в конце перименопаузы, но может развиваться и в ранней перименопаузе и даже до ее начала [25, 44].

Генитоуринарные симптомы и признаки, согласно оценкам, затрагивают до 50% женщин в постменопаузе. Эти симптомы поддаются лечению низкими и сверхнизкими дозами эстрогенов интравагинально. Такие дозы не приводят к значимому системному всасыванию и при необходимости могут использоваться в течение длительного времени [3]. Многие женщины склонны рассматривать эти признаки и симптомы как возрастное явление или как осложнение ятрогенных вмешательств (хирургического лечения или химиотерапии), с которым им приходится смириться, а потому избегают обсуждать их [18, 45]. Часто нужны прямые вопросы, чтобы точно оценить и обсудить степень выраженности симптомов ГУМС и предложить возможное лечение [18].

4.2. Личный анамнез

Личный анамнез должен включать следующие пункты.

4.2.1. Образ жизни

Необходимо собрать сведения об образе жизни, для этого врач задает вопросы, касающиеся курения, употребления алкоголя, характера питания, физической активности и времени, которое проводится при малой подвижности, а также определяет массу тела и ИМТ.

4.2.2. Медицинский анамнез

Медицинские работники должны расспросить пациентку о наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, сахарного диабета, онкологических заболеваний, доброкачественных образований молочной железы, венозной тромбоэмболии и легочной эмболии, остеопороза, нарушений функции щитовидной железы, аутоиммунных заболеваний, нарушений сна, мигрени и психических заболеваний. Следует задокументировать сведения о принимаемых в настоящее время лекарственных препаратах, а также о препаратах комплементарной и альтернативной медицины, и сведения обо всех хирургических вмешательствах.

4.2.3. Гинекологический анамнез

Гинекологический анамнез должен включать сведения о возрасте наступления менархе и менопаузы, а также симптомы, с которыми пациентка обратилась к врачу, тип менопаузы (естественная или ятрогенная), историю нарушений длительности менструального цикла или продолжительности менструаций, наличие синдрома поликистозных яичников, наличие в анамнезе предменструального синдрома, симптомы, указывающие на избыток андрогенов, наличие в анамнезе злокачественных или доброкачественных гинекологических заболеваний и любые гинекологические операции. Нужно собрать также сведения об использовании в настоящее время или ранее гормональных и негормональных контрацептивов. Возможность беременности также должна быть задокументирована [46].

4.2.4. Акушерский анамнез

Акушерский анамнез должен включать сведения о количестве родов и беременностей либо о бесплодии, наличии

в анамнезе грудного вскармливания и его общую продолжительность, а также данные об осложнениях беременности, например преэклампсии или гестационном диабете.

4.3. Семейный анамнез

Семейный анамнез должен включать сведения о наличии у родственников первой степени родства сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии, венозной тромбоэмболии, онкологических заболеваний, остеопороза, деменции, когнитивных нарушений и других возраст-ассоциированных заболеваний.

5. Скрининг и обследования

Существуют разные методы для оценки риска рака легкого, колоректального рака и РМЖ у пациентки, а также риска развития остеопороза [45]. Кроме того, разрабатывается базовый набор для оценки функциональных проблем, ассоциированных с климаксом, на основании Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья [47].

5.1. Оценка сердечно-сосудистой системы

Представлены 4 основных прогностических фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, в порядке убывания значимости: статус курения, наличие в анамнезе сахарного диабета, артериальное давление и концентрация холестерина в крови [48]. Эти показатели можно использовать для оценки общего риска сердечно-сосудистых событий в будущем в соответствии с национальными и международными рекомендациями.

5.1.1. Антропометрические показатели

При необходимости, в зависимости от индивидуального кардиометаболического риска измеряют массу тела, рост и окружность талии и бедер. Результаты можно использовать для расчета ИМТ и отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), что полезно для предсказания риска метаболического синдрома, а также кардиометаболического риска [49]. При удаленных консультациях с использованием телемедицины следует предлагать женщинам наблюдать за массой тела.

5.1.2. Артериальное давление

На визитах нужно дважды измерять артериальное давление и заносить среднее значение в документы пациентки [49].

5.1.3. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Риск сердечно-сосудистых событий можно стратифицировать, используя электронные алгоритмы, например разработанную в США Фрамингемскую шкалу (<http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov>) [50, 51]. Европейское общество кардиологов (ESC) предлагает аналогичный алгоритм (SCORE – суммарный сердечно-сосудистый риск), который позволяет количественно выразить риск сердечно-сосудистых событий в общей популяции [52].

ESC опубликовало обновленный алгоритм предсказания риска SCORE2, калиброванный и валидированный для предсказания 10-летнего риска первого сердечно-сосудистого события в европейских популяциях, со стратификацией участников по полу [48]. Ожидается, что этот инструмент обеспечит индивидуализированную оценку риска с учетом специфичных для пола факторов риска. Алгоритм SCORE2-OP позволяет оценить 5- и 10-летний риск сердечно-сосудистых событий у людей старше 70 лет. Он дает результаты, стратифицированные по полу, и валидирован для четырех разных географических регионов, представляющих страны с разными уровнями сердечно-сосудистого риска [53]. Помимо широко используемых алгоритмов стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо учитывать факторы риска, специфичные именно для женщин: наличие артериальной гипертензии при беременности или лучевая терапия по поводу РМЖ [54].

Стратификацию по риску сердечно-сосудистых заболеваний нужно учитывать при обсуждении вариантов лечения, особенно МГТ [55].

- **Женщины с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний** (SCORE $\geq 10\%$) должны получать только местное лечение эстрогенами (интравагинально) в сочетании со вторичной профилактикой для борьбы с факторами сердечно-сосудистого риска (ФССР).
- **Женщины с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний** (SCORE от 5 до $<10\%$) могут получать местную гормональную заместительную терапию в сочетании с методами первичной или вторичной профилактики в отношении ФССР. Если нужна системная МГТ, в отдельных случаях можно использовать трансдермальные схемы введения препаратов.
- **Женщинам со средним риском сердечно-сосудистых заболеваний** (≥ 1 и $<5\%$) можно предлагать любой тип системной МГТ в сочетании с методами первичной профилактики ФССР или без них.
- **Женщинам с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний** ($<1\%$) можно предлагать любой тип МГТ.

5.2. Гинекологическое обследование

Частота обследования органов малого таза (гинекологический осмотр и трансвагинальное УЗИ) зависит от риска развития онкологических заболеваний органов малого таза (шейки матки, эндометрия или яичников) у пациентки.

- Женщин без симптомов с умеренным или высоким риском онкологических заболеваний органов малого таза следует убеждать принять участие в национальных программах скрининга. На то, стоит ли включать сюда скрининг на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ), в разных странах смотрят по-разному [56–59].
- Женщинам с аномальными кровотечениями необходимо обследование для исключения патологии органов малого таза [59].
 - Первоначальное обследование женщин с аномальным маточным кровотечением (межменструальным или посткоитальным кровотечением в перименопаузе либо прорывным кровотечением у тех, кто

получает МГТ) или постменопаузальным кровотечением должно состоять из осмотра органов малого таза с последующим трансвагинальным УЗИ для определения толщины эндометрия (ТЭ) и оценки наличия других патологий, таких как миома матки, полипы эндометрия или кисты яичника.

Если ТЭ у женщин с постменопаузальным кровотечением, не получающих МГТ, составляет >4 мм, требуется дальнейшее обследование в соответствии с национальными рекомендациями. В дальнейшем может понадобиться гистероскопия или биопсия эндометрия [60, 61]. Комбинированная циклическая гормональная терапия почти всегда сопровождается регулярными маточными кровотечениями, а при непрерывной комбинированной терапии наблюдается аменорея, но в обоих случаях в начале терапии возможны нерегулярные кровотечения [61, 62]. Повторяющиеся эпизоды кровотечения в течение более чем 4–6 мес после начала МГТ являются основанием для УЗИ и/или гистероскопии с биопсией эндометрия [61, 62].

- Риск рака эндометрия ниже у тех, у кого наблюдаются незапланированные кровотечения на фоне МГТ, чем у пациенток с кровотечением в постменопаузе, которые не получают МГТ. Особенно это касается женщин, которые получают комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами и до начала терапии кровотечения у них отсутствовали. Для большинства женщин с нерегулярными кровотечениями на фоне МГТ изменения типа, дозы, длительности или пути введения гестагена часто приводят к контролю кровотечения, но важно сначала исключить патологию органов малого таза.
- Если кровотечение продолжается, необходимо провести трансвагинальное УЗИ; может потребоваться также дальнейшее обследование с гистологическим исследованием эндометрия и гистероскопией.

5.3. Обследование молочных желез

Программы скрининга на РМЖ в общей популяции, особенно для женщин с наличием РМЖ в семейном анамнезе, в разных странах мира различны. Рекомендации различаются относительно возраста, в котором следует начинать и прекращать скрининг, а также относительно интервалов, с которыми он проводится [63–71]. Основные положения, касающиеся обследования молочных желез, изложены ниже.

- Скрининг должен быть индивидуализированным, для снижения бремени гипердиагностики при обследовании всего населения [72].
- Индивидуальный риск РМЖ определяет оптимальную частоту маммографии, которая отличается для женщин со средним [64] и выше среднего риском [63].
- Тем, кто получает МГТ, не требуется более частая маммография. МГТ может повышать плотность ткани молочной железы, слегка снижая точность маммографии [73].

- Женщины с ПНЯ или ранней менопаузой должны участвовать в национальных или международных программах скрининга на РМЖ [16].

5.4. Оценка риска остеопороза и переломов

- Популяционный скрининг на остеопороз проводить не рекомендуется [4, 74–77]. Женщин в перименопаузе необходимо стратифицировать в зависимости от риска переломов по группам высокого, промежуточного или низкого риска с помощью онлайн-алгоритмов, таких как калькулятор FRAX [19, 77], Garvan [78] и Q-Fracture® (одобрен для использования в Великобритании) [77, 79] перед оценкой минеральной плотности кости (МПК). Эти алгоритмы позволяют рассчитать вероятность переломов в будущем, используя клинические факторы риска (например, возраст, курение, ожирение, употребление алкоголя или длительное применение стероидов) [77, 80]. В отличие от калькулятора Garvan, FRAX и Q-Fracture® не учитывают наличие в анамнезе падений [81], сведения о которых нужно тщательно учесть, чтобы ориентироваться при выборе индивидуальных вариантов лечения. Кроме того, эти алгоритмы не учитывают возможных сопутствующих заболеваний, знание о которых позволит более точно предсказать будущий риск переломов, например остеоартрита, заболеваний сердца, хронической обструктивной болезни легких, рассеянного склероза, болезни Паркинсона и т.д. [82]. Использовать калькулятор FRAX рекомендуется у женщин в возрасте ≥ 40 лет [83].
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА, DEXA) является признанным «золотым стандартом» среди неинвазивных методов количественного определения МПК и предсказания риска переломов, она обладает высокой воспроизводимостью [84]. Этот метод используется в участках, имеющих клиническую значимость: в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, с использованием заднепередней проекции [84]. Оценка МПК позволяет предсказать градиент риска переломов, т.е. возрастание относительного риска переломов, связанное со снижением МПК на 1 стандартное отклонение [85]. Самый высокий градиент риска описан для переломов бедренной кости, для которых риск возрастает в 2,6 раза при снижении на 1 стандартное отклонение МПК шейки бедренной кости [86, 87]. Измерения ДЭРА можно проводить также для плечевой кости, при гиперпаратиреозе, тяжелых случаях ожирения или в случаях, когда МПК в традиционно используемых участках нельзя измерить или интерпретировать [84].
- Рекомендации по оценке МПК посредством ДЭРА в различных странах разные. Согласно европейским рекомендациям руководства NICE по борьбе с остеопорозом после наступления менопаузы, скрининг необходим всем женщинам старше 65 лет в постменопаузе [21, 88]. МПК следует определять у женщин в возрасте от 50 до 65 лет при наличии специфических факторов риска остеопороза (например, гипо-

гонадизм, преждевременное наступление менопаузы, гиперпаратиреоз, гипертиреоз, гиперпролактинемия, сахарный диабет, болезнь Кушинга, целиакия, цирроз печени или хронический панкреатит, воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, гематологические заболевания, гемоцистинурия, хроническая почечная недостаточность, неподвижность, наличие падений или патологических переломов в анамнезе, применение пероральных или системных глюкокортикоидов, курение, злоупотребление алкоголем (>14 единиц в неделю) и низкий ИМТ ($<18,5$ кг/м²) [88]. Более молодым женщинам в постменопаузе измерение МПК требуется только в том случае, если оно повлияет на ведение пациентки в будущем [21].

- Женщинам с ПНЯ необходима оценка МПК на исходном уровне в момент постановки диагноза, после чего ведется наблюдение в соответствии с определенными врачом интервалами для подтверждения, что МГТ поддерживает хорошее состояние костной ткани [5, 28].

5.5. Оценка мышечной силы и массы

Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей определила саркопению как острую или хроническую, прогрессирующую и генерализованную потерю мышечной массы и мышечной силы (качество/количество), что может привести к низкой физической активности [89]. Возрастное снижение мышечной силы и массы, а также снижение физической активности наблюдаются у более пожилых женщин в постменопаузе [90].

- Полезным индикатором мышечной силы является оценка силы рукопожатия [90].
- Оценку саркопении легко провести посредством опросника SARC-F или измерив скорость ходьбы [90]. Опросник является полезным средством оценки пациентки до направления ее в специализированную клинику и включает следующие компоненты: сила, подъем со стула, падение, подъем по лестнице, потребность в помощи при ходьбе [91]. Пациенток с подозрением на саркопению нужно направлять к специалисту [90].

6. Обсуждение вариантов ведения пациентки

Ведение пациентки должно включать:

- предоставление информации об ассоциированных с менопаузой последствиях;
- обсуждение изменений в образе жизни;
- обсуждение потребностей в контрацепции у женщин в перименопаузе;
- принятие вместе с женщиной решения о наиболее подходящих методах лечения с учетом пользы/риска, индивидуальных потребностей и образа жизни.

7. Рекомендации по образу жизни

Рекомендации по здоровому образу жизни в среднем возрасте и позднее приведены на рис. 2 (взято с изменениями из [92–96]).

8. Борьба с симптомами, ассоциированными с менопаузой, и долгосрочными последствиями менопаузы

- МГТ является терапией первой линии для женщин с менопаузой, наступившей после 45 лет, при борьбе с неблагоприятными симптомами менопаузы, либо в период перименопаузы, либо в постменопаузе [15, 17, 97, 98]. Женщинам с симптомами вульвовагинальной атрофии достаточно низких доз эстрогенов в препаратах для местного применения или дегидроэпиандростерона (ДГЭА) интравагинально [10].
- МГТ следует назначать всем женщинам, у которых менопауза наступила в более молодом возрасте (при отсутствии противопоказаний), по крайней мере до возраста естественной менопаузы [16, 17].
- МГТ можно рассматривать как средство борьбы с постменопаузальным остеопорозом, особенно при наличии характерных для менопаузы симптомов и факторов клинического риска остеопороза. МГТ обладает благоприятным соотношением «польза/риск» у женщин в перименопаузе или после наступления менопаузы в первые 10 лет от даты последней менструации [17, 19, 99, 100].
- МГТ, начатая до 60 лет или в первые 10 лет после наступления менопаузы, связана с замедлением прогрессирования атеросклероза. МГТ не следует применять для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Методы профилактики должны опираться на национальные и международные рекомендации [101–103].
- МГТ вряд ли увеличит риск деменции или окажет негативное влияние на когнитивную функцию, если она начата до 60 лет. МГТ не следует применять в попытке предотвратить снижение когнитивных функций или развитие деменции, поскольку эпидемиологические данные остаются противоречивыми [17, 104, 105]. В опубликованном в 2021 г. исследовании, где использовались данные, полученные на крупной выборке, было найдено, что МГТ не повышает общий риск

развития деменции, но слегка повышает риск развития болезни Альцгеймера у тех, кто длительно получает эстрогены в сочетании с прогестагенами [106].

9. Типы менопаузальной гормональной терапии

МГТ состоит из двух основных компонентов: эстрогенов и прогестагенов [15]. Эстрогены необходимы для устранения симптомов, связанных с их дефицитом [17, 98]. Прогестагены добавляют к эстрогенам у женщин с интактной маткой, чтобы ослабить гиперпластическое действие эстрогенов на эндометрий [15, 17, 97, 98].

Базедоксифен – это селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СЭРМ), который можно применять в комбинации с эстрогенами, для защиты эндометрия у женщин в постменопаузе с противопоказаниями к терапии прогестагенами или ее непереносимостью [107, 108].

Тиболон – синтетическое стероидное соединение, которое само по себе инертно, но его метаболиты оказывают эстрогенное, прогестагенное и андрогенное действие [109–111]. Он показан для уменьшения вазомоторных симптомов и остеопороза у женщин в постменопаузе, независимо от того, проводилась ли им гистерэктомия [17]. Имеющиеся данные говорят о том, что даже низкие дозы тиболона (1,25 мг/сут; стандартная доза составляет 2,5 мг) эффективно снижают частоту переломов позвонков и других переломов у женщин в постменопаузе в возрасте от 60 до 85 лет [112]. В то же время лечение тиболоном повышает риск инсульта у женщин старше 60 лет, а также связано с более высоким риском рецидива РМЖ [111, 113].

Женщинам со сниженным либидо может быть предложена заместительная терапия тестостероном, которую назначают вместе с МГТ [17].

Биоидентичные гормоны, изготавливаемые в аптеках, структурно видоизменены таким образом, чтобы напоминать гормоны, продуцируемые яичниками. Хотя состав эстрадиола и прогестерона похож на состав зарегистрированных препаратов для МГТ, существуют опасения по поводу безопасности и эффективности данных составов в условиях нерегулируемого производства [114]. На сегодняшний день не-

Питание	Пищевые добавки	Физическая активность	Общая информация
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ моно- и полиненасыщенных жирных кислот • ↑ сложных углеводов (бобовые, рис, фрукты, цельнозерновые крупы) • ↑ белков (рыба, птица, растительные белки, обезжиренные молочные продукты) 	<ul style="list-style-type: none"> • Кальций и витамин D в рационе или в виде пищевых добавок 	<ul style="list-style-type: none"> • Занятия аэробикой ≥150 мин в неделю (умеренной интенсивности) или 75 мин в неделю (высокой интенсивности) • Силовые упражнения ≥2 дней в неделю или настолько, насколько возможно • Максимальное сокращение малоподвижного образа жизни 	<ul style="list-style-type: none"> • Более легкая одежда, сон в прохладном помещении, использование вентиляторов • Снижение стресса • Контроль триггеров вазомоторных симптомов (например, острой пищи, кофеина, курения) • Методы релаксации (например, глубокое дыхание, управляемая визуализация, постепенное мышечное расслабление)

Рис. 2. Рекомендации по изменению образа жизни для уменьшения симптомов, ассоциированных с менопаузой, и профилактики хронических заболеваний, сопровождающих старение и менопаузу

Схемы менопаузальной гормональной терапии

Схема	Способ применения	Доза
<i>Эстрогены</i>		
17β-эстрадиол	Таблетки, пластыри, гель, трансдермальный спрей, интравагинальный крем или кольцо	Стандартная доза: 2–4 мг (внутри) или 50–100 мкг (трансдермально). Низкая доза: 1 мг (внутри) или 25 мкг (трансдермально). Очень низкая доза: 0,25–0,5 мг (внутри) или 14 мкг (трансдермально)
ККЭ	Таблетки для приема внутрь	Стандартная доза: 0,625–1,25 мг Низкая доза: 0,300–0,400 мг
Эстриол	Интравагинальный гель, крем или кольцо	0,5–1 мг крем 0,03 мг на пессарий 7,5 мкг в течение 24 ч для кольца
Проместриен	Интравагинальный крем или таблетки	10 мг
<i>Прогестагены</i>		
Микронизированный прогестерон	Таблетка для приема внутрь или для интравагинального введения	100–200 мг внутрь или интравагинально
Левоноргестрел	Таблетка для приема внутрь, трансдермальный пластырь или внутриматочная система	30–40 мкг (внутри) 150 мкг (трансдермально) 14–20 мг (внутриматочная система)
Дидрогестерон	Таблетки для приема внутрь	2,5–20 мг
Норэтистерона ацетат	Таблетки для приема внутрь или пластырь	0,5–1,0 мг (внутри) или 125–250 мкг (трансдермально)
Дроспиренон	Таблетки для приема внутрь	1–2 мг
Медроксипрогестерона ацетат	Таблетки для приема внутрь	2,5–10 мг
Норгестрел	Таблетки для приема внутрь	0,25–0,5 мг
Хлормадинона ацетат	Таблетки для приема внутрь	2 мг
Номегэстрола ацетат	Таблетки для приема внутрь	2,5–5 мг
Промегестон	Таблетки для приема внутрь	2,5–10 мг
Тримегестон	Таблетки для приема внутрь	0,25 мг
Норгестимат	Таблетки для приема внутрь	0,5 мг
Диенгест	Таблетки для приема внутрь	3–4 мг
<i>Прочее</i>		
Оспемифен (СЭРМ)	Таблетки для приема внутрь	60 мг
Базедоксифен (СЭРМ)	Таблетка для приема внутрь в сочетании с ККЭ	10, 20 или 40 мг + 0,45 или 0,625 мг
Тиболон	Таблетки для приема внутрь	1,25–2,5 мг
ДГЭА (прастерон)	Интравагинальные таблетки	6,5 мг

Примечание. СЭРМ – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов; ККЭ – конъюгированный конский эстроген; ДГЭА – дегидроэпиандростерон.

достаточно данных об их долгосрочной безопасности [115]. Схемы МГТ, классифицированные по типу гормонов, дозам и пути введения, представлены в таблице. Наличие на рынке тех или иных гормональных лекарственных препаратов зависит от конкретной страны.

9.1. Персонализированный подбор дозировки менопаузальной гормональной терапии

Женщины с ПНЯ или ранней менопаузой теоретически должны получать лечение эстрогенами в дозах, более высоких, чем дозы у женщин с естественной менопаузой, с целью возвращения концентрации гормонов к исходному состоянию до наступления менопаузы (в среднем 120 пг/мл; в фолликулярной фазе 20–350 пг/мл; в середине цикла 150–

750 пг/мл; в лютеиновой фазе 30–450 пг/мл) [116]. Концентрация эстрадиола в крови у разных женщин варьирует и зависит от типа гормонов, дозы, пути введения, метаболизма и концентрации в равновесном состоянии [28, 117]. Трансдермальный или пероральный прием E2 в дозах, которые применяются при МГТ, ассоциирован с лучшими показателями МПК по сравнению с пероральными контрацептивами [118, 119].

МГТ в низких дозах эффективно контролирует симптомы у женщин в пери- и постменопаузе [120, 121]. У женщин старше 45 лет, начинающих МГТ для устранения климактерических симптомов, дозу МГТ следует подобрать так, чтобы она была самой минимальной, которая при этом остается эффективной [94, 120]. Лечение должно подби-

раться индивидуально, без произвольного выбора дозы или ограничений по длительности. МГТ в низких дозах связана с улучшением МПК, хотя данных по переломам нет [19]. Тиболон в низкой дозе (1,25 мг) снижает риск переломов позвонков и других переломов у более пожилых женщин в постменопаузе [112].

При выявленной сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе с низким либидо может быть предложена терапия тестостероном с использованием подходящих, зарегистрированных для применения у женщин препаратов или препаратов, зарегистрированных для применения у мужчин (применение off-label), так, чтобы обеспечивать рекомендуемые для заместительной терапии у женщин дозы. В последнем случае дозу нужно подбирать так, чтобы концентрация тестостерона в сыворотке крови была близка к концентрации у женщин до наступления менопаузы [122].

9.2. Польза и риски менопаузальной гормональной терапии

9.2.1. Основные полезные свойства менопаузальной гормональной терапии

Кратко их можно изложить следующим образом [15, 17, 97, 98, 100, 105, 123–125].

- Уменьшение вазомоторных симптомов.
- Уменьшение симптомов вульвовагинальной атрофии.
- Профилактика потери костной массы и переломов, обусловленных остеопорозом.
- Улучшение настроения и самочувствия.
- Снижение риска развития сахарного диабета.
- При старте приема вскоре после наступления менопаузального перехода МГТ может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.
- МГТ сокращает факторы риска снижения когнитивной функции. При начале приема вскоре после наступления менопаузы МГТ способно предотвратить снижение когнитивной функции.

9.2.2. Основные риски, связанные с менопаузальной гормональной терапией

Основные риски кратко могут быть изложены следующим образом [15, 17, 97, 98, 100, 123–129].

- Повышенный риск РМЖ у женщин старше 50 лет, получающих МГТ, связан главным образом с добавлением к терапии эстрогенами прогестагенов и с длительностью терапии. Он зависит также от типа прогестагена. Риск РМЖ ниже в случае применения прогестерона и дидрогестерона в сравнении с использованием некоторых других прогестагенов. Риск РМЖ, ассоциированный с применением МГТ, низкий и снижается после прекращения терапии.
- Пероральная МГТ, но не трансдермальная, связана с ростом частоты венозной тромбоземболии.
- МГТ может быть ассоциирована с повышенным риском инсульта, что чаще наблюдается у женщин, использующих пероральные эстрогены в сравнении с трансдермальным путем введения.

- МГТ, которая назначена женщинам старше 60 лет или более чем через 10 лет после наступления менопаузы, не дает преимуществ в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий, но она не приносит вреда.
- МГТ не повышает общий риск снижения когнитивной функции, но может повышать риск деменции у более пожилых женщин, если прием МГТ начат позже 65 лет.

9.3. Последующий мониторинг, нежелательные явления и смена схемы менопаузальной гормональной терапии

- Женщинам стоит предложить первоначальный мониторинг для оценки эффективности и переносимости начатой терапии через 2–3 мес, чтобы оценить эффективность и обсудить нежелательные явления [98, 130].
- В дальнейшем визиты для последующего мониторинга должны планироваться исходя из потребностей каждой пациентки с целью обсуждения возможных нежелательных эффектов лечения и для того, чтобы убедиться в соблюдении режима терапии. Женщинам с ПНЯ или ранней менопаузой могут требоваться более частые визиты к врачам для оценки возможных рисков, связанных с дефицитом гормонов на ранней стадии [16]. Женщинам следует напоминать о пользе участия в национальных программах скрининга на РМЖ и на рак шейки матки. Анализы крови рекомендуется проводить в случае клинической необходимости [98, 130].
- Изменение схемы МГТ показано для женщин с такими побочными эффектами, как вздутие живота, болезненность молочных желез, колебания настроения, задержка жидкости в организме или нерегулярные маточные кровотечения [131]. Ожидается, что симптомы уменьшатся при изменении дозы эстрогенов или при переходе с перорального приема на трансдермальное введение препарата. Альтернативой для женщин, которые не переносят прогестагены, является базедоксифен [131, 132]. Также для защиты эндометрия можно использовать левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему, что дополнительно обеспечит контрацептивный эффект для женщин в перименопаузе [133]. Комбинация конъюгированного эстрогена и базедоксифена оказывает меньшее влияние на ткань молочной железы, но доступна далеко не во всех странах, и необходимы дополнительные данные по безопасности [134].
- Сниженное половое влечение может быть постоянной жалобой у женщин, принимающих МГТ на основе эстрогенов. В этих случаях можно рассмотреть добавление к МГТ тестостерона, при условии, что вначале проведено соответствующее лечение симптомов вульвовагинальной атрофии [122].

9.4. Длительность менопаузальной гормональной терапии и ее прекращение

Длительность лечения должна определяться индивидуально, с учетом потребностей женщины, ее желаний

и оценки возможных рисков при продолжении лечения [17, 97, 98]. При отсутствии симптомов у женщин без патологических вагинальных кровотечений или без повышенного риска гинекологических злокачественных опухолей нет необходимости в ежегодном гинекологическом обследовании [3].

Интравагинальное введение эстрогенов в низких дозах можно продолжать в течение длительного времени, до тех пор, пока сохраняются симптомы ГУМС [10, 18, 98], поскольку их применение не приводит к росту риска РМЖ или рака эндометрия [17].

Женщины с ПНЯ и ранней менопаузой должны продолжать МГТ до возраста естественной менопаузы (51–52 года) [17, 28, 97, 98, 135]. Женщины старше 45 лет, начинающие МГТ для контроля климактерических симптомов, должны продолжать ее до тех пор, пока эти симптомы сохраняются. Для них МГТ обладает благоприятным соотношением «польза/риск». Поскольку предсказать длительность симптомов у каждой женщины невозможно, можно проводить пробные курсы снижения дозы МГТ или ее пробное прекращение. После прекращения МГТ женщинам с высоким клиническим риском переломов нужно предложить негормональные препараты для поддержания здоровья костной ткани [17, 100, 121].

10. Методы негормональной терапии при симптомах менопаузы

10.1. Медикаментозные методы лечения для устранения вазомоторных симптомов

Негормональное лечение таких менопаузальных симптомов, как приливы жара и ночная потливость, предлагается женщинам, которые не хотят начинать МГТ или имеют ограничения для данного вида терапии [4, 136].

10.1.1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как пароксетин, циталопрам и эсциталопрам, и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН), такие как венлафаксин и десвенлафаксин, являются эффективными препаратами для борьбы с «приливами» [137–140]. Однако для женщин, которым не противопоказана МГТ, их следует рассматривать как терапию второй линии.

СИОЗС эффективно снижают частоту приливов жара: на 40–50% в случае пароксетина в дозе 7,5–25 мг, на 45–47% для циталопрама в дозе 10–20 мг и на 30–45% для эсциталопрама в дозе 10–20 мг. СИОЗСН также являются эффективной альтернативой для снижения частоты «приливов»: на 22–55% для венлафаксина в дозе 75–100 мг и на 60–70% для десвенлафаксина в дозе 100–150 мг [141]. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении пароксетина или флуоксетина больным РМЖ, получающим тамоксифен, поскольку эти СИОЗС ингибируют активность изоферментов цитохрома P450, влияя на метаболизм тамоксифена [139].

10.1.2. Габапентин и прегабалин

Габапентин столь же эффективно контролирует «приливы», как и венлафаксин, но он менее популярен [139]. Суточные дозы 300–900 мг снижают степень тяжести симптомов на 40–45% [141]. Перед тем как назначить габапентин и прегабалин для устранения вазомоторных симптомов, следует учесть возможность их ненадлежащего применения и развитие зависимости [3].

10.1.3. Клонидин

Этот центральный агонист α_2 -адренорецепторов, который также обладает антигипертензивным действием, с умеренной эффективностью снижает вазомоторные симптомы, на 20–35% [141]. И NAMS, и NICE рекомендуют назначать его женщинам, перенесшим РМЖ [139, 141].

10.1.4. Оксидопринин

Этот антихолинергический препарат снижает степень тяжести вазомоторных симптомов по сравнению с плацебо (5 мг по сравнению с 2,5 мг и по сравнению с плацебо: 86, 70 и 29% соответственно), а также частоту «приливов» (5 мг по сравнению с 2,5 мг и по сравнению с плацебо: 77, 60 и 27%) [142]. Применение оксидопринина может сопровождаться такими побочными эффектами, как запор, сухость во рту и повышенный риск деменции. Однако он может назначаться женщинам, которые не могут принимать эстрогены [141, 142].

10.2. Снижение полового влечения и генитоуринарный менопаузальный синдром

10.2.1. Флибансерин

Флибансерин действует как полный агонист постсинаптических серотониновых рецепторов 5HT-1A и как антагонист постсинаптических рецепторов 5HT-2A. Доза 100 мг перед сном уменьшает симптомы, связанные со снижением полового влечения [143].

10.2.2. Оспемифен

Будучи селективным модулятором эстрогеновых рецепторов, оспемифен оказывает агонистическое действие на ткани влагалища, уменьшая симптомы ГУМС. Пероральный прием в дозе 60 мг ежедневно внутрь уменьшает сухость влагалища и диспареунию. Имеются данные о безопасности применения препарата на протяжении 12 мес [144–146].

10.2.3. Вагинальные биоадгезивные увлажнители и смазки

Симптомы вульвовагинальной атрофии можно уменьшить посредством безрецептурных вагинальных увлажнителей и смазок. Рекомендуется использовать продукты, имеющие сходные с влагалищными выделениями pH и осмоляльность. Увлажнители для эффективного контроля симптомов требуют частого использования, а смазки можно применять реже, по мере необходимости при половой активности [10, 18, 147].

10.2.4. Лазерная терапия

Методы энергетической терапии включают фракционный углекислотный лазер или эрбиевый YAG-лазер

и устройства для генерации радиочастотного излучения; однако все эти методы не одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) по соображениям безопасности [18]. Хотя в клинических исследованиях показана польза и безопасность этих методов [148–150], недавно были получены экспериментальные данные и данные рандомизированных контролируемых исследований, которые ставят под сомнение эффективность лазерной терапии [151, 152].

11. Методы альтернативной и комплементарной медицины

Методы альтернативной и комплементарной медицины уступают МГТ по эффективности контроля климактерических симптомов. Сюда входят фитостероиды, йога, акупунктура, средства гомеопатической медицины, осознанный контроль в снижении стресса, клинический гипноз и размеренное дыхание [4, 15, 136, 153]. Эти методы оказывают небольшое влияние на симптомы менопаузы; данные ограничены качеством и неоднородностью исследований [154]. Медицинские работники должны учитывать возможные взаимодействия с такими методами лечения, как противоопухолевая терапия, применение антикоагулянтов и противосудорожных препаратов.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), первоначально разработанная для тех, кто страдает депрессией и тревожностью, недавно стала рассматриваться как эффективный метод контроля таких проблем со здоровьем, как хроническая боль, бессонница и вазомоторные симптомы [46, 121, 155]. Протоколы КПТ MENOS 1 и MENOS 2 рекомендуются для лечения депрессии и тревожности в период менопаузального перехода и в постменопаузе [156, 157]. К КПТ можно получить доступ разными способами: из книг по самостоятельному освоению метода, по телефону и онлайн, а также при личных встречах [158]. Исследование MENOS 4 показало, что больным РМЖ, страдающим «приливами», КПТ может принести пользу, если ее проводят специально обученные медицинские сестры [159, 160].

12. Негормональная терапия остеопороза

12.1. Кальций и витамин D

Кальций и витамин D необходимы для минерализации костной ткани, поэтому их поступление в организм должно быть достаточным [95]. После менопаузы для сохранения здорового состояния костей рекомендуется суточное потребление кальция в количестве 800–1200 мг и витамина D в количестве 600 МЕ. Если поступление кальция с пищей не достигает рекомендуемых целевых значений, показан прием кальцийсодержащих добавок. Дополнительный прием препаратов витамина D рекомендуется женщинам, которые мало бывают на солнце, вероятность этого велика в зимние месяцы [95]. Рекомендуемая суточная норма витамина D увеличивается для женщин старше 71 года до 800 МЕ [3, 21, 161].

12.2. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Ралоксифен показан женщинам с риском развития остеопороза. Прием в дозе 60 мг/сут снижает риск переломов позвонков и вторичных переломов на 30 и 40% соответственно по сравнению с женщинами, не получающими никакой терапии по профилактике остеопороза, увеличивая при этом МПК в области шейки бедра [162]. Кроме того, ралоксифен снижает риск инвазивного РМЖ у женщин из группы высокого риска [163, 164]. Тем не менее терапия ралоксифеном не связана со значимым снижением риска переломов, отличных от переломов позвонков [165]. Нежелательные эффекты включают небольшое увеличение риска венозной тромбоэмболии, сухость влагалища, судороги ног и увеличение степени тяжести «приливов» [163, 164].

Базедоксифен представляет собой более новый СЭРМ для лечения остеопороза. Он снижает риск переломов позвонков на 39% [166], а риск вторичных переломов на 34% [162] и увеличивает МПК позвоночника, согласно оценкам, проводившимся через 3 года и через 7 лет лечения [167]. Нежелательные эффекты включают небольшой рост риска венозной тромбоэмболии и усиление вазомоторных симптомов [163, 164].

12.3. Бисфосфонаты

Бисфосфонаты являются препаратами первой линии для женщин старше 60 лет с повышенным риском патологических переломов. Убедительных данных по эффективности влияния бисфосфонатов у более молодых женщин в постменопаузе с остеопорозом или у женщин до менопаузального перехода с низкой МПК нет [168]. Бисфосфонаты для приема внутрь включают алендронат (70 мг 1 раз в неделю), ризедронат (150 мг раз в месяц в виде двух доз 75 мг, которые принимаются 2 дня подряд) и ибандронат (150 мг 1 раз в месяц одной дозой) [19, 21]. Ибандронат также можно вводить внутривенно (инъекция 3 мг 1 раз в 3 мес). Золедроновую кислоту вводят в виде инфузии в дозе 5 мг 1 раз в год [19].

Эффективность бисфосфонатов в отношении снижения риска переломов можно обобщить следующим образом [19].

- Риск переломов позвонков снижают алендронат (на 43%), ризедронат (на 39%), ибандронат (на 33%) и золедроновая кислота (на 62%) [166].
- Риск других переломов снижают ризедронат и золедроновая кислота.
- Риск переломов шейки бедра снижают алендронат, ризедронат и золедроновая кислота.

Нежелательные эффекты включают раздражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (препараты для приема внутрь) и реакции острой фазы (внутривенное введение). Недавно появились лекарственные формы, устойчивые к действию желудочного сока, которые сопровождаются меньшим количеством и тяжестью побочных эффектов, в силу чего повышается соблюдение режима терапии [169]. Более редкие нежелательные эффекты включают фибрилляцию предсердий, атипичные переломы бедренной кости, остеонекроз челюсти и рак пищевода [3]. Частота остеонекроза челюсти среди тех, кто получает бисфосфонаты, варьирует от 0,001 до 0,01%, что лишь незначительно

выше, чем в популяции в целом (<0,001%) [170]. Факторы риска остеонекроза челюсти включают плохую гигиену полости рта, сахарный диабет, плохо подогнанные зубные протезы, хроническое воспаление, терапию глюкокортикоидами и онкологические заболевания [170]. Контроль заболеваний полости рта до начала лечения и поддержание должной гигиены полости рта могут помочь предотвратить остеонекроз челюсти [170].

Решение о продолжении лечения или его прекращении следует пересматривать каждые 3–5 лет. Есть ограниченные данные в пользу длительного продолжения лечения (>10 лет) [21].

12.4. Деносумаб

Деносумаб – человеческое моноклональное антитело с мощным антирезорбтивным действием – ингибирует лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL). Деносумаб показан женщинам с высоким риском патологических переломов и вводится в виде подкожной инъекции в дозе 60 мг каждые 6 мес. Он повышает МПК во всех участках и снижает риск переломов позвонков на 68%, а шейки бедра – на 40% [3].

Прекращение терапии деносумабом связано с рикошетной ускоренной потерей костной массы и повышенным риском переломов позвонков; поэтому для того чтобы подавить потерю костной массы, после прекращения терапии деносумабом следует использовать один из бисфосфонатов. Нежелательные эффекты после кратковременного применения включают кожные реакции. У пациентов, длительно получающих препарат, описаны спорадические случаи остеонекроза челюсти и атипичных переломов бедренной кости [3, 19, 21].

12.5. Кальцитонин

Этот антирезорбтивный препарат применяется в виде внутримышечной инъекции или внутривенной инфузии для кратковременного лечения пациентов с резкой потерей костной массы вследствие внезапной иммобилизации, гиперкальциемии при злокачественной опухоли или болезни Педжета, но не при остеопорозе [171].

12.6. Паратиреоидный гормон

Препараты, способные активировать рецептор паратиреоидного гормона (ПТГ), такие как терипаратид (ежедневная подкожная инъекция в дозе 20 мкг) и абалопаратид (ежедневная подкожная инъекция в дозе 80 мкг), снижают риск переломов позвонков и других переломов (терипаратид на 59 и 38%, абалопаратид на 86 и 49% соответственно) [19, 166].

Абалопаратид в большей степени, чем терипаратид, нормализует МПК в области шейки бедра, но оба препарата не снижали риск перелома шейки бедра в опорных исследованиях, возможно, вследствие ограниченной статистической мощности этих исследований. Побочные эффекты включают постуральную гипотензию, по крайней мере после первых доз, и гиперкальциемию [19]. Не следует предлагать данный вид терапии пациентам с высоким риском остеосаркомы или метастазами в кости. Общая продолжительность лечения терипаратидом суммарно со-

ставляет 2 года в течение жизни пациента. FDA в ноябре 2020 г. разрешило продолжать терапию у пациентов, у которых после 2 лет лечения сохраняется очень высокий риск переломов [19]. Лечение абалопаратидом одобрено FDA, но не Европейским медицинским агентством (European Medical Agency, EMA) из-за опасений относительно сердечно-сосудистой безопасности, в первую очередь возможных аритмий [3, 19, 21, 172].

12.7. Ромосозумаб

Ромосозумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, ингибирующее склеростин, гликопротеин, который регулирует метаболизм костной ткани. Ромосозумаб ингибирует резорбцию костной ткани и стимулирует ее образование. Его вводят в виде двух подкожных инъекций суммарной дозой 210 мг 1 раз в месяц. Он одобрен FDA и EMA [173]. Ромосозумаб снижает частоту переломов позвонков, других переломов и переломов шейки бедра на 67, 33 и 56% соответственно [3, 166]. Он показан женщинам с очень высоким риском патологических переломов: женщинам с переломами в прошлом или со множественными факторами риска переломов и женщинам, у которых снижается МПК или происходит перелом на фоне антирезорбтивной терапии [3, 19].

Побочные эффекты включают легкие реакции в месте инъекции и гиперчувствительность. Другим нежелательным явлением является повышенный риск крупных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с алендронатом. Поэтому ромосозумаб не следует назначать женщинам с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [19].

13. Препараты, которые находятся в стадии разработки

Антагонисты рецепторов нейрокина 3 являются перспективными препаратами для контроля вазомоторных симптомов, ассоциированных с менопаузой. Путь передачи сигнала через нейрокин 3 (NK3) в гипоталамусе и его взаимодействие с центром терморегуляции через родственный рецептор нейрокина 3 контролируют терморегуляцию, поэтому антагонисты рецептора NK3 обладают существенным терапевтическим потенциалом для устранения «приливов». В постменопаузе, в условиях дефицита эстрогенов сигнальный путь NK3 и избыточная стимуляция вследствие этого регулируемых кинспептином-NK3-динорфином нейронов в центре терморегуляции активирует эффекторы рассеивания тепла [174]. Экспериментальные препараты из этой категории включают фезолинетант, элинзанетант, MLE4901 и павинетант [174–177].

14. Резюме

Менопауза, или стойкое прекращение менструаций, – неизбежное следствие физиологического процесса старения яичников, которое обусловлено постепенным снижением количества овариальных фолликулов. Менопауза наступает в возрасте после 40 лет или около/чуть старше 50 лет. Сни-

жение концентрации эстрогенов сопровождается характерными симптомами: «приливы», ночная потливость, нарушение сна, перепады настроения, боли в мышцах и суставах, симптомы вульвовагинальной атрофии. Спонтанная или ятрогенная ПНЯ требует назначения МГТ, по крайней мере до среднего возраста наступления своевременной менопаузы. Заболевания, ассоциированные со старением и менопаузой (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и снижение когнитивной функции), влияют на состояние здоровья женщин в пострепродуктивном периоде жизни. Ведение женщин в пери- и постменопаузе должно быть персонализированным и должно учитывать профиль риска каждой пациентки, их желания и потребности.

Соавторы

Irene Lambrinouadaki, Eleni Armeni и Dimitrios Goulis подготовили первый вариант статьи, который был отправлен всем остальным поименованным авторам, членам правления EMAS и экспертам для замечаний и одобрения; координацией подготовки статьи занимались Irene Lambrinouadaki и Margaret Rees.

Финансирование

Для подготовки данного плана ведения пациенток не было запрошено или получено никакого финансирования.

Источник и экспертное рецензирование

Настоящая статья является планом медицинской помощи, разработанным EMAS, и не проходила стороннее рецензирование.

Заявление о конфликте интересов

1. Irene Lambrinouadaki: не заявлено.
2. Eleni Armeni: не заявлено.

3. Dimitrios G. Goulis: не заявлено.
4. Silvia Bretz: не заявлено.
5. Iuliana Ceausu: не заявлено.
6. Fatih Durmusoglu: не заявлено.
7. Risto Erkkola: не заявлено.
8. Ivan Fistonic: за последние 3 года получал гонорары за консультационные услуги от компании «Фотона Инк.» (Fotona Inc.)
9. Marco Gambacciani: за последние 3 года получал гонорары за доклады и консультационные услуги от компаний «МСД» (MSD), «Терамекс» (Theramex) и «Байер» (Bayer).
10. Marije Geukes: не заявлено.
11. Haitham Hamoda: не заявлено.
12. Caiomhe Hartley: не заявлено.
13. Angelica Linden Hirschberg в последние 3 года получила поддержку в виде грантов от компании «ИТФ Рисерч Фарма» (ITF Research Pharma) для исследования «Blissafe».
14. Blazej Meczekalski: не заявлено.
15. Nicolas Mendoza в последние 3 года получал поддержку в виде грантов от компании «Аstellас Фарма» (Astellas Pharma).
16. Alfred Mueck: не заявлено.
17. Antonina Smetnik: не заявлено.
18. Petra Stute за последние 3 года получала гонорары за доклады и консультационные услуги от компаний «Безинс Хелскеа» (Besins Healthcare), «Дженафарм ГмбХ и Ко. КГ» (Jenapharm GmbH & Co. KG), «Лабатек Фарма СА» (Labatec Pharma SA), «Эффик СА» (Effik SA), «Аstellас Фарма АГ» (Astellas Pharma AG) и «Виатрис» (Viatrix).
19. Mick van Trotsenburg: не заявлено.
20. Margaret Rees: не заявлено.

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ламбриноудакис И. (Irene Lambrinouadaki) – Вторая кафедра акушерства и гинекологии, Афинский национальный университет им. Каподистрии, Афины, Греция
E-mail: ilambrinouadaki@med.uoa.gr

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10 100): 1084–50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31833-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31833-0)
2. Kontis V., Bennett J.E., Mathers C.D., Li G., Foreman K., Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017; 389 (10 076): 1323–35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32381-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32381-9)
3. Rees M., Goulis D., Lopes P. EMAS Care Online: The Essential Guide to Women's Health in Midlife and Beyond. Geneva: European Menopause and Andropause Society, 2020.
4. Rees M., Angioli R., Coleman R.L., 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005>
5. Lambrinouadaki I., Paschou S.A., Lumsden M.A., Faubion S., Makrakis E., Kalantariidou S., et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021; 147: 53–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.11.004>
6. Coulam C.B., Adamson S.C., Annegers J.F. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1986; 67: 604–6.
7. Mishra G.D., Pandeya N., Dobson A.J., Chung H.-F., Anderson D., Kuh D., et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod*. 2017; 32: 679–86. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew350>
8. Schneider H.P.G., Birkhauser M. Quality of life in climacteric women. *Climacteric*. 2017; 20: 187–94. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1279599>
9. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394–424. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
10. Hirschberg A.L., Bitzer J., Cano A., Ceausu I., Chedraui P., Durmusoglu F., et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021; 148: 55–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>
11. Russo E., Caretto M., Giannini A., Bitzer J., Cano A., Ceausu I., et al. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021; 143: 223–30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.09.005>
12. Anagnostis P., Bitzer J., Cano A., Ceausu I., Chedraui P., Durmusoglu F., et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS

- clinical guide. *Maturitas*. 2020; 135: 82–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.007>
13. Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D., et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018; 117: 6–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009>
14. Tremollieres F.A., Ceausu I., Depypere H., Lambrinouidakis I., Mueck A., Perez-Lopez F.R., et al. Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas*. 2017; 95: 65–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.10.007>
15. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19: 109–50. DOI: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
16. Panay N., Anderson R.A., Nappi R.E., Vincent A.J., Vujovic S., Webber L., et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020; 23: 426–46. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547>
17. Hamoda H., Panay N., Pedder H., Arya R., Savvas M. Medical Advisory Council of the British Menopause Society, The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Health*. 2020; 26: 181–209. DOI: <https://doi.org/10.1177/2053369120957514>
18. NAMS. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020; 27: 976–92. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
19. NAMS. Management of osteoporosis in postmenopausal women: The 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2021; 28: 973–97. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001831>
20. NAMS. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24: 728–53. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>
21. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019; 30: 3–44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
22. Shoback D., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>
23. Rees M., Abernethy K., Bachmann G., Bretz S., Ceausu I., Durmusoglu F., et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2022; 158: 70–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.12.001>
24. InterLace. Variations in reproductive events across life: A pooled analysis of data from 505 147 women across 10 countries. *Hum Reprod*. 2019; 34: 881–93. DOI: <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEZ015>
25. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*. 2021; 97: 843–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.128>
26. NICE. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) menopause: diagnosis and management. 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
27. Krassas G.E., Poppe K., Glinooer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010; 31: 702–55. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>
28. Webber L., Davies M., Anderson R., Bartlett J., Braat D., Cartwright B., et al. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016; 31: 926–37. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
29. Vujovic S., Brincat M., Erel T., Gambacciani M., Lambrinouidakis I., Moen M.H., et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010; 67: 91–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.011>
30. NICE. Premature Menopause (Premature Ovarian Insufficiency). Information for the Public. Menopause: Diagnosis and Management. Guidance. NICE, 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/ifp/chapter/premature-menopause-premature-ovarian-insufficiency#diagnosis> (date of access March 20, 2022)
31. Moolhuijsen L.M.E., Visser J.A. Anti-Mullerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105: 3361–73. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa513>
32. Punchoo R., Bhoora S. Variation in the measurement of anti-Mullerian hormone – what are the laboratory issues? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 719029. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.719029>
33. Kim C., Slaughter J.C., Wang E.T., Appiah D., Schreiner P., Leader B., et al. Anti-Mullerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and risk of menopause within 5 years. *Maturitas*. 2017; 102: 18–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.018>
34. Iliodromiti S., Anderson R.A., Nelson S.M. Technical and performance characteristics of anti-Mullerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update*. 2015; 21: 698–710. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu062>
35. Santoro N., Roeca C., Peters B.A., Neal-Perry G. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106: 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>
36. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B., et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 531–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>
37. Gray K.E., Katon J.G., LeBlanc E.S., Woods N.F., Bastian L.A., Reiber G.E., et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? In: *Menopause*. Lippincott Williams and Wilkins, 2018: 520–30. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001033>
38. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R., et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11: e0157417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>
39. Zhu D., Chung H.-F., Dobson A.J., Pandeya N., Anderson D.J., Kuh D., et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: A pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223: 898.e1–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.039>
40. Vahratian A. Sleep duration and quality among women aged 40–59, by menopausal status. *NCHS Data Brief*. 2017; 286: 1–8.
41. Kravitz H.M., Janssen I., Bromberger J.T., Matthews K.A., Hall M.H., Ruppert K., et al. Sleep trajectories before and after the final menstrual period in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Curr Sleep Med Rep*. 2017; 3: 235–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0084-1>
42. Matthews K.A., Chang Y., Brooks M.M., Crawford S.L., Janssen I., Joffe H., et al. Identifying women who share patterns of reproductive hormones, vasomotor symptoms, and sleep maintenance problems across the menopause transition: Group-based multi-trajectory modeling in the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2020; 28: 126–34. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001663>
43. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R., Simoncini T. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 199–215. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>
44. Cagnacci A., Xholli A., Schlauzero M., Venier M., Palma F., Gambacciani M. Vaginal atrophy across the menopausal age: Results from the ANGEL study. *Climacteric*. 2019; 22: 85–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1529748>
45. Faubion S.S., Larkin L.C., Stuenkel C.A., Bachmann G.A., Chism L.A., Kagan R., et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: Consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018; 25: 596–608. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001121>
46. NICE. Overview. Menopause: Diagnosis and Management. Guidance. NICE, 2019. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG23> (date of access March 23, 2022)
47. Zangger M., Weber C., Stute P. Developing an ICF core set for climacteric syndrome based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *Maturitas*. 2021; 143: 197–202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.014>
48. ESC. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021; 42: 2439–54. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
49. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 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). *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021–104. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
50. Jahangiry L., Farhangi M.A., Rezaei F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome. *J Health Popul Nutr*. 2017; 36: 36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41043-017-0114-0>
51. Andersson C., Naylor M., Tsao C.W., Levy D., Vasan R.S. Framingham Heart Study: JACC Focus Seminar, 1/8. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77: 2680–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.059>
52. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G., et al. The S. Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987–1003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
53. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021; 42: 2455–67. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
54. Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R., Chieffo A., van Dijken D., Hamoda H., et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: A consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021; 42: 967–84. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>
55. Maas A.H.E.M. Hormone therapy and cardiovascular disease: Benefits and harms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021; 35: 101576. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101576>
56. Fontham E.T.H., Wolf A.M.D., Church T.R., Etzioni R., Flowers C.R., Herzog A., et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70: 321–46. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21628>
57. Evans D., Goldstein S., Loewy A., Altman A.D. No. 385-indications for pelvic examination. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019; 41: 1221–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.12.007>
58. ACOG. ACOG Committee opinion No. 754: the utility of and indications for routine pelvic examination. *Obstet Gynecol*. 2018; 132: e174–80. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002895>
59. Dreisler E., Poulsen L.G., Antonsen S.L., Ceausu I., Depypere H., Erel C.T., et al. EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri- and postmeno-

- pausal women. *Maturitas*. 2013; 75: 181–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.03.011>
60. Morrison J., Balega J., Buckley L., Clamp A., Crosbie E., Drew Y., et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022; 270: 50–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.11.423>
61. NICE. Heavy Menstrual Bleeding: Assessment and Management NICE Guideline. 2018 URL: www.nice.org.uk/guidance/ng88 (date of access March 20, 2022)
62. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-Top Guideline No. 67. RCOG/BSGE Joint Guideline. February 2016. URL: https://www.rcog.org.uk/media/knmjbj5c/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf
63. Monticciolo D.L., Newell M.S., Moy L., Niell B., Monsees B., Sickles E.A. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: Recommendations from the ACR. *J Am Coll Radiol*. 2018; 15: 408–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.11.034>
64. Helvie M.A., Bevers T.B. Screening mammography for average-risk women: The controversy and NCCN's position. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018; 16: 1398–404. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7081>
65. Schunemann H.J., Lerda D., Quinn C., Follmann M., Alonso-Coello P., Rossi P.G., et al. Breast cancer screening and diagnosis: A synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020; 172: 46–56. DOI: <https://doi.org/10.7326/M19-2125>
66. European Commission. European Guidelines on Breast Cancer Screening and Diagnosis. 2021. URL: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-ages-and-frequencies>
67. National Institute for Health and Care Excellence. Familial Breast Cancer: Classification and Care of People at Risk of Familial Breast Cancer and Management of Breast Cancer and Related Risks in People with a Family History of Breast Cancer. Clinical Guidance. Cardiff, UK: National Collaborating Centre for Cancer, 2013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25340237/> (date of access March 23, 2022)
68. NHS. Breast Screening (Mammogram). NHS. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/breast-screening-mammogram/> (date of access March 23, 2022)
69. CDC. What is Breast Cancer Screening? 2021. URL: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/screening.htm (date of access March 23, 2022)
70. NHS. Cervical Screening. 2020. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/cervical-screening/> (date of access March 23, 2022)
71. ABS. Breast Cancer Screening Guidelines. 2022. URL: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html> (date of access March 23, 2022)
72. Depypere H., Desreux J., Perez-Lopez F.R., Ceausu I., Erel C.T., Lambrinoukaki I., et al. EMAS position statement: individualized breast cancer screening versus population-based mammography screening programmes. *Maturitas*. 2014; 79: 481–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.09.002>
73. Chlebowski R.T., Anderson G., Pettinger M., Lane D., Langer R.D., Gilligan M.A., et al. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 370–7. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.123>
74. Compston J., Cooper A., Cooper C., Gittoes N., Gregson C., Harvey N., et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017; 12: 43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0324-5>
75. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int*. 2019; 104: 235–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-018-00512-x>
76. Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104: 1595–622. DOI: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00221>
77. Cooper C., Javaid K., Elliott M., Stephens D., Tanna N. UK Consensus Guideline on the Management of Patients at Low, High, and Very High Risk of Osteoporotic Fracture. 2020. URL: <https://www.guidelines.co.uk/download?ac=8295>
78. Agarwal A., Leslie W.D., Nguyen T.V., Morin S.N., Lix L.M., Eisman J.A. Predictive performance of the Garvan Fracture Risk Calculator: A registry-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2022; 33: 541–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06252-3>
79. Hippisley-Cox J., Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: Prospective open cohort study. *BMJ*. 2012; 344: e3427. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.e3427>
80. Kanis J.A., Harvey N.C., Cooper C., Johansson H., Odean A., McCloskey E.V.; Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*. 2016; 11: 25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0278-z>
81. van den Bergh J.P.W., van Geel T.A.C.M., Lems W.F., Geusens P.P. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep*. 2010; 8: 131–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-010-0022-3>
82. Dorfman J.D., Wyman A., FitzGerald G., Emhoff T.A., Anderson F.A., Santry H.P. Risks factors for significant injury after geriatric falls. *Int J Aging Res*. 2019; 2: 30. DOI: <https://doi.org/10.28933/ijoar-2018-12-2305>
83. Siris E.S., Baim S., Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med*. 2010; 122: 82–90. DOI: <https://doi.org/10.3810/PGM.2010.01.2102>
84. Wong C.P., Gani L.U., Chong L.R. Dual-energy X-ray absorptiometry bone densitometry and pitfalls in the assessment of osteoporosis: A primer for the practicing clinician. *Arch Osteoporos*. 2020; 15: 135. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00808-2>
85. Paper P., Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int*. 2013; 24: 23–57. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y>
86. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., et al.; National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 2359–81. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
87. Marshall D., Johnell O., Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996; 312: 1254–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1254>
88. NICE. Guidance. Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. NICE, 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146/chapter/1-guidance> (date of access March 22, 2022)
89. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyere O., Cederholm T., et al. Sarcopenia: Evised European consensus on definition and diagnosis European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. *Age Ageing*. 2019; 48: 16–31. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
90. Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J., Arai H., Kritchevsky S.B., Guralnik J., et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22: 1148–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>
91. Malmstrom T.K., Miller D.K., Simonsick E.M., Ferrucci L., Morley J.E. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7: 28–36. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12048>
92. Lambrinoukaki I., Ceausu I., Depypere H., Erel T., Rees M., Schenck-Gustafsson K., et al. EMAS position statement: diet and health in midlife and beyond. *Maturitas*. 2013; 74: 99–104. URL: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.10.019>
93. Cano A., Marshall S., Zolfaroli I., Bitzer J., Ceausu I., Chedraui P., et al. The Mediterranean diet and menopausal health: An EMAS position statement. *Maturitas*. 2020; 139: 90–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.07.001>
94. NICE. Scenario: Management of Menopause, Perimenopause, or Premature Ovarian Insufficiency. Management. Menopause. CKS. NICE, 2020. URL: <https://cks.nice.org.uk/topics/menopause/management/management-of-menopause-perimenopause-or-premature-ovarian-insufficiency/#information-lifestyle-advice> (date of access October 9, 2021)
95. Cano A., Chedraui P., Goulis D.G., Lopes P., Mishra G., Mueck A., et al. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018; 107: 7–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.004>
96. Erkkola R.U., Vasankari T., Erkkola R.A. Opinion paper: exercise for healthy aging. *Maturitas*. 2021; 144: 45–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.012>
97. NAMS. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2018; 25: P. 1362–87. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001241>
98. Armeni E., Lambrinoukaki I., Ceausu I., Depypere H., Mueck A., Peerez-Lopez F.R., et al. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas*. 2016; 89: 63–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.013>
99. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Diab D.L., Eldeiry L.S., Farooki A., et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. *Endocr Pract*. 2020; 26: 1–46. DOI: <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
100. Rozenberg S., Al-Daghri N., Aubertin-Leheudre M., Brandi M.-L., Cano A., Collins P., et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2020; 31: 2271–86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05497-8>
101. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Back M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29: 5–115. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154>
102. England P.H. Health Matters: Preventing Cardiovascular Disease. 2019. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/health-matters-preventing-cardiovascular-disease/health-matters-preventing-cardiovascular-disease>
103. Centers for Disease Control and Prevention. Best Practices for Cardiovascular Disease Prevention Programs: A Guide to Effective Health Care System Interventions and Community Programs Linked to Clinical Services. Atlanta, GA, 2017. URL: <https://www.cdc.gov/dhds/pubs/docs/Best-Practices-Guide-508.pdf>
104. Gleason C.E., Dowling N.M., Wharton W., Manson J.E., Miller V.M., Atwood C.S., 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. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001833>
105. Stute P., Wienges J., Koller A.-S., Giese C., Wesemuller W., Janka H., et al. Cognitive health after menopause: does menopausal hormone therapy affect it? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 201; 35: 101565. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101565>

106. Vinogradova Y., Denning T., Hippisley-Cox J., Taylor L., Moore M., Coupland C. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2021; 374: n2182. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2182>
107. Pinkerton J.V., Harvey J.A., Lindsay R., Pan K., Chines A.A., Mirkin S., et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: A randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: E189–98. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1707>
108. Pinkerton J.V., Utian W.H., Constantine G.D., Olivier S., Pickar J.H. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: A randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009; 16: 1116–24. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181a7df0d>
109. Kloosterboer H.J. Historical milestones in the development of tibolone (Livial®). *Climacteric*. 2011; 14: 609–21. DOI: <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.580639>
110. Kloosterboer H.J. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas*. 2004; 48 (suppl 1): S30–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.02.012>
111. Formoso G., Perrone E., Maltoni S., Balduzzi S., Wilkinson J., Basevi V., et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10: CD008536. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub3>
112. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D., Kenemans P., Stathopoulos V., Verweij P., et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; 359: 697–708. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800743>
113. Sismondi P., Kimmig R., Kubista E., Biglia N., Egberts J., Mulder R., et al. Effects of tibolone on climacteric symptoms and quality of life in breast cancer patients – data from LIBERATE trial. *Maturitas*. 2011; 70: 365–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.09.003>
114. Stanczyk F.Z., Matharu H., Winer S.A. Bioidentical hormones. *Climacteric*. 2021; 24: 38–45. URL: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1862079>
115. Liu Y., Yuan Y., Day A.J., Zhang W., John P., Ng D.J., et al. Safety and efficacy of compounded bioidentical hormone therapy (cBHT) in perimenopausal and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2022; 29: 465–82. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001937>
116. Pagana K., Pagana T., Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference. 14th ed. Elsevier, 2019.
117. Fruzzetti F., Palla G., Gambacciani M., Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2020; 23: 3–8. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1632284>
118. Cartwright B., Robinson J., Seed P.T., Fogelman I., Rymer J. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: A randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 3497–505. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4063>
119. Cintron D., Rodriguez-Gutierrez R., Serrano V., Latortue-Albino P., Erwin P.J., Murad M.H. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Endocrine*. 2017; 55: 366–75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1046-y>
120. de Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V., Peerez S.C., Rees M., Yang C., et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016; 91: 153–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.001>
121. NAMS. The North American Menopause Society statement on continuing use of systemic hormone therapy after age 65. *Menopause*. 2015; 22: 693. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000492>
122. Davis S.R., Baber R., Panay N., Bitzer J., Perez S.C., Islam R.M., et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Maturitas*. 2019; 128: 89–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.07.001>
123. Flores V.A., Pal L., Manson J.E. Recommended hormone therapy in menopause: concepts, controversies and approach to treatment. *Endocr Rev*. 2021; 42: 720–52. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab011>
124. Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D., et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018; 117: 6–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009>
125. Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R., Chieffo A., Van Dijken D., Hamoda H., et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: A consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021. 42: 967–84. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>
126. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009; 113: 65–73. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6>
127. NIHR. NIHR Evidence – Risk of Breast Cancer with HRT Depends on Therapy Type and Duration – Informative and Accessible Health and Care Research. 2021. URL: <https://evidence.nihr.ac.uk/alert/risk-of-breast-cancer-with-hrt-depends-therapy-type-and-duration/> (date of access March 20, 2022)
128. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: Results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 107: 103–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x>
129. Fournier A., Fabre A., Mesrine S., Boutron-Ruault M.-C., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26L: 1260–8. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4338>
130. Islam R.M., Bell R.J., Green S., Page M.J., Davis S.R. Safety and efficacy of testosterone for women: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 754–66. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30189-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30189-5)
131. Jewson M., Purohit P., Lumsden M.A. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 69: 62–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004>
132. de Villiers T.J., Chines A.A., Palacios S., Lips P., Sawicki A.Z., Levine A.B., et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: Results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 567–76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1302-6>
133. Hardman S.M.R., Gebbie A.E. The contraception needs of the perimenopausal woman. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28: 903–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.05.006>
134. Pinkerton J.V., Conner E.A. Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators. *Climacteric*. 2019; 22: 140–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1568403>
135. Mishra G., Hardy R., Kuh D. Are the effects of risk factors for timing of menopause modified by age? Results from a British birth cohort study. *Menopause*. 2007; 14: 717–24. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802f3156>
136. Mintziori G., Lambrinoukaki I., Goulis D.G., Ceausu I., Depypere H., Erel C.T., et al. EMAS position statement: non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas*. 2015; 81: 410–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.009>
137. Riemma G., Schiattarella A., La Verde M., Zarobbi G., Garzon S., Cucinella G., et al. Efficacy of low-dose paroxetine for the treatment of hot flushes in surgical and physiological postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 5. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55090554>
138. Orleans R.J., Li L., Kim M.-J., Guo J., Sobhan M., Soule L., et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flushes. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1777–9. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1402080>
139. Woyka J. Consensus statement for non-hormonal based treatments for menopausal symptoms. *Post Reprod Health*. 2020; 26: 137–41. DOI: <https://doi.org/10.1177/2053369120930508>
140. Stuenkel C.A. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas*. 2021; 143: 36–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.005>
141. Hirsch H., Manson J.E. Menopausal symptom management in women with cardiovascular disease or vascular risk factors. *Maturitas*. 2022; 161: 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.01.016>
142. Leon-Ferre R.A., Novotny P.J., Wolfe E.G., Faubion S.S., Ruddy K.J., Flora D., et al. Oxybutynin vs placebo for hot flashes in women with or without breast cancer: A randomized, double-blind clinical trial (ACCRU SC-1603). *JNCI Cancer Spectr*. 2020; 4: pkz088. DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz088>
143. Simon J.A., Clayton A.H., Kim N.N., Patel S. Clinically meaningful benefit in women with hypoactive sexual desire disorder treated with flibanserin. *Sex Med*. 2022; 10: 100476. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100476>
144. Archer D.F., Simon J.A., Portman D.J., Goldstein S.R., Goldstein I. Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 14: 301–14. DOI: <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1657008>
145. Di Donato V., Schiavi M.C., Iacobelli V., D'oria O., Kontopantelis E., Simoncini T., et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part I: evaluation of efficacy. *Maturitas*. 2019; 121: 86–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.016>
146. Di Donato V., Schiavi M.C., Iacobelli V., D'oria O., Kontopantelis E., Simoncini T., et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: evaluation of tolerability and safety. *Maturitas*. 2019; 121: 93–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.017>
147. Potter N., Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: A review into use, efficacy, and safety. *Climacteric*. 2021; 24: 19–24. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1820478>
148. Khamis Y., Abdelhakim A.M., Labib K., Islam B.A., Nassar S.A., Mottaal A.O.A., et al. Vaginal CO2 laser therapy versus sham for genitourinary syndrome of menopause management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2021; 28: 1316–22. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001845>
149. Mension E., Alonso I., Tortajada M., Matas I., Gomez S., Ribera L., et al. Vaginal laser therapy for genitourinary syndrome of menopause – systematic review. *Maturitas*. 2022; 156: 37–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.005>
150. Gambacciani M., Cervigni M., Gaspar A., Novakov Mikic A., Gaviria J., Koron N., et al. Safety of vaginal erbium laser: A review of 113,000 patients treated in the past 8 years. *Climacteric*. 2020; 23: S28–32. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1813098>
151. Mackova K., Mazzer A.M., Mori Da Cunha M., Hajkova Hympanova L., Urbankova I., Kastelein A.W., et al. Vaginal Er:YAG laser application in the menopausal ewe model: A randomised estrogen and sham-controlled trial. *BJOG*. 2021; 128: 1087–1096. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16558>
152. Li F.G., Maheux-Lacroix S., Deans R., Nesbitt-Hawes E., Budden A., Nguyen K., et al. Effect of fractional carbon dioxide laser vs sham treatment on symptom severity in women with postmenopausal vaginal symptoms: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 326: 1381–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14892>

153. Djapardy V., Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022; 81: 45–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012>
154. Panay N., Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23: 129–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.10.008>
155. Hunter M.S. Cognitive behavioral therapy for menopausal symptoms. *Climacteric.* 2021; 24: 51–6. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1777965>
156. Ayers B., Smith M., Hellier J., Mann E., Hunter M.S. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): A randomized controlled trial. *Menopause.* 2021; 19: 749–59. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31823fe835>
157. Mann E., Smith M.J., Hellier J., Balabanovic J.A., Hamed H., Grunfeld E.A., et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 309–18. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70364-3)
158. Stefanopoulou E., Hunter M.S. Telephone-guided self-help cognitive behavioural therapy for menopausal symptoms. *Maturitas.* 2014; 77: 73–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.09.013>
159. Fenlon D., Maishman T., Day L., Nuttall J., May C., Ellis M., Raftery J., et al. Effectiveness of nurse-led group CBT for hot flushes and night sweats in women with breast cancer: Results of the MENOS4 randomised controlled trial. *Psychooncology.* 2020; 29: 1514–23. DOI: <https://doi.org/10.1002/pon.5432>
160. NICE. 2021 Exceptional Surveillance of Menopause: Diagnosis and Management (NICE Guideline NG23). 2021.
161. Perez-Lopez F.R., Brincat M., Erel C.T., Tremolieres F., Gambacciani M., Lambrinoudaki I., et al. EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas.* 2012; 71: 83–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.11.002>
162. Jin Y.-Z., Lee J.H., Xu B., Cho M. Effect of medications on prevention of secondary osteoporotic vertebral compression fracture, non-vertebral fracture, and discontinuation due to adverse events: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019; 20: 399. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2769-8>
163. Palacios S., Brincat M., Erel C.T., Gambacciani M., Lambrinoudaki I., Moen M.H., et al. EMAS clinical guide: Selective estrogen receptor modulators for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 2012; 71: 194–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.11.010>
164. Liu J.H. Selective estrogen receptor modulators (SERMS): keys to understanding their function. *Menopause.* 2020; 27: 1171–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001585>
165. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H., Knickerbocker R.K., Nickelsen N., Genant H.K., 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. Vol. 282: 637–45. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.282.7.637>
166. Barrionuevo P., Kapoor E., Asi N., Alahdab F., Mohammed K., Benkhadra K., et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104: 1623–30. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem.2019-00192>
167. Peng L., Luo Q., Lu H. Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e8659. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008659>
168. Pepe J., Body J.-J., Hadji P., McCloskey E., Meier C., Obermayer-Pietsch B., et al. Osteoporosis in premenopausal women: A clinical narrative review by the ECTS and the IOF. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa306>
169. Thomasius F., Palacios S., Alam A., Boolell M., Vekeman F., Gauthier G. Fracture rates and economic outcomes in patients with osteoporosis prescribed risendronate gastro-resistant versus other oral bisphosphonates: A claims data analysis. *Osteoporos Int.* 2022; 33: 217–28. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06108-w>
170. Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A., Felsenberg D., McCauley L.K., O’Ryan F., et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015; 30: 3–23. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
171. EMA. Calcitonin. 2012 URL: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/calcitonin#:~:text=Calcitonin-containing medicines have been available in the EU, most EU countries](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/calcitonin#:~:text=Calcitonin-containing%20medicines%20have%20been%20available%20in%20the%20EU%2C%20most%20EU%20countries)
172. EMA. Refusal of the Marketing Authorisation for Eladynos (Abaloparatide). 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-eladynos-abaloparatide_en.pdf
173. EMA. Approval of the Marketing Authorization for Evenity (Romosozumab). 2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-approval-marketing-authorisation-evenity-romosozumab_en.pdf#:~:text=EMA%20F565564%2019EMA%20FH%20FC%20F004465
174. Menown S.J., Tello J.A. Neurokinin 3 receptor antagonists compared with serotonin norepinephrine reuptake inhibitors for non-hormonal treatment of menopausal hot flushes: A systematic qualitative review. *Adv Ther.* 2021; 38: 5025–45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01900-w>
175. Modi M., Dhillon W.S. Neurokinin 3 receptor antagonism: A novel treatment for menopausal hot flushes. *Neuroendocrinology.* 2019; 109: 242–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000495889>
176. Santoro N., Waldbaum A., Lederman S., Kroll R., Fraser G.L., Lademacher C., et al. Effect of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant on patient-reported outcomes in postmenopausal women with vasomotor symptoms: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study (VESTA). *Menopause.* 2020; 27: 1350–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001621>
177. Prague J.K., Roberts R.E., Comninou A.N., Clarke S., Jayasena C.N., Mohideen P., et al. Neurokinin 3 receptor antagonist rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause.* 2018; 25: 862–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001090>