

Современные подходы к управлению менопаузой

Н.В. Артымук[✉], О.А. Тачкова, Т.Ю. Марочко

ФБГОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Аннотация

Цель. Провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих современные подходы к улучшению качества и увеличению продолжительности жизни в постменопаузе.

Материалы и методы. Проведен анализ 58 зарубежных и отечественных источников литературы по данной теме.

Результаты. Менопауза – это время значительных перемен для женщин и подходящее время для оценки и укрепления здоровья. Консультирование пациентки должно включать информирование по вопросам образа жизни, контрацепции, индивидуальных и семейных рисков онкологических заболеваний и остеопороза. Для коррекции симптомов менопаузы могут применяться гормональные, негормональные и дополнительные методы. Менопаузальная гормональная терапия – наиболее эффективное лечение менопаузальных вазомоторных симптомов и может быть предложено большинству женщин. Местное лечение эстрогенами эффективно для лечения генитоуринарного синдрома. Женщина должна иметь возможность сделать осознанный выбор в отношении применения менопаузальной гормональной терапии, основанный на сбалансированной и точной информации о ее преимуществах и рисках.

Заключение. В основе управления менопаузой лежит модификация образа жизни. Решение о лечении менопаузальных симптомов с применением гормональных, негормональных и дополнительных методов должно приниматься индивидуально в зависимости от наличия факторов риска и предпочтений пациентки.

Ключевые слова: менопауза, период менопаузального перехода, перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, контрацепция

Для цитирования: Артымук Н.В., Тачкова О.А., Марочко Т.Ю. Современные подходы к управлению менопаузой. Гинекология. 2021; 23 (2): 137–143. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200691

REVIEW

Modern approaches to the management of menopause

Natalia V. Artymuk[✉], Olga A. Tachkova, Tatiana Yu. Marochko

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. To conduct an analytical review of modern publications highlighting modern approaches to improving the quality and increasing life expectancy in postmenopausal women. **Materials and methods.** The analysis of 47 foreign and domestic literature sources on this topic is carried out.

Results. Menopause is a time of significant change for women and a good time to assess and promote health. Patient counseling should include information on lifestyle, contraception, individual and family risks of cancer and osteoporosis. Hormonal, non-hormonal and complementary methods can be used to correct the symptoms of menopause. MHT is the most effective treatment for symptom relief and can be offered to most women. Topical vaginal oestrogen treatment is effective in relieving urogenital symptoms. Women should be able to make informed choices regarding the use of MHT, based on balanced and accurate information about its benefits and risks.

Conclusion. Menopause is a time of change for women and provides an opportunity for health assessment and promotion. The decision to treat menopausal symptoms using hormonal, non-hormonal and complementary methods should be made on an individual basis depending on the presence of risk factors and the patient's preferences.

Keywords: menopause, menopausal transition period, perimenopause, menopausal hormone therapy, contraception

For citation: Artymuk NV, Tachkova OA, Marochko TYu. Modern approaches to the management of menopause. Gynecology. 2021; 23 (2): 137–143. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200691

По данным последних исследований, по мере старения населения к 2030 г. во всем мире 1,2 млрд женщин будут находиться в менопаузальном периоде. Установлено влияние репродуктивных (паритет, возраст наступления менархе и беременности) и социально-демографических факторов на сроки наступления менопаузы [1]. В настоящее время после менопаузы средняя продолжительность жизни женщин составляет в среднем 30 лет, в некоторых странах до 30–40% всей жизни [2]. Однако в этот период жизни риск развития хронических заболева-

ний у женщин составляет: 30% – для заболеваний коронарных сосудов, 22% – для деменции, 21% – для инсульта, 15% – для переломов бедра, 11% – для рака молочной железы (РМЖ) [1].

Этапы репродуктивного старения женщин – клиничко-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW) разработаны в 2001 г. и пересмотрены в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10 лет (STRAW+10) [3].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Артымук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФБГОУ ВО КемГУ. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Тачкова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и клинической фармакологии ФБГОУ ВО КемГУ. E-mail: ol.an.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6537-3460

Марочко Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФБГОУ ВО КемГУ. ORCID: 0000-0001-5641-5246

[✉] Natalia V. Artymuk – D. Sci (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Olga A. Tachkova – Cand. Sci (Med.), Kemerovo State Medical University. E-mail: ol.an.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6537-3460

Tatiana Yu. Marochko – Cand. Sci (Med.), Kemerovo State Medical University. ORCID: 0000-0001-5641-5246

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, началом в 40–45 лет и завершением с наступлением менопаузы, различными уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (E_2) и снижением ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ), симптомами эстрогенодефицита [4].

Менопауза (оценивается ретроспективно спустя 12 мес) – это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением и «выключением» гормональной и репродуктивной функций. Выделяют преждевременную (до 40 лет), раннюю (40–45 лет), своевременную (46–54 года) и позднюю менопаузу (старше 55 лет) [3, 5, 6].

Перименопауза включает период менопаузального перехода +12 мес после последней самостоятельной менструации [6].

Постменопауза – период после наступления менопаузы. Различают фазы раннего постменопаузального периода: +1a, +1b, +1c. Характерно прогрессирующее повышение уровней ФСГ, снижение E_2 , АМГ и ингибина В. Эта фаза, когда часто персистируют симптомы климактерического синдрома, продолжается 5–8 лет [6].

Однако следует отметить, что имеются широкое «окно» вариации возраста наступления менопаузы в популяции и отсутствие значительных различий между популяциями в сочетании с популяционной вариабельностью симптомов. Данные о 747 женщинах среднего возраста 5 национальностей (афроамериканки, китайки, японки, европейки и испанки), полученные в исследовании здоровья женщин в разных странах (SWAN) с 1996 по 2008 г., представили влияние гормональных и этнических факторов на возраст и симптомы менопаузы. Эти результаты показали необходимость проведения сплошных геномных и гормональных исследований в различных этнических группах [7].

Исследование SWAN продемонстрировало существенную взаимосвязь между физическими и психическими изменениями, связанными с наступлением менопаузы и значительными расовыми и этническими различиями в скорости и величине изменений многих показателей здоровья у женщин среднего возраста. Полученные данные указывают на средний возраст менопаузы как критический этап для принятия здорового поведения и профилактических стратегий [8].

В период менопаузального перехода часто встречаются вазомоторные симптомы, генитоуринарный синдром, нарушения сна, сексуальная дисфункция и нарушение настроения [9].

Менопауза и старение независимо связаны с увеличением индекса массы тела (ИМТ). Однако тенденция изменения ИМТ зависит от возраста естественной менопаузы участников исследования: женщины с более высоким возрастом естественной менопаузы, чем средний в популяции, сталкиваются с уменьшением ИМТ по сравнению с женщинами с более молодым возрастом естественной менопаузы [10].

Менопаузальные расстройства классифицируются по времени возникновения как ранние (вазомоторные симптомы), средневременные (генитоуринарный синдром, атрофия кожи), поздние (атеросклероз, остеопороз, болезнь Альцгеймера) [11, 12].

Кроме того, существует деление менопаузальных расстройств на 2 группы: ранние и поздние. К ранним проявлениям в этом случае относят вазомоторные, психологические, физические, урогенитальные и сексуальные расстройства, к поздним – метаболические, сердечно-сосудистые, скелетно-мышечные и урогенитальные симптомы [6].

Вазомоторные симптомы являются отличительными чертами менопаузы, встречаются примерно у 75% женщин в постменопаузе и являются тяжелыми у 25% [13]. По данным SWAN, средняя продолжительность вазомоторных симпто-

мов составляет 7,4 года, а их продолжительность после последней менструации – 4,5 года [14].

Генитоуринарный синдром очень распространен, и его течение не улучшается со временем после менопаузы. Симптомы могут иметь серьезные последствия для качества жизни, сексуальной функции и отношений [15].

Такие симптомы, как вагинальная атрофия, сухость и диспареуния, никтурия, недержание мочи, часто встречаются в постменопаузе. Сухость во влагалище и гормональные изменения ведут к сексуальной дисфункции [16].

Сексуальная функция ухудшается с наступлением менопаузы. Наиболее частые симптомы включают низкое сексуальное влечение (40–55%), плохую люмбрикацию (25–30%) и диспареунию (12–45%) [17].

В период менопаузального перехода происходят анатомические и функциональные изменения тканей мочеполовой системы, которые характеризуются потерей полноты половых губ и вульвы, уменьшением половых губ и клиторального капюшона, сужением и стенозом интроитуса, потерей остатков гимена или снижением эластичности, укорочением и сужением влагалища, пролапсом гениталий, ослаблением мышц тазового дна, истончением вагинального эпителия, потерей поверхностных клеток и увеличением парабазальных клеток и влагалищных складок, воспалением стенок влагалища, изменением вагинального микробиома вследствие щелочного pH с потерей лактобацилл, постоянными или периодическими выделениями с запахом негрибковой природы, выпадением слизи с истончением эпителия уретры, гиперчувствительностью или уменьшением чувствительности, потерей стимуляции клитора [15].

Факторами риска генитоуринарного синдрома являются: менопауза, двусторонняя овариоэктомия, преждевременная недостаточность яичников, курение, злоупотребление алкоголем, снижение частоты половых контактов или воздержание, отсутствие вагинальных родов, другие причины низкого уровня эстрогена (например, послеродовой период, гипоталамическая аменорея), лечение рака, включая облучение таза, химиотерапию и гормональную терапию [15].

Дифференциальная диагностика генитоуринарного синдрома должна включать заболевания вульвы (например, склерозирующий лишай, экзема, дерматит, хронический вульвовагинит), вульводию, вагинизм, аутоиммунные расстройства, рак, синдром хронической тазовой боли, травму, инородное тело, сахарный диабет (СД), системные заболевания (системную красную волчанку) [18].

Диагностика перименопаузы и менопаузы в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) 2020 г. у здоровых женщин старше 45 лет с симптомами возможна без лабораторных анализов. Так, перименопауза диагностируется при наличии вазомоторных симптомов и нерегулярных менструаций. Менопауза диагностируется у женщин при отсутствии менструаций в течение как минимум 12 мес, а у женщин без матки – на основании наличия симптомов [19].

В метаанализе М. Dermann и соавт. (2018 г.) показано, что АМГ является значимым предиктором времени наступления менопаузы и особенно – времени ранней менопаузы, однако индивидуальные прогнозы продемонстрировали ограниченную точность этого исследования, что затрудняет клиническое применение данного показателя для определения возраста менопаузы [20]. Исследование А. de Kat и соавт. (2019 г.) также показало, что даже многократное определение АМГ и знание скорости его снижения не улучшает прогноз менопаузы [21].

Таким образом, у женщин старше 45 лет рутинно для диагностики перименопаузы не должны применяться АМГ, ингибин А, ингибин В, Е₂, подсчет антральных фолликулов и определение объема яичников [19].

Согласно рекомендациям NICE (2019 г.), определение ФСГ для диагностики может применяться у женщин в возрасте от 40 до 45 лет с симптомами менопаузы, включая нарушение менструального цикла, а также у женщин в возрасте до 40 лет, у которых подозревается менопауза [19].

У женщин после 45 лет нет необходимости в применении ФСГ, поскольку его уровень в этом возрасте может значительно колебаться, что является диагностически незначимым, а для диагностики необходимо наличие симптомов и/или нарушений менструального цикла [5].

В связи с увеличением продолжительности жизни и ростом числа женщин, достигших долгого возраста, управление менопаузой и пострепродуктивным здоровьем приобретает все большее значение, поскольку оно может способствовать укреплению здоровья в течение нескольких десятилетий [22].

В период менопаузального перехода пациентке должна быть предоставлена информация, объясняющая стадии менопаузы, общие симптомы и их диагностику, изменения образа жизни и вмешательства, которые могут помочь общему здоровью и благополучию, преимуществам и рискам лечения симптомов менопаузы, долгосрочные последствия для здоровья [19].

Консультирование по модификации образа жизни в период менопаузального перехода предполагает разъяснение необходимости здорового питания, ограничения употребления алкоголя (для женщин – 20 г в день) и соли, прекращения курения, поддержания физической и ментальной активности [23].

Известно, что ожирение способствует развитию инсулинорезистентности, СД, сердечно-сосудистых рисков, увеличению риска РМЖ, рака кишечника, рака эндометрия, депрессии, сексуальной дисфункции. И даже небольшая потеря массы тела (5–10%) достаточна для улучшения нарушений, обусловленных инсулинорезистентностью, и ее последствий [16].

Физическая активность в этом возрасте полезна для уменьшения вазомоторных симптомов, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, а также манифестации и метастазирования РМЖ [24–28].

В этот период жизни преимущества упражнений перевешивают возможные неблагоприятные последствия: больше – лучше, но столько, чтобы не навредить. Минимально необходимым является 150 мин умеренно интенсивных нагрузок в 1 нед [23].

Нужно объяснить женщине, какие симптомы могут наблюдаться в менопаузе: NICE (2019 г.): вазомоторные симптомы (например, приливы и потливость), мышечно-скелетные симптомы (например, боль в суставах и мышцах), влияние на настроение (например, плохое настроение), урогенитальные симптомы (например, сухость влагалища), сексуальная дисфункция (например, снижение либидо) [19].

Консультирование в этот период должно проводиться с учетом семейного и индивидуального рисков венозной тромбозии (ВТЭ), кардиоваскулярных заболеваний и факторов риска рака и остеопороза. Необходимо объяснить женщине, что это время для проведения маммографии, скрининга рака шейки матки и толстого кишечника [5].

Существуют следующие виды лечения симптомов менопаузы: гормональная, например, заместительная гормональная терапия, негормональная терапия (например,

клонидин), а также немедикаментозная терапия (например, когнитивно-поведенческая терапия) [19].

Рекомендуемыми методами контрацепции у женщин старше 40 лет являются внутриматочная контрацепция (медьсодержащие и внутриматочный контрацептив, содержащий левоноргестрел), гормональная контрацепция (комбинированная гормональная контрацепция – КГК и депо-форма медроксипрогестерона ацетата – до 50 лет, мини-пили, прогестеронсодержащие импланты) и хирургическая стерилизация [19].

Согласно рекомендациям Факультета сексуального и репродуктивного здоровья (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare – FSRH) 2019 г. женщины должны быть проинформированы о том, что, несмотря на естественное снижение фертильности с возрастом после 50 лет, эффективная контрацепция требуется до наступления менопаузы [28].

Общепризнано, что фертильность естественным образом снижается с возрастом. Начиная с 35 лет отмечается ее относительно резкое снижение, в основном вследствие снижения качества и количества ооцитов. В ряде обзоров оценивают, что вероятность беременности у женщины, имеющей незащищенный половой акт, в течение 1 года составляет не более 20% для женщин в возрасте 40–44 лет и около 12% у женщин 45–49 лет. Самопроизвольная беременность редко встречается у женщин старше 50 лет [29–33].

В отношении продолжительности контрацепции, согласно рекомендациям FSRH (2019 г.), следует ориентироваться на уровень ФСГ (однако в большинстве случаев его определение не требуется). При приеме КГК и менопаузальной гормональной терапии (МГТ) уровень ФСГ может не соответствовать действительности [34]. В целом считают, что в популяции женщин в среднем в 55 лет возможно прекращать использовать методы контрацепции, поскольку естественная фертильность в этом возрасте крайне низка [33].

Потребность в контрацепции сохраняется в течение 2 лет постменопаузы у женщин моложе 50 лет и 1 года менопаузы у женщин старше 50 лет [5].

Доказано, что беременность и роды после 40 лет имеют высокий риск неблагоприятных исходов для матери [35, 36]. По данным исследования В. Kahveci и соавт. (2018 г.) показано, что женщины старшего репродуктивного возраста чаще, чем молодые женщины, имели избыточную массу тела (33% против 23%, $p=0,0011$) или ожирение (23% против 19%, $p=0,0318$), являлись нерожавшими (53% против 44%, $p=0,0299$), имели ранее существовавшие заболевания (44% против 28%, $p<0,0001$), многоплодную беременность (18% против 2%, $p<0,0001$) и беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий – ВРТ (78% против 4%, $p<0,0001$) [37].

К. Fitzpatrick и соавт. (2017 г.) объясняли большую частоту осложненных беременностей у женщин 48 лет и старше частым применением ВРТ и многоплодием [38].

Однако метаанализ, проведенный S. Lean и соавт. (2017 г.), в который включено 63 когортных исследования и 12 исследований случай–контроль, показал, что с возрастом матери увеличивается и риск мертворождений. Так, относительный риск мертворождения, по данным этих авторов, составил (отношение шансов 1,75, 95% доверительный интервал 1,62–1,89) в сравнении с популяционным риском 4,7%. Аналогичный тренд касался и задержки роста плода и неонатальной смертности. Это не полностью объясняется сопутствующими заболеваниями матери и использованием ВРТ. Предполагают, что у женщин старшего репродуктивного возраста имеет место дисфункция плаценты, что может привести к неблагоприятному исходу беременности [39].

Очень важно у женщин позднего репродуктивного возраста при выборе метода контрацепции учитывать повышенный

риск сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, РМЖ и гинекологического рака других локализаций [34].

Следует учитывать, что контрацепция не влияет на начало или длительность симптомов менопаузы, но может маскировать признаки и симптомы менопаузы [34].

При применении МГТ следует помнить, что МГТ не обладает контрацептивным эффектом. Возможно применение внутриматочного контрацептива, содержащего левоноргестрел в комбинации с эстрогенами как часть режима МГТ для защиты эндометрия на 5 лет. Импланты, мини-пили, депо-форма медроксипрогестерона ацетата не могут использоваться для защиты эндометрия при МГТ, однако могут безопасно применяться для контрацепции у женщин до 50 лет. КГК может использоваться у женщин в возрасте до 50 лет в качестве альтернативы МГТ для облегчения симптомов менопаузы и профилактики потери минеральной плотности костной ткани [34].

Для управления ранними менопаузальными (вазомоторными) симптомами NICE (2019 г.) рекомендует использовать эстрогены и прогестагены для женщин с маткой и монотерапию эстрогенами у женщин без матки [19].

В метаанализе G. Sarrì и соавт. (2017 г.) показано, что по сравнению с плацебо трансдермальное применение E_2 и прогестагенов показало самую высокую эффективность в лечении вазомоторных симптомов (69,8%; MR 0,23; 95% вероятный интервал, 95% доверительный интервал 0,09–0,57), тогда как пероральное применение E_2 и прогестагенов имело более низкую эффективность по сравнению с трансдермальным применением [13].

МГТ наиболее эффективна для лечения умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и наиболее предпочтительна в возрасте до 60 лет или менее 10 лет постменопаузы («терапевтическое окно» – «окно возможностей») [19].

Метаанализ, проведенный G. Sarrì и соавт. (2017 г.), включавший 47 рандомизированных клинических исследований и 8326 женщин, показал, что наиболее эффективным подходом к лечению вазомоторных симптомов у женщин, не подвергшихся гистерэктомии, является трансдермальное применение E_2 и прогестагенов [13].

МГТ требует контроля симптомов через 3 мес после начала лечения. Необходимо объяснить пациентке, что незапланированное маточное кровотечение – частый симптом, но требует контроля [19].

Завершение МГТ может быть постепенное и немедленное. Постепенная отмена МГТ может уменьшить частоту рецидивов симптомов в краткосрочной перспективе, но постепенная или немедленная отмена МГТ не влияет на симптомы в долгосрочной перспективе [19].

Отдаленными последствиями МГТ может быть риск ВТЭ, который повышается при пероральной МГТ по сравнению с исходным популяционным риском. Риск, связанный с трансдермальной МГТ в стандартных терапевтических дозах, не превышает базового риска для населения. Пациентки высокого риска (с семейным анамнезом тромбофилии, ВТЭ) перед назначением МГТ должны быть направлены к гематологу [19].

Перед назначением нужно убедиться, что пациентка понимает, что МГТ не увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, когда начинается у женщин в возрасте до 60 лет, и не влияет на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также на наличие сердечно-сосудистых факторов риска, не является противопоказанием для заместительной гормональной терапии, если они оптимально управляются [19].

Следует отметить, что базовый риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта у женщин в период

менопаузы варьирует в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска [19].

МГТ с одним эстрогеном связана с отсутствием или снижением риска ИБС [19].

В исследовании R. Lobo и соавт. (2016 г.) показано, что снижение риска ИБС и смертности при применении МГТ начинается сразу после менопаузы. При применении МГТ наблюдаются уменьшение различных симптомов менопаузы и риска переломов, улучшение качества жизни. У молодых здоровых женщин (в возрасте 50–60 лет) баланс риск–польза положительный для использования МГТ, риски считаются редкими [40].

МГТ с эстрогеном и прогестагеном связана с небольшим или отсутствием увеличения риска ИБС. Прием перорального (но не трансдермального) эстрогена связан с небольшим увеличением риска инсульта. Однако базовый риск инсульта у женщин в возрасте до 60 лет очень низок. МГТ не связана с увеличением глюкозы в крови и развитием СД 2-го типа. МГТ снижает риск переломов, однако уменьшается после прекращения лечения, протективный эффект может продолжаться дольше у женщин, которые принимают МГТ длительно [41].

До настоящего времени воздействие на риск деменции неизвестно, однако среди психологических симптомов при применении МГТ существенно уменьшается частота депрессии [42].

Показаниями к назначению к МГТ являются вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна; симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция; профилактика и лечение остеопороза, низкое качество жизни, обусловленное климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти; преждевременная и ранняя менопауза, овариоэктомия [6].

Противопоказаниями к МГТ являются РМЖ, рак эндометрия и другие гормонозависимые раки (в настоящем или в анамнезе), а также недиагностированное вагинальное кровотечение [5].

Относительными противопоказаниями для МГТ являются (трансдермальная МГТ предпочтительна): установленное сердечно-сосудистое заболевание, венозная тромбоэмболическая болезнь, активная болезнь печени, мигрень с аурой [5].

Следует отметить, что лечение гипертонии не является противопоказанием к назначению МГТ [43].

Необходимо обратить внимание пациентки, что следует участвовать во всех национальных скринингах [19].

Базовый риск РМЖ для женщин в период менопаузы варьирует в зависимости от наличия основных факторов риска. МГТ с использованием только эстрогена практически не влияет на риск развития РМЖ. МГТ с эстрогеном и прогестагеном может быть связана с увеличением риска РМЖ. Любое увеличение риска РМЖ связано с продолжительностью лечения и уменьшается после прекращения МГТ [44].

Повышенный риск развития РМЖ связан с добавлением синтетического прогестагена медроксипрогестерона ацетата и продолжительностью использования. Риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона. Риск РМЖ следует оценивать до МГТ. Вероятность риска РМЖ при применении МГТ может быть частично снижена путем отбора женщин с более низким индивидуальным исходным риском, включая низкую маммологическую плотность, превентивным изменением образа жизни (снижением массы тела, употреблением алкоголя, повышением физической активности). Ежегодная маммография должна быть рекомендована женщинам с высоким риском РМЖ, использующим МГТ [42].

По данным исследования К. Al-Ajmi и соавт. (2018 г.), модифицируемыми факторами риска РМЖ в постменопаузе являются снижение ИМТ < 30 кг/м², что может предупредить 8,3% случаев РМЖ в общей популяции и 19,4% – среди тучных; роды (предупреждение 17,9% среди нерожавших); наличие более 1 ребенка (предупреждение 21,1% РМЖ); неиспользование МГТ (предупреждение 12,5% случаев РМЖ среди пользователей). Однако наиболее эффективными профилактическими стратегиями РМЖ все же признаны не отказ от МГТ, а роды в более раннем возрасте, наличие более 1 ребенка, уменьшение репродуктивного интервала и снижение массы тела [45].

В настоящее время существует «временная» гипотеза о преимуществах и рисках МГТ: чем моложе женщина, тем больше преимуществ и меньше рисков. А МГТ рассматривается как часть общей стратегии профилактики для женщин при менопаузе [40].

В целом стандартного режима МГТ для усредненной женщины не существует. Преимущества и риски индивидуально очень сильно варьируют, но преимущества могут быть максимальными, а риски – минимальными при выборе оптимального режима и оптимального времени МГТ. Женщинам с преждевременной яичниковой недостаточностью МГТ должна быть рекомендована как минимум до возраста естественной менопаузы. Назначение эстрогенов в виде монотерапии возможно у женщин после гистерэктомии, в других случаях к эстрогенам необходимо добавление прогестагенов для защиты эндометрия. МГТ наиболее эффективна для лечения умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и наиболее предпочтительна в возрасте до 60 лет или менее 10 лет постменопаузы [43].

Системную МГТ нельзя произвольно прекращать в возрасте 65 лет; вместо этого продолжительность лечения должна быть индивидуализирована в зависимости от профиля риска пациентки и личных предпочтений [40].

Не рекомендуют предлагать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) или клонидин в качестве 1-й линии лечения только вазомоторных симптомов [19].

Более того, метаанализ G. Sargi и соавт. (2017 г.) показал, что СИОЗС и СИОЗСН не только оказались неэффективными для облегчения вазомоторных симптомов, но и имели значительно более высокие шансы прекращения приема по сравнению с плацебо [13].

NICE (2019 г.) рекомендует объяснить женщине, что есть некоторые доказательства того, что изофлавоны или клопогон кистевидный (*Cimicifuga racemosa*) могут облегчить вазомоторные симптомы. Однако необходимо объяснить, что доступны несколько препаратов и их безопасность до конца неясна, разные препараты могут отличаться, а взаимодействие с другими лекарствами не изучено [19].

В метаанализе G. Sargi и соавт. (2017 г.) показано, что изофлавоны и черный кохощ более эффективны, чем плацебо, хотя и ненамного лучше, чем комбинация эстрогенов и прогестагенов [13].

В исследовании С. Wang и соавт. (2019 г.) представлено, что *Cimicifuga racemosa* является эффективным, онкологически безопасным и надежным средством для лечения менопаузальных симптомов, связанных с назначением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона при РМЖ [46].

В литературе имеются противоречия в отношении эффективности традиционной китайской медицины в лечении менопаузального синдрома. Так, систематический обзор Q. Zhou и соавт. (2016 г.), включавший 17 рандоми-

зированных клинических исследований (1455 пациенток), показал эффективность китайской фитотерапии (капсулы Kuntai) в лечении менопаузальных расстройств [47]. Обновленный систематический обзор Y. Wang и соавт. (2019 г.), включавший 16 исследований и 1594 пациентки, также проведенный в Китае, не выявил доказательств эффективности китайской фитотерапии (EgXian) для купирования менопаузальных симптомов [48].

В настоящее время единственным негормональным методом лечения вазомоторных симптомов, одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, является пароксетин мезилат [49].

Для купирования психологических симптомов NICE (2019 г.) рекомендовано назначение МГТ, поведенческой терапии, СИОЗС или СИОЗСН [19, 50, 51].

E. Jannini и соавт. (2018 г.) рекомендуют использование подхода, ориентированного на пару (couple-oriented approach), для оценки и управления менопаузой и андропаузой во второй половине жизни для улучшения сексуальной функции [52]. Для лечения сексуальной дисфункции рекомендовано назначение препаратов тестостерона [19].

Для лечения урогенитальной атрофии (генитоуринарного синдрома) рекомендовано назначение вагинальных эстрогенов (в том числе при системной МГТ) настолько длительно, насколько необходимо для облегчения симптомов. При неэффективности можно рассмотреть вопрос об увеличении их дозы [53].

Пациенткам с клиническими проявлениями необходимо объяснить, что симптомы часто рецидивируют после прекращения лечения, побочные эффекты от вагинальных эстрогенов очень редки, при кровотечении из влагалища нужно немедленно обратиться к врачу, не предлагать регулярный мониторинг эндометрия при лечении вагинальной атрофии. В дополнение к эстрогенам целесообразно назначать увлажнители и лубриканты [19].

В последние годы проведено несколько исследований использования лазерной терапии для лечения генитоуринарного синдрома [54–57]. Большинство этих исследований демонстрируют тенденцию к безопасному и эффективному лечению в краткосрочной перспективе (менее или равной 12 нед). Однако в данных исследованиях отсутствуют группы рандомизации, ослепления, плацебо и сравнения. Несмотря на то, что лазерная терапия для лечения симптомов генитоуринарного синдрома кажется многообещающей, в настоящее время отсутствуют надежные и долгосрочные доказательства ее безопасности и эффективности [58].

Высокую эффективность в лечении вагинальной атрофии показал осемифен, действуя через рецепторы эстрогенов и, возможно, через рецепторы андрогенов. Безопасность, оцениваемая по нежелательным явлениям при приеме данного препарата, в целом сопоставима с таковой при применении плацебо и других модуляторов эстрогеновых рецепторов, а нежелательные явления не имели клинического значения. Случаев рака эндометрия или РМЖ после приема осемифена не зарегистрировано [59].

В перспективе разрабатываются новые ультранизкодозированные пероральные и трансдермальные препараты для МГТ, которые имеют преимущества с точки зрения облегчения симптомов и влияния на остеопороз и в то же время минимизируют побочные эффекты и риски. Многообещающим представляется применение новых селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов при остеопорозе, комбинации эстрогенов с лубрикантами при вагинальной атрофии. Новыми продуктами, которые в настоящее время находятся в разработке, являются: вагинальная форма

дегидроэпиандростерона для лечения вагинальной атрофии, СИОЗС и СИОЗСН для лечения вазомоторных симптомов, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов/контрагированных конских эстрогенов для менопаузальных симптомов и остеопороза, андрогенная формула для женщин с сексуальными расстройствами [16].

Заключение

Менопауза – это время значительных перемен для женщин и подходящее время для оценки и укрепления здоровья. Для пациенток с менопаузальными симптомами доступны различные варианты лечения. У женщин должна быть возможность сделать осознанный выбор в отношении применения МГТ, основанный на сбалансированной и точной информации о ее преимуществах и рисках. В будущем, вероятно, станут доступны дополнительные варианты лечения менопаузальных расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Dunneam Y, Greenwood DC, Cade JE. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc.* 2019; 78 (3): 438–48. DOI: 10.1017/S0029665118002884
- Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019; 46 (3): 501–14. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.04.008
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15: 105–14. Available at: http://gynendo.ru/wpcontent/uploads/2012/08/etapi_starenija_reproduct_sist_zhenschin_straw+10.pdf. Accessed: 16.02.2021.
- Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018; 45 (4): 585–97. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.002
- Magraith K, Stuckey B. Making choices at menopause. The Royal Australian College of General Practitioners 2019; 48 (7). Available at: <https://www1.racgp.org.au/getattachment/471e4285-62b8-4591-8678-014c9bf09453/Making-choices-at-menopause.aspx>. Accessed: 16.02.2021.
- Письмо Минздрава России от 02.10.2015 №15-4/10/2-5804 «О направлении клинических рекомендаций “Менопаузальная гормоно-терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте” (вместе с “Клиническими рекомендациями (Протоколом лечения)...” утвержденными Российским обществом акушеров-гинекологов 21.09.2015)» [Pis'mo Minzdrava Rossii ot 02.10.2015 №15-4/10/2-5804 “O napravlenii klinicheskikh rekomendatsii “Menopauzal'naiia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin v zrelom vozraste” (vmeste s “Klinicheskimi rekomendatsiiami (Protokolom lecheniia)...” utverzhdannymi Rossiiskim obshchestvom akusherov-ginekologov 21.09.2015)” (in Russian)].
- Avis NE, Zhao X, Johannes CB, et al. Correlates of sexual function among multi-ethnic middle-aged women: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2018; 25 (11): 1244–55. DOI: 10.1097/GME.0000000000001226
- El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2019; 26 (10): 1213–27. DOI: 10.1097/GME.0000000000001424
- Roberts H, Hickey M. Managing the menopause: An update. *Maturitas.* 2016; 86: 53–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.01.007
- Montazeri SA, Ramezani Tehrani F, Bidhendi Yarandi R, et al. Effect of aging, menopause, and age at natural menopause on the trend in body mass index: a 15-year population-based cohort. *Fertil Steril.* 2019; 111 (4): 780–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.017
- Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. Клинические нормы. Акушерство и гинекология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE. Clinical norms. Obstetrics and gynecology. 2nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. Клинические нормы. Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446546.html>. Ссылка активна на 16.02.2021 [Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE. Clinical norms. Obstetrics and gynecology. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446546.html>. Accessed: 16.02.2021 (in Russian)].
- Sarri G, Pedder H, Dias S, et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG.* 2017; 124 (10): 1514–23. DOI: 10.1111/1471-0528.14619
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (4): 531–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063
- Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. CONSENSUS RECOMMENDATIONS. 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 (6): 1–13. DOI: 10.1097/GME.0000000000001121. Available at: https://www.menopause.org/docs/default-source/professional/management_of_genitourinary_syndrome_of_menopause.pdf. Accessed: 16.02.2021.
- Артымук Н.В. Пострелиз 14-го Международного конгресса по менопаузе. Канкун, Мексика, 1–4 мая 2014 г. *Гинекология.* 2014; 16 (4): 53–7 [Artyumuk NV. Post-release of the 14th International Menopause Congress. Cancun, Mexico, May 1–4, 2014. *Gynecology.* 2014; 16 (4): 53–7 (in Russian)].
- Scavello I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (9): 559. DOI: 10.3390/medicina55090559
- Am EF. Genitourinary syndrome of menopause. *Aust Fam Physician.* 2017; 46 (7).
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Menopause: Diagnosis and Management (NG23) 2015. Last updated 5 December 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-pdf-1837330217413>. Accessed: 16.02.2021.
- Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, et al. Does AMH relate to timing of menopause? Results of an Individual Patient Data meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018. DOI: 10.1210/jc.2018-00724
- De Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJC, et al. Can Menopause Prediction Be Improved With Multiple AMH Measurements? Results From the Prospective Doetinchem Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104 (11): 5024–31. DOI: 10.1210/jc.2018-02607
- Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas.* 2015; 81: 88–92. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003
- De Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Available at: <https://www.imsociety.org/manage/images/pdf/802eee22ead864635d9fa16e52fc7b2d.pdf>. Accessed: 16.02.2021.
- Bondarev D, Laakkonen EK, Finni T, et al. Physical performance in relation to menopause status and physical activity. *Menopause.* 2018; 25 (12): 1432–41. DOI: 10.1097/GME.0000000000001137
- Neilson HK, Farris MS, Stone CR, et al. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by menopause status: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2017; 24 (3): 322–44. DOI: 10.1097/GME.0000000000000745
- Dugan SA, Gabriel KP, Lange-Maia BS, Karvonen-Gutierrez C. Physical Activity and Physical Function: Moving and Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018; 45 (4): 723–36. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.009
- Dąbrowska-Galas M, Dąbrowska J, Ptaszowski K, Plinta R. High Physical Activity Level May Reduce Menopausal Symptoms. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (8): 466. DOI: 10.3390/medicina55080466
- Vaska MM, Brenner DR, Friedenreich CM. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by

- menopause status: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2017; 24 (3): 322–44. DOI: 10.1097/GME.0000000000000745
29. Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the perimenopause. *Maturitas*. 2013; 76: 235–42.
30. Avis NE, Brockwell S, Colvin A. A universal menopausal syndrome? *Am J Med*. 2005; 118 (Suppl. 12B): 37–46. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.057
31. Klein J, Sauer MV. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 758–70.
32. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update*. 2013; 19: 67–83.
33. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal–Fetal Medicine Committee, et al. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011; 33: 1165–7115.
34. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH Guideline: Contraception for Women Aged Over 40 Years. August 2017 (Amended September 2019). Available at: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/>. Accessed: 16.02.2021.
35. Kanmaz AG, Inan AH, Beyan E, et al. Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes: a single-centre data from a tertiary healthcare hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2019; 39 (8): 1104–11. DOI: 10.1080/01443615.2019.1606172
36. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port*. 2019; 32 (3): 219–26. DOI: 10.20344/amp.11057
37. Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, Cetin C. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18 (1): 343. DOI: 10.1186/s12884-018-1984-x
38. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study. *BJOG*. 2017; 124 (7): 1097–106. DOI: 10.1111/1471-0528.14269
39. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0186287. DOI: 10.1371/journal.pone.0186287
40. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, et al. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016; 254: 282–90. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005
41. U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (Draft). Available at: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec.htm>. Accessed: 16.02.2021.
42. Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (2). DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
43. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause–2017 update. Available at: <https://journals.aace.com/doi/pdf/10.4158/EP171828.PS>. Accessed: 16.02.2021.
44. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019; 394: 1159–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(19\)31709-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(19)31709-X.pdf). Accessed: 16.02.2021.
45. Al-Ajmi K, Lophatananon A, Ollier W, Muir KR. Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors. *PLOS ONE*. 2018; 13 (7): e0201097. DOI: 10.1371/journal.pone.0201097. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0201097>. Accessed: 16.02.2021.
46. Wang C, Huang Q, Liang CL, et al. Effect of cimicifuga racemosa on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. *J Ethnopharmacol*. 2019; 238: 111840. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111840
47. Zhou Q, Tao J, Song H, et al. Chinese herbal medicine Kuntai capsule for treatment of menopausal syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Complement Ther Med*. 2016; 29: 63–71. DOI: 10.1016/j.ctim.2016.09.011
48. Wang Y, Lou XT, Shi YH, et al. Erxian decoction, a Chinese herbal formula, for menopausal syndrome: An updated systematic review. *J Ethnopharmacol*. 2019; 234: 8–20. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.010
49. Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015; 126 (4): 859–76. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001058
50. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ермакова О.А. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Adamyan LV, Artyumuk NV, Ermakova OA. Formulary of medicines in obstetrics and gynecology. Ed. V.E. Radzinsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
51. Адамян Л.В., Абсагарова Ю.С., Андреева Е.Н. и др. Гинекология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Н. Прилепской, И.И. Баранова. М.: Е-нот, 2020 [Adamyan LV, Absatarova YuS, Andreeva EN, et al. Gynecology. Pharmacotherapy without mistakes. A guide for doctors. Ed. G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.N. Prilepskaya, I.I. Baranova. Moscow: E-noto, 2020 (in Russian)].
52. Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sex Med Rev*. 2018; 6 (3): 384–95. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.11.002
53. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, 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 (6): 596–608. DOI: 10.1097/GME.0000000000001121
54. Samuels JB, Garcia MA. Treatment to External Labia and Vaginal Canal With CO₂ Laser for Symptoms of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women. *Aesthet Surg J*. 2019; 39 (1): 83–93. DOI: 10.1093/asj/sjy087
55. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017; 99: 10–5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.01.012
56. Pearson A, Booker A, Tio M, Marx G. Vaginal CO₂ laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 178 (1): 135–40. DOI: 10.1007/s10549-019-05384-9
57. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018; 25 (1): 21–8. DOI: 10.1097/GME.0000000000000955
58. Rabley A, O'Shea T, Terry R, et al. Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause. *Curr Urol Rep*. 2018; 19 (10): 83. DOI: 10.1007/s11934-018-0831-y
59. Archer DF, Simon JA, Portman DJ, et al. Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 14 (5): 301–14. DOI: 10.1080/17446651.2019.1657008

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU