

УДК 618.173-085:615.256.5(048.8)

ДУБОССАРСЬКА З.М., ГРЕК.Л.П.

Державний заклад  
«Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м.Дніпро**КОНЦЕПЦІЯ ЛІКУВАННЯ КЛІМАКТЕРИЧНОГО ПЕРІОДУ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

*У статті проаналізовано дані зарубіжних наукових публікацій щодо сучасних аспектів проблем, пов'язаних зі старінням жіночого організму. Доведено, що процеси старіння та антистаріння дозволяють індивідуалізувати сучасні підходи до корекції клімактеричного синдрому. Загальна стратегія підтримки здоров'я жінок в пери-та постменопаузі, за даними Міжнародного товариства по менопаузі, включає менопаузальну гормональну терапію з урахуванням цілей терапії та розрахунку індивідуальних чинників ризику. У будь-якому випадку лікарю необхідно співвіднести переваги і ризики менопаузальної гормональної терапії з урахуванням індивідуальних факторів ризику і вибрати відповідні методи лікування, спрямовані на пригнічення конкретних симптомів менопаузи. Оскільки роль естрогенної недостатності у формуванні симптомів клімактеричного синдрому не піддається сумніву, застосування менопаузальної гормональної терапії слід вважати патогенетично обгрунтованим методом лікування вазомоторних, психосоматичних симптомів і розладів сну, а також методом профілактики порушень обміну речовин і їх віддалених наслідків, але менопаузальна гормональна терапія має ряд обмежень і протипоказань, що є стимулом для розвитку альтернативної терапії клімактеричних розладів. Таким чином сучасний лікар володіє досить широким спектром лікарських засобів для терапії клімактеричних розладів. Запорукою вдалого вибору методу лікування є персоналізований підхід корекції менопаузальних симптомів.*

**Ключові слова:** менопаузальна гормональна і альтернативна терапія, переваги, ризики.

Загальне збільшення тривалості життя, що відзначається за результатами аналізу світової статистики у всіх країнах, є величезним досягненням цивілізації, спільною заслугою результативної охорони здоров'я та грамотної соціальної політики. Число жінок старше 50 років прогресивно збільшується, а їх зростаюча соціальна активність обумовлює прагнення до активного та здорового довголіття. При веденні таких пацієнток важливими завданнями є підвищення якості життя за рахунок усунення неприємних симптомів, пов'язаних з неминуючим віковим дефіцитом естрогенів, і профілактика станів, що загрожують життю і довголіття [1, 2].

Менопаузальний перехід - це критичний період, і вкрай важливо дати пацієнткам повну інформацію про можливість сучасної менопаузальної терапії, яка дозволяє не тільки усунути неприємні менопаузальні симптоми і наслідки естрогенного дефіциту, а й зберегти соціальну активність жінки, поліпшити якість її життя. Вік природної менопаузи вважається маркером біологічного старіння і все частіше визнається в якості періоду підвищеного ризику виникнення хронічних захворювань,

клінічно проявляються в більш пізньому періоді життя [2].

У більшості жінок під час менопаузального переходу виникають вазомоторні симптоми, про які повідомляють до 85% жінок [3,4]. При цьому у 55% жінок вони починаються до початку порушення менструального циклу, яке визначає вступ в менопаузальний перехід. Метааналіз 10 досліджень з загальною кількістю жінок 35 445 підтвердив середню 4-5-річну тривалість припливів, при цьому вони починалися приблизно за рік до останньої менструації [5, 6]. Вазомоторні симптоми, припливи жару можуть тривати довше, ніж вважалося раніше – від 10 до 15 років і більше, іноді до кінця життя [7, 8].

Зниження якості життя далеко не єдиний негативний наслідок припливів. Сучасні методи нейровізуалізації дозволили встановити, що в момент припливу різко зменшується кровообіг в окремих областях головного мозку, в т. ч. що відповідає за механізми пам'яті у гіпокампі. Короточасні епізоди ішемії можуть стати основою розвитку дегенеративних процесів в головному мозку з результатом в судинну деменцію та хворобу Альцгеймера.

Припливи також вважаються індикатором серцево-судинних захворювань (ССЗ), що латентно протікають [9] і прямо корелюють з субклінічними їх ознаками – порушенням функції судинного ендотелію (потоко опосередковане розширення плечової артерії), кальцифікацією аорти, збільшенням товщини інтими медіа сонної артерії, підвищенням рівня прокоагулянтних факторів, розвитком діліпопротеїнемії [10, 11, 12]. Жінки з припливами мають більш високий рівень систолічного артеріального тиску, що є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ та їх ускладнень [13, 14].

Причина виникнення припливів до теперішнього часу точно не встановлена. Найбільш прийнятна теорія, що має на увазі перебудову і звуження судин кровоносної системи в зв'язку з коливаннями або втратою вироблення естрогену, які впливають на центр терморегуляції. Коли рівень естрогенів в плазмі крові знижується, концентрація серотоніну і ендорфінів також знижується і їх гальмівний вплив на секрецію норадреналіну зменшується [15]. Деякі автори пов'язують дію серотоніну з активацією рецептора 5-гідрокисеротоніну, в гіпоталамусі, в результаті чого змінюється регуляція температури тіла, що і викликає «гарячі спалахи» [14, 15]. Незалежно від причини, що викликає припливи, гормональні і негормональні схеми лікування полегшують вазомоторні симптоми.

Під час настання менопаузи більше 50% жінок повідомляють про порушення сну [16]. Об'єктивно підтверджена фрагментація сну (часті пробудження) корелюють з високою частотою помірних / важких припливів, що, в свою чергу, пов'язано з підвищенням рівня артеріального тиску (АТ). Відзначається значуща кореляція рівня нічного АТ з цереброваскулярними і кардіальними ускладненнями і підвищенням загальної смертності у жінок [15, 16]. Відзначається, що кореляція між рівнем нічного АТ і загальною смертністю від серцево-судинних подій для жінок достовірно вище, ніж для чоловіків ( $p = 0,023$ ) [16].

Кілька великих когортних досліджень показали підвищений ризик лабільності настрою і тривоги під час менопаузального переходу і приблизно трикратне підвищення ризику розвитку депресії під час постменопаузи, приблизно 20% жінок схильні до депресії [17]. Доведено, що депресія - це результат порушень регуляції моноамінергічних шляхів в центральній нервовій системі (в серотонінергічній і норадренергічній системах), що знаходяться

під впливом змін рівня естрогенів [18]. В огляді N. Santoro et al. відзначається, що низький рівень естрогену в перименопаузі є важливим фактором розвитку депресії у деяких жінок, але повністю не пояснює підвищений ризик депресії в цій популяції. Крім того, ці дані вказують на можливість анти-депресивної дії естрадіолу у жінок у перименопаузальний період, але постменопаузальна депресія не відповідає на терапію естрогенами [19]. У цій же роботі підкреслюється, що менопаузальну гормональну терапію (МГТ) слід використовувати з обережністю у жінок з депресією і супутніми вазомоторними симптомами, оскільки вони з меншою ймовірністю реагують на терапію естрогенами. Препаратів з естрогенами також слід уникати при лікуванні депресивних симптомів у жінок в постменопаузі з-за відсутності доведеної ефективності та підвищеного ризику побічних ефектів.

Багато жінок скаржаться на зміни когнітивних функцій під час перименопаузи, при цьому 62-82% з них повідомляють про погіршення пам'яті і концентрації уваги. В цілому когнітивні симптоми більш поширені в постменопаузі, ніж на ранніх стадіях переходу до менопаузи [20]. Це підтверджується обсерваційним дослідженням 2124 учасниць із середнім віком 54 роки і тривалістю спостереження 6,5 року. Показано, що когнітивні функції в середньому знизилися на 4,9% за 10 років, а середні показники вербальної епізодичної пам'яті - на 2% за той же період [21]. Труднощі з концентрацією уваги тісно корелюють з припливами, тривогою, депресивним настроєм, порушенням сну і негативним сприйняттям свого здоров'я [22], що було доведено у дослідженні L. Drogos et al., кореляцію об'єктивних / суб'єктивних змін пам'яті і вазомоторних проявів середнього та тяжкого ступеня ( $R^2 = 0,057$ ) [19]. У дослідженнях на людях неодноразово було показано, що пам'ять погіршується через виснаження триптофану і серотоніну в мозку, і в даний час є докази ефективності застосування естрогенів при даних процесах [22]. Взаємозв'язок між естрогенами і когнітивними функціями виявлявся досить складним, з проявом різних ефектів, обумовлених складом препаратів для МГТ і термінами початку терапії. На практиці це викликає певні труднощі у виборі препарату і отриманні бажаного ефекту від його застосування [23, 24].

Починаючи з шостого десятиліття у жінок відбуваються виникнення і маніфестація багатьох хронічних захворювань, які можуть впливати як на

якість, так і на тривалість життя жінки. Відповідно до критеріїв STRAW + 10, розроблених робочою групою з вивчення етапів старіння репродуктивної системи (Stages of Reproductive Aging Workshop - STRAW), у жінок розрізняють три основні періоди: репродуктивний, перехідний (менопаузальний перехід) і постменопаузу [1, 25]. Періоди менопаузального переходу і постменопаузи характеризуються цілим рядом інших особливостей: надлишкової маси тіла та ожиріння; нетримання сечі, урогенітальної атрофії; остеопорозу і підвищеного ризику розвитку переломів; ССЗ; венозних тромбоемболій і підвищеної коагуляції; порушень функціонування центральної нервової системи; раку молочної залози. Існують різні точки зору щодо зв'язку менопаузи і формування надлишкової маси тіла та ожиріння. Більш переконливі дані про те, що спосіб життя і інші зовнішні фактори є основною причиною формування надлишкової маси тіла та ожиріння у жінок зрілого віку, а дефіцит естрогенів сприяє збільшенню вісцеральної жирової тканини. За даними двоенергетичної рентгенівської абсорбциометрії, у жінок в процесі менопаузального переходу відбувається збільшення вісцеральної жирової тканини [26]. Аналіз дослідження 65381 жінок у віці від 50 до 75 років свідчив, що у хворих з депресією вище ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу і надлишкової маси тіла, з іншого боку, також відзначено, що у жінок з ЦД 2-го типу вище ризик розвитку депресії [27]. Концепція профілактики і лікування ожиріння в постменопаузі в теоретичному аспекті дуже проста і логічна - менше їсти і більше займатися фізичними вправами. На жаль, дана концепція неймовірно важко реалізується [28]. Разом з тим важливо відзначити, що ризик розвитку венозного тромбозу збільшується з віком, так і з наявністю ожиріння, особливо у категорії жінок, які приймають МГТ. Тромбоз і ожиріння (або надлишкова маса тіла) тісно взаємопов'язані між собою і частково мають загальну генетичну природу [28].

Дефіцит естрогенів після менопаузи, як відомо, призводить до атрофічних змін і може бути пов'язаний з такими проявами порушення функції нижніх сечових шляхів, як часте і ургентне сечовипускання, ніктурія, нетримання сечі і рецидивні інфекції. Зазначені симптоми можуть бути пов'язані з явищами диспареунії, свербіння, печіння і вагінальної сухості, урогенітальної атрофії [29]. Однак в даний час не зізнається роль системної терапії

естрогенами у жінок з частим стресовим нетриманням сечі [30]. Тренування м'язів тазового дна пропонується в якості першої лінії консервативної терапії жінкам зі стресовим, ургентними або змішаними варіантами нетримання сечі (ступінь рекомендації А). При стресовому нетриманні сечі розглядається також варіант приєднання дулоксетину (ступінь рекомендації С) [31].

Остеопороз визначається як системне скелетне захворювання, що характеризується зниженням міцності кісткової тканини, що приводить до підвищеного ризику переломів. Тріщини і переломи можуть виникати в результаті мінімальної травми, наприклад, падіння з висоти власного тіла. Найбільш поширені переломи, пов'язані з остеопорозом – переломи хребців. Серед інших переломів, асоційованих з остеопорозом, відзначаються переломи стегна, зап'ястя, таза, крижів, ребер, грудни, ключиці і плечової кістки. Всі зазначені види переломів супроводжуються больовим синдромом, можуть призводити до інвалідності, а також підвищують показники захворюваності і смертності [32]. Міцність кісткової тканини залежить від особливостей ремоделювання і взаємодії між остеокластами і остеобластами. Ремоделювання кісткової тканини в тому числі регулюється системними гормонами: естрогенами, андрогенами, паратиреоїдним гормоном, фоллікулстимулюючим гормоном, тиреотропним гормоном за участю цитокінів і факторів росту [32]. Застосування фармакологічних засобів для лікування та профілактики остеопорозу має ґрунтуватися на індивідуальній оцінці 10-річної ймовірності перелому, яка проводиться з використанням інтегрованої моделі чинників ризику ФРАКСІМ (FRAX®) [33,34]. Рекомендоване споживання з їжею кальцію у жінок постменопаузального віку становить 1000-1500 мг, а вітаміну D - 800-1000 МЕ. Слід зазначити, що рутинне застосування препаратів кальцію необхідно обмежити внаслідок того, що підвищене надходження кальцію може привести до виникнення ССЗ. Зокрема, згідно з даними метааналізу 11 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), до якого увійшли 12 000 жінок, підвищене надходження кальцію (без вітаміну D) підвищувало ризик розвитку інфаркту міокарда (на 30%), інсульту і / або раптової смерті, що мабуть може бути наслідком кальцинозу судин і призводить до розвитку або прогресування ССЗ [34].

Гостре порушення мозкового кровообігу зали-

шається головною причиною тривалої інвалідизації у дорослих і третьою провідною причиною смерті серед жінок [35]. Фактори ризику розвитку інсульту включають артеріальну гіпертензію, паління, підвищений індекс співвідношення талія - стегно, нездорове харчування, відсутність регулярної фізичної активності, ЦД, високий рівень споживання алкоголю, психосоціальний стрес або депресію, фібриляцію передсердь та інші хвороби серця, а також підвищений коефіцієнт співвідношення аполіпропротеїна В до аполіпропротеїна А-1 [35]. Цілком природний процес згасання функції яєчників і, як наслідок, віковий дефіцит естрогенів обертаються для кожної жінки величезними ризиками розвитку тих самих умовно запобіжних захворювань, від яких вона і вмирає. Індивідуалізація МГТ - це диференційований підбір терапії з урахуванням стану здоров'я жінки і супутніх захворювань, а також режиму МГТ [1, 2].

Так метою великомасштабного рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative - WHI), була надана оцінка довгострокових ризиків застосування і користі від комбінованої естроген-прогестагеної терапії або монотерапії естрогенами в світлі профілактики хронічних захворювань [36]. У дослідженні брали участь пацієнтки, що знаходилися у групі високого ступеню ризику по розвитку серцево-судинних катастроф (ще до початку терапії у частини пацієнток відзначали підвищений індекс маси тіла - ІМТ, артеріальну гіпертензію, вік старше 60 років, наявність шкідливих звичок - куріння). Інтерпретуючи отримані результати, дослідники прийшли до висновку, що МГТ призначена здоровим жінкам молодше 60 років приносить користь, в той час як пізніше призначення препаратів цієї групи зводить ефект нанівець.

Відомо, що ризик виникнення остеопорозу та переломів швидко підвищується після настання менопаузи. Результати PCI WHI (Women's Health Initiative), в частину якого увійшли 16 608 жінок в постменопаузі з інтактною маткою (вік 50-79 років), показали, що застосування МГТ (0,625 мг / сут кон'юговані еквін естрогени + медроксипрогестерону ацетат (МПА) 2,5 мг / сут або плацебо) асоційована з ризиком венозних тромбозів. Ризик венозних тромбозів на тлі МГТ зростає у жінок: 1) з надмірною масою тіла та ожирінням - ВР = 3,80 (95% довірчий інтервал (ДІ): 2,08-6,94) і 5,61 (95%

ДІ: 3,12-10,11); 2) у віці від 60 до 69 років - ДР = 4,28 (95% ДІ: 2,38-7,72) і від 70 до 79 років - ДР = 7,46 (95% ДІ: 4,32-14,38); 3) з мутацією чинника V (Лейдена) - 6,69-кратне збільшення (95% ДІ: 3,09-14,49) [36]. Також результати багатоцентрового дослідження дозволили виявити, що мутація фактора V (фактор Лейдена) була пов'язана з 3,4-кратним підвищенням ризику венозної тромбоемболії (95% ДІ: 2,0 до 5,8), а мутація протромбіну - з 4,8-кратним (95% ДІ: 2,5-9,4). Мутація фактора V або протромбіну G20210A на тлі прийому орального естрогену призводить до 25-кратного збільшення ризику розвитку венозної тромбоемболії в порівнянні з жінками без мутації, які отримують МГТ (95% ДІ: 6,9-95,0) [37].

Згідно з офіційною заявою фахівців з Північноамериканського співтовариства по менопаузі (North American Menopause Society - NAMS) 2017 р. у жінок з недавно насталою менопаузою, що супроводжується клінічними симптомами, МГТ є найбільш раціональною остеоактивною терапією [38].

Що стосується підвищення ризику розвитку раку молочної залози, то при прийомі МГТ показники дійсно мають тенденцію до підвищення, однак причинами цього можуть стати також ожиріння, низька фізична активність та інші не пов'язані з прийомом терапії чинники. Одним з результатів дослідження став той факт, що МПА, який входив до складу МГТ яку призначали учасницям дослідження, поступається іншим прогестагенам, ці ж дані підтвердило і велике французьке когортне дослідження. В дослідженні було показано, що комбінація естрадіолу і прогестинів, схожих з натуральним прогестероном (прогестерон, дидрогестерон), визначило значно менше ризиків розвитку раку молочної залози в порівнянні з іншими комбінованими препаратами МГТ [39, 40].

Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства по менопаузі, в період менопаузального переходу поряд з біоідентичним прогестероном перевагу варто віддавати дидрогестерону - при пероральному прийомі саме він має більшу доступність при високому профілі безпеки і переносимості, завдяки чому підходить для тривалого застосування. При появі клімактеричних симптомів до дидрогестерону може бути доданий трансдермальний або пероральний естроген, в тому числі в якості фіксованих пероральних комбінацій в складі препаратів для менопаузальних гормональної терапії.

Всі прогестагени надають протективну дію на

ендометрій. Однак препарати прогестагенів володіють різною активністю по відношенню до андрогенних, естрогенних, глюкокортикоїдних або мінералокортикоїдних рецепторів, що пов'язано з небажаними ефектами: глюкокортикоїдна активність (наприклад, у прогестерону, МПА) призводить до порушення вуглеводної активності, підвищення маси тіла, артеріальної гіпертензії; антиандрогенної активності (наприклад, у дроспіренону) посилює і без того наявний андрогенний дефіцит, що може призвести до втрати м'язової маси, зниження лібідо та ін.; естрогенна активність (норетистерона) може сприяти виникненню гіперпластичних естрогензалежних процесів (рак молочної залози, ендометрія) [40]. У цьому ключі варто розглянути дидрогестерон - стереоізомер прогестерону.

Крім того, слід пам'ятати, що при масталгії, нагубанні молочних залоз на тлі застосування естроген-гестагенної терапії, що не зникає через 3 місяці після початку лікування, а також при сексуальних порушеннях (в тому числі не проходять на тлі естроген-гестагенної терапії) альтернативним методом лікування може виступати тиболон 2,5 мг в безперервному режимі [41].

Отже безперечно МГТ сприяє поліпшенню якості життя жінок у менопаузальному переході і постменопаузі, має додаткові позитивні ефекти щодо збереження когнітивних функцій, кардіоваскулярного здоров'я і мінеральної щільності кісткової тканини, але має ряд обмежень і протипоказань, що є стимулом для розвитку альтернативної терапії клімактеричних розладів. Фітоестрогени мабуть, є безпечним методом терапії менопаузальних розладів і можуть призначатися жінкам, які мають протипоказання до МГТ. Але ефективність фітоестрогенів при важкому клімактеричному синдромі невисока, і залишається відкритим питання про можливість їх застосування у хворих на рак молочної залози (РМЗ) з огляду на вплив фітоестрогенів на чутливі до статевих гормонів пухлини. Фітотерапію можна запропонувати жінці зі скаргами на припливи жару в періоді менопаузального переходу і постменопаузі в якості другої лінії терапії, якщо пацієнтка категорично не хоче приймати МГТ, незважаючи на роз'яснення лікаря [42].

Для жінок з тяжким клімактеричним синдромом і наявністю протипоказань до МГТ засобом лікування можуть стати препарати психотропної і нейротропної дії, які реалізують свої лікувальні ефекти через нейромедіаторні системи, залучені

у формування вазомоторних і психосоматичних симптомів захворювання. Це селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІОЗСН), деякі препарати (габапентин) та інші препарати центральної дії. Ефективність СІЗЗС, СІОЗСН і габапентину була показана в рандомізованих клінічних дослідженнях і підтверджена в метааналізах [43, 44, 45]. Проте, обмеження, можуть торкнутися пацієнток, які приймають тамоксифен. СІЗЗС інгібують активність СYP2D6, ферменту, який забезпечує конверсію тамоксифена в його активний метаболіт ендоксифен [46, 47, 48].

Таким чином, сьогодні ми володіємо досить широким спектром лікарських засобів для терапії клімактеричних розладів. Запорукою вдалого вибору методу лікування, як завжди, залишається уважне ставлення до пацієнтки, що дозволяє знайти індивідуальний засіб корекції менопаузальних симптомів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ACOG practice bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 123. – P.202–216.
2. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії / Тобі де Вільєрс, Т.Ф. Татарчук, Н.В.Авраменко та ін. // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – Т.27. № 1 – С. 8 – 25.
3. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents / D. A. Schoenaker, C.A. Jackson, J.V. Rowlands, G.D. Mishra // *Int J Epidemiol.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1542–1562.
4. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population / S. D. Reed, J.W. Lampe, C. Qu et al. // *Menopause.* – 2014. – Vol. 21. – P. 153–158. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182952228>.
5. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study / N.F. Col, J.R. Guthrie, M. Politi et al. // *Menopause.* – 2009. – Vol. 16. – P. 453–457.
6. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population / S.D. Reed, J.W. Lampe, C. Qu et al. // *Menopause.* – 2014. – Vol. 21. – P. 153–158. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182952228>.
7. Santoro N. Menopausal symptoms and their management / N.Santoro, C.N.Epperson, S.B. Mathews // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2015. – Vol.44(3). – P. 497–515. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>.
8. Risk Factors for Extended Duration and Timing of Peak Severity of Hot Flashes / R.L. Smith, L. Gallicchio, S.R.Miller et al. // [Elektronik resours]. – Regim of access., *PLoS One.* 2016;. 11(5).doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155079>
9. Pines A. Postmenopausal hormone therapy and coronary artery atherosclerosis / A. Pines // *Climacteric.* – 2012. – Vol. 15(1). – P. 96–97.
10. Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation / R.C.Thurston, S.R. Khoudary, P.G. Tepper et al. // *Stroke.* – 2016. – Vol. 1(1) – P. 12 – 17.
11. Adipokines, adiposity, and vasomotor symptoms during the menopause transition: findings from the Study of Women's

- Health Across the Nation / R.C.Thurston, Y.Chang, P.Mancuso, K.A. Matthews // *Fertil Steril.* – 2013. – Vol. 100(3). – P. 793–800.
12. Thurston R.C. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives / R.C. Thurston, I.C.Christie, R.A. Matthews // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19(4). – P. 406–412.
  13. Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause / R.C.Thurston, S.R. Khoudary., K. Sutton-Tyrrell et al. // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 119(4). – P. 753–761.
  14. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women / J.Boggia, T. Thys, T.W.Hansen et al. // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57(3). – P. 397 – 405.
  15. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population / S.D. Reed, J.W. Lampe, C. Qu et al. // *Menopause* – 2014. – Vol. 21(3). – P. 153–158. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182952228>.
  16. Sliwinski J.R. Memory decline in peri- and post-menopausal women: the potential of mind-body medicine to improve cognitive performance / J.R. Sliwinski., A.K. Johnson., G.R. Elkins // *Integr Med Insights.* – 2014. – Vol. 9. – P. 17–23. DOI: <https://doi.org/10.4137/IMI.S15682>
  17. Karlamangla A.S. Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. / A.S. Karlamangla, M.E. Lachman, W. Han // [Elektronik resours]. – Regim of access., PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12(1).DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169008>.
  18. Mitchell E.S., Woods N.F. Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause. / E.S Mitchell., N.F. Woods // *Climacteric.* – 2011. – Vol. 14. – P. 252–261.
  19. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms / L.L Drogos., L.H. Rubin., S.E. Geller et al. // *Menopause.* – 2013. – Vol. 20. – P. 1236–1242. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e318291f5a6>
  20. Interactive effects of estrogen and serotonin on brain activation during working memory and affective processing in menopausal women / C.N. Epperson Z. Amin, K. Ruparel K. et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2011. – Vol. 37. – P. 372 – 382. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.007>
  21. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years / M.A. Espeland, S.A. Shumaker, I.Leng et al. // *JAMA Intern Med.* – 2013. – Vol. 173(15). – P.1429-1436.
  22. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis / V.W. Henderson, J.A. St John J, H.N. Hodis et al. // *Neurology.* – 2016. – Vol. 87. – P. 699-708.
  23. Gibbs R.B. Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis / R.B. Gibbs // *Endocr Rev.* – 2010. – Vol. 31. – P. 224 – 253. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0036>.
  24. Prevention of diseases after menopause / R.A. Lobo, S.R. Davis, T.J.Villiers et al. // *Climacteric.* – 2014. – Vol. 17. – P. 540–556. DOI: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.93341>
  25. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D. Harlow, M.Gass, J.E. Hall et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97(4) – P. 1159–1168. DOI:<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
  26. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study / J.Abdulnour, E.Doucet, M.Brochu et al. // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19. N7. – P. 760–767. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318240f6f3>.
  27. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women / A.Pan, M. Lucas, Q. Sun et al. // *Arch Intern Med.* – 2010. – Vol. 170. – P. 1884–1891. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.356>
  28. A genomewide study of body mass index and its genetic correlation with thromboembolic risk / J.C.Souto, G. Pena, A.Ziyatdinov et al. // Results from the GAIT project. *Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 112(5). P. 1036–1043.
  29. Robinson D. The effect of hormones on the lower urinary tract / D. Robinson, P. Toozs-Hobson, L.Cardozo L. // *Menopause Int.* – 2013. – Vol. 19(4). – P. 155–162.
  30. Baber J. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / J.Baber, N.Panay, A.Fenton // *Climacteric.* – 2016. – Vol. 19(2). – P. 109–150.
  31. Adult conservative management / K.Moore, C.Dumoulin, C.Bradley et al. // [Elektronik resours]. – Regim of access. DOI: <https://doi.org/10.1002/nau.22677>
  32. De Villiers T.J. Bone health and osteoporosis in postmenopausal women / T.J. De Villiers // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*–2009. – Vol. 23. – P. 73-85 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.10.009>.
  33. Elektronik resours.–Regim ofaccess <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>.
  34. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis / M.J. Bolland, A. Avenell, J.A. Baron et al. // [Elektronik resours]. – Regim of access. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.c3691>.
  35. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M.J. O'Donnell , D. Xavier, L. Liu et al. // *Lancet.*–2010. – Vol. 376. – P. 112-123.
  36. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis / M.Cushman, L.H. Kuller, R. Prentice R. et al. // *JAMA.* –2004. – Vol. 292. – P. 1573–1580.
  37. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration / C.Straczek, E. Oger, M.B. Yon de Jonage-Canonico et al. // *Circulation.* –2005. – Vol. 112. – P. 3495–3500.
  38. NAMS Position Statement. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society / *Menopause.* –2017. – Vol. 24(7). P. 728–753.
  39. Eriksen E.F. Hormone replacement therapy or SERMS in the long-term treatment of osteoporosis / E.F. Eriksen // *Minerva Ginecologica.* –2012. – Vol. 64. – P. 207–221.
  40. Indications and contraindications of hormone replacement therapy in menopause / M.Fichera, N. Rinaldi, M.Tarascio et al. // *Minerva Ginecologica.* –2013. – Vol. 65. – P. 331–344.
  41. Huang K.E. Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women / K.E.Huang, R.Baber // *Climacteric* – 2010. – Vol. 13(4). – P. 317–327.
  42. Hill D.A. Counseling patients about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms / D.A. Hill, S.R.Hill // *Am Fam Physician.* –2010. – Vol. 82. – P. 801–807.
  43. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1 / C.L. Loprinzi, R. Qin, E.P. Balcueva et al. // *J Clin Oncol.* –2010. – Vol. 28. P. 641–647.
  44. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study / M.Evans, J.G. Elliott, P.Sharma P.et al. // *Maturitas.* –2011. – Vol. 68. – P.189–196.
  45. Chen T.T., Maevsky E.I., Uchitel M.L. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate / T.T.Chen, E.I. Maevsky, M.L. Uchitel // *Front Endocrinol Lausanne* [Elektronik resours]. – Regim of access. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00007>.
  46. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer / G.Rada, D. Capurro, T. Pantoja et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* –2010. – Vol. 8(9). [Elektronik resours]. – Regim of access., CD004923.
  47. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake

inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial / H. Joffe, K.A. Guthrie, A.Z. La Croix et al. // *JAMA Intern Med.* –2014. – Vol. 174(7). – P. 1058–1066. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.1891>.

48. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study / C.M.Kelly, D.N. Juurlink, T. Gomes et al. // *BMJ.* –2010. – Vol. 340. – P. 693. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.c693>.

## REFERENCES

1. ACOG practice bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123:202–216.
2. National consensus on the management of patients in the climacteric. *Reproductive Endocrinology.* 2016; 1(27) :8-25.
3. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analysis of studies across six continents. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 1542–62.
4. Reed SD., Lampe JW., Qu C. et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause.* 2014;21:153–158. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182952228>.
5. Col NF., Guthrie JR., Politi M. et al. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause.* 2009;16:453–457.
6. Reed SD., Lampe JW., Qu C. et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause.* 2014;21:153–158 doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182952228>.
7. Santoro N., Epperson CN., Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497–515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>.
8. Smith RL., Gallicchio L., Miller SR. et al. Risk Factors for Extended Duration and Timing of Peak Severity of Hot Flashes // *PLoS One.* 2016; 11(5). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155079>
9. Pines A. Postmenopausal hormone therapy and coronary artery atherosclerosis / *Climacteric.* 2012; 15(1): 96–97.
10. Thurston RC., El Khoudary SR., Tepper PG. et al. Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation // *Stroke.* 2016; 47(1): 12–17.
11. Thurston RC., Chang Y., Mancuso P., Matthews KA. Adipokines, adiposity, and vasomotor symptoms during the menopause transition: findings from the Study of Women's Health Across the Nation / *Fertil Steril.* 2013; 100(3): 793–800.
12. Thurston RC., Christie IC., Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives / *Menopause.* 2012; 19(4): 406–412.
13. Thurston RC., El Khoudary SR., Sutton-Tyrrell K. et al. Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause / *Obstet Gynecol.* 2012; 119(4): 753–761. doi:<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824a09ec>
14. Boggia J., Thys T., Hansen TW. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women / *Hypertension.* 2011; 57(3): 397–405. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156828>
15. Reed SD., Lampe JW., Qu C. et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause.* 2014; 21:153–158. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182952228>.
16. Sliwinski JR., Johnson AK., Elkins GR. Memory decline in peri- and post-menopausal women: the potential of mind-body medicine to improve cognitive performance. *Integr Med Insights.* 2014;9:17–23. doi: <https://doi.org/10.4137/IMI.S15682>
17. Karlamangla AS., Lachman ME., Han W. et al. Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS ONE.* 2017;12(1). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169008>.
18. Mitchell ES., Woods NF. Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause. *Climacteric.* 2011;14:252–261.
19. Drogos LL., Rubin LH., Geller SE. et al. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause.* 2013;20:1236–1242. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e318291f5a6>
20. Epperson CN., Amin Z., Ruparel K. et al. Interactive effects of estrogen and serotonin on brain activation during working memory and affective processing in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 2011; 37(3): 372–382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psycheneu.2011.07.007>
21. Espeland MA., Shumaker SA., Leng I. et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1429. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7727>
22. Henderson VW., St John JA., Hodis HN. et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology.*2016;87:699–708. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002980>.
23. Gibbs RB. Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis. *Endocr Rev.* 2010;31:224. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0036>.
24. Lobo RA., Davis SR., de Villiers TJ. et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric.* 2014. Vol. 17. P. 540–556. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.93341>
25. Harlow SD., Gass M., Hall JE. et al., STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4): 1159–1168 doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
26. Abdunour J., Doucet E., Brochu M. et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause.* 2012; 19(7): 760–767. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318240f6f3>.
27. Pan A., Lucas M., Sun Q. et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med.* 2010;170: 1884–1891. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.356>
28. Souto JC., Pena G., Ziyatdinov A. et al. A genomewide study of body mass index and its genetic correlation with thromboembolic risk. Results from the GAIT project. *Thromb. Haemost.* 2014;112(5): 1036–1043.
29. Robinson D., Toozs-Hobson P., Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int.* 2013; 19(4): 155–162.
30. Baber J., Panay N., Fenton A. the IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19(2): 109–150.
31. Moore K., Dumoulin C., Bradley C. et al. Adult conservative management. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence / Paris: Health Publications Ltd.* 2013:1101–1228. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.22677>
32. De Villiers TJ. Bone health and osteoporosis in postmenopausal women / *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23: 73–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.10.009>.
33. Elektronik resours.–Regim ofaccess <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>.
34. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010; 341: 3691. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c3691>.
35. O'Donnell MJ., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22

- countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376: 112–123.
36. Cushman M., Kuller LH., Prentice R. et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004; 292:1573–1580.
  37. Straczek C., Oger E., Yon de Jonage-Canonico MB. et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005; 112: 3495–3500.
  38. NAMS Position Statement. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7): 728–753.
  39. Eriksen EF. Hormone replacement therapy or SERMS in the long-term treatment of osteoporosis. *Minerva Ginecologica*. 2012; 64: 207–221.
  40. Fichera M., Rinaldi N., Tarascio M. et al. Indications and contraindications of hormone replacement therapy in menopause. *Minerva Ginecologica*. 2013; 65: 331–344.
  41. Huang KE., Baber R. Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women. *Climacteric*. 2010; 13(4): 317–327.
  42. Hill DA., Hill SR. Counseling patients about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms. *Am Fam Physician*. 2010; 82: 801–807.
  43. Loprinzi CL., Qin R., Balcueva EP. et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 641–647.
  44. Evans M., Elliott J.G., Sharma P. et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2011; 68: 189–196.
  45. Chen TT., Maevsky EI., Uchitel ML. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 7. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00007>.
  46. Rada G., Capurro D., Pantoja T. et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. CD004923.
  47. Joffe H., Guthrie KA., LaCroix AZ. et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 1058–1066. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.1891>.
  48. Kelly CM., Juurlink DN., Gomes T. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. 2010; 340: 693. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.c693>.

## РЕЗЮМЕ

### КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА (обзор литературы)

ДУБОССАРСКАЯ З.М., ГРЕК.Л.П.

В статье проанализированы данные зарубежных научных публикаций о современных аспектах проблем, связанных со старением женского организма. Доказано, что процессы старения и антистарения позволяют индивидуализировать современные подходы к коррекции климактерического синдрома. Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе,

по данным Международного общества по менопаузе, включает менопаузальную гормональную терапию с учетом целей терапии и расчета индивидуальных факторов риска. В любом случае врачу необходимо соотнести преимущества и риски приема менопаузальной гормональной терапии и выбрать соответствующие методы лечения, направленные на подавление конкретных симптомов менопаузы. Поскольку роль эстрогенной недостаточности в формировании симптомов климактерического синдрома не подвергается сомнению, применение менопаузальной гормональной терапии следует считать патогенетически обоснованным методом лечения вазомоторных и психосоматических симптомов и расстройств сна, а также методом профилактики нарушений обмена веществ и их отдаленных последствий. Однако менопаузальная гормональная терапия имеет ряд ограничений и противопоказаний, является стимулом для развития альтернативной терапии климактерических расстройств. Таким образом современный врач обладает широким спектром лекарственных средств для терапии климактерических расстройств. Залогом удачного выбора метода лечения, является персонализированный подход коррекции менопаузальных симптомов.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная и альтернативная терапия, преимущества, риски.

## SUMMARY

### CONCEPT OF THE TREATMENT OF THE CLIMACTERIC PERIOD (literature review)

DUBOSSARSKAYA Z.M., GREK L.P.

The article analyzes the data of foreign scientific publications on modern aspects of the problems associated with the aging of the woman. It has been proven that the aging and anti-aging processes allow us to individualize modern approaches to the correction of the menopausal syndrome. The general strategy for maintaining the health of women in peri- and postmenopausal period, according to the International Menopause Society, includes menopausal hormone therapy, taking and the calculation of individual risk factors. In any case, the doctor needs to correlate the advantages and risks of taking menopausal hormone therapy and choose appropriate treatment methods aimed at suppressing specific symptoms of menopause. Since the role of estrogen deficiency in the formation of symptoms of the climacteric syndrome is not questioned, the use of menopausal hormone therapy should be considered a pathogenetically sound method for treating vasomotor and psychosomatic symptoms and sleep disorders, as well as a method for preventing metabolic disorders and their long-term effects. However, menopausal hormone therapy has a number of limitations and contraindications, is an incentive for the development of alternative therapy for menopausal disorders. Thus, the modern doctor has a wide range of drugs for the treatment of menopausal disorders. The key to a successful choice of treatment is a personalized approach to correcting menopausal symptoms.

**Key words:** menopausal hormonal and alternative