

О.В. Якушевская

**Менопаузальные расстройства:
эффективные пути коррекции**
(Методическое пособие для врачей)

Москва 2017

Автор: Оксана Владимировна Якушевская - к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.акад.В.И.Кулакова» Минздрава России.

От автора: настоящее методическое пособие рассчитано для врачей различных специальностей, равнодушно относящихся к проблемам менопаузы и интересующихся возможными путями их решения. Я попыталась в доступной форме представить перечень возможных климактерических расстройств, включающих вазомоторные симптомы, генитоуринарный синдром, постменопаузальный остеопороз, и, соответственно, осветить основные принципы гормонального и негормонального лечения. Материал отражает опыт отечественных и зарубежных коллег, включает обзоры рекомендаций научных сообществ, занимающихся проблемами женского здоровья (Российской Ассоциации по остеопорозу (РАОП), Международного общества по менопаузе (IMS), Североамериканского общества по менопаузе (MAMS), Европейского общества эндокринологов (ESE) и т.д.) и данные электронных сервисов Medline, PubMed, Кокрановской библиотеки. Информация представлена тезисно, в форме таблиц и схем для удобства использования пособия в повседневной клинической практике. Доступность информации, касающейся современных методов коррекции менопаузальных расстройств, позволит более полноценно и адекватно использовать весь врачебный потенциал на благо женского здоровья.

Содержание

Список сокращений и условных обозначений	4
Основные термины	5
Введение	8
Понятие менопаузы	8
Стадии старения репродуктивной системы женщин	10
Диагностика	13
Лечение (МГТ)	16
-основные положения.....	17
-перечень обследований перед назначением МГТ.....	18
-режимы МГТ.....	18
-противопоказания для назначения МГТ.....	22
-различные влияния МГТ.....	22
-риски МГТ.....	23
Преждевременная недостаточность яичников	24
-перечень обследований при ПНЯ.....	24
-основные положения.....	25
Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС)	25
-перечень обследований при ГУМС.....	26
-основные положения.....	26
Постменопаузальный остеопороз	27
- перечень обследований при ПМО.....	28
- основные положения.....	31
-профилактика ПМО.....	31
-немедикаментозные методы лечения.....	31
-медикаментозные методы лечения.....	32
-внескелетные эффекты кальция.....	34
-внескелетные эффекты витамина D.....	34
Терапия андрогенами	35
Альтернативные методы терапии менопаузальных расстройств	35
Список использованной литературы	47

Список сокращений и условных обозначений

АД - артериальное давление

АМГ - антимюллеров гормон

ВМС - вазомоторные симптомы

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВТЭ - венозная тромбоэмболия

ГнРГ - гонадотропин-рилизинг гормон

ГУМС - генитоуринарный менопаузальный синдром

ДЭРА - двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Е2 - эстрадиол

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МГТ - менопаузальная гормональная терапия

МПК - минеральная плотность кости

МЦ - менструальный цикл

ОТ - окружность талии

ПМ - последняя менструация

ПНЯ - преждевременная недостаточность яичников

РАОП - Российская Ассоциация по остеопорозу

РС - репродуктивная система

СД - сахарный диабет

СМЭР - селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

ТТГ - тиреотропный гормон

Т - тестостерон

УГС - урогенитальный синдром

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ЧАФ - число антральных фолликулов

ASRM (American Society for Reproductive Medicine) - Американское общество репродуктивной медицины

ESE (European Society of Endocrinology) - Европейское общество эндокринологов

FDA (Food and Drug Administration) - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

FRAX (fracture risk assessment tool) - метод оценки риска переломов

GSM (genitourinary syndrome of menopause) - генитоуринарный синдром

IMS (International Menopause Society) - Международное общество по менопаузе

ISSWSH (International Society for the Study of Women's Sexual Health) - Международное общество по проблемам женского сексуального здоровья

NAMS (North American Menopause Society) - Североамериканское общество по менопаузе

NIA (National Institute on Aging) - Национальный институт по проблемам старения

STRAW (Stages of reproductive aging workshop) - стадии репродуктивного старения

EFSA (European Food Safety Authority) – Европейское общество по контролю пищевых продуктов

Основные термины

Менопауза - стойкое отсутствие менструации, вызванное прекращением функциональной активности яичников. Менопауза устанавливается ретроспективно-спустя 12 месяцев после последней менструации.

Период менопаузального перехода - манифестирует началом колебаний продолжительности менструального цикла.

Постменопауза - начинается от периода последней менструации и разделяется на раннюю (первые 5 лет) и позднюю стадии, которая по времени весьма условна и переходит в период старости.

Климактерический синдром - симптомокомплекс, характеризующийся вазомоторными проявлениями, гипергидрозом, различными эмоционально-аффективными расстройствами, нарушением сна как результат дезадаптации организма к дефициту эстрогенов.

Вазомоторные симптомы - клинические проявления нарушения всех форм вегетативной регуляции (сердцебиение, лабильность пульса и артериального давления, приливы жара, чувство затруднения дыхания и т.д.)

Постменопаузальный остеопороз - системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением архитектоники костной ткани и прогрессированием снижения минеральной плотности кости, что приводит к снижению прочности кости и повышению риска переломов.

Генитоуринарный или урогенитальный синдром - симптомокомплекс, ассоциированный со снижением уровня эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя патологические изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре.

Уровни доказательности и степени рекомендаций (согласно методическим рекомендациям Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании).

1. Уровни доказательности

<1++>	Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с очень низким риском систематической ошибки
<1 + >	Корректно выполненные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки
<1 ->	Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки
<2++>	Высококачественные систематические обзоры исследований по типу случай-контроль или когортных исследований или высококачественные исследования по типу случай-контроль или когортные исследования с очень низким риском искажения, систематической ошибки или случайных результатов и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
<2+>	Корректно выполненные исследования по типу случай-контроль или когортные исследования с низким риском искажения, систематической ошибки или случайных результатов и средней вероятностью причинной взаимосвязи
<2->	Исследования по типу случай-контроль или когортные исследования с высоким риском искажения, систематической ошибки или случайных результатов и значительным риском отсутствия причинной взаимосвязи
<3>	Неаналитические исследования, например, описания клинических случаев, серии случаев
<4>	Мнение эксперта

2. Степени рекомендаций

A	Не менее одного мета-анализа, систематического обзора или рандомизированного контролируемого исследования с оценкой 1++, напрямую связанного с целевой популяцией; либо систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, или доказательная база, состоящая главным образом из исследований с оценкой 1+, напрямую связанных с целевой популяцией и характеризующаяся общей согласованностью результатов
----------	---

В	Доказательная база, включающая исследования с оценкой 2++, напрямую связанные с целевой популяцией, и характеризующаяся общей согласованностью результатов; либо экстраполированные данные из исследований с оценкой 1++ или 1+
С	Доказательная база, включающая исследования с оценкой 2+, напрямую связанные с целевой популяцией, и характеризующаяся общей согласованностью результатов; либо экстраполированные данные из исследований с оценкой 2++
Д	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные из исследований с оценкой 2+

Введение

За последние несколько десятилетий периоды менопаузального перехода и постменопаузы привлекали к себе интерес врачей различных специальностей. Это связано с более глубоким пониманием основных особенностей непростого периода в жизни женщины, его возможных осложнений, связанных со здоровьем, ухудшением качества жизни. Анализ мировой статистики продемонстрировал неуклонное увеличение продолжительности жизни и, соответственно, рост популяции женщин в возрасте старше 60 лет. Основная тенденция к старению населения ассоциирована с ростом именно возрастных заболеваний. Однако, само понятие старение не должно находиться в контексте негативного отношения. Менопауза - это естественный этап жизни женщин и только в некоторых случаях гормональная перестройка, характерная для данного периода может послужить неким толчком для развития ряда патологических изменений. Поэтому, не борьба с возрастными изменениями, а поддержание оптимальной активности и полноценного качества жизни пациенток должны быть целью коррекции негативных проявлений дефицита эстрогенов и осложнений, связанных с ним.

I. Менопауза

Менопауза - стойкое прекращение менструации, связанное с окончательным исключением функциональной активности яичников. Менопауза устанавливается ретроспективно, через 12 месяцев после последней менструации.

По МКБ 10 пересмотра менопауза кодируется как **N95.1 - Менопауза и климактерическое состояние у женщины.**

Классификация менопаузы:

- *естественная* (или самопроизвольная);
- *индуцированная*: ятрогенная (в результате химиотерапии, лучевой терапии, терапии аналогами гонадотропин-рилизинг гормона) и хирургическая (в результате двусторонней овариоэктомии).

В зависимости от возраста наступления менопауза классифицируется как:

- *своевременная* (45-55 лет);
- *ранняя* (40-44 года);
- *преждевременная* (до 40 лет).

Этиология и патогенез:

Считается, что возрастные изменения репродуктивной системы начинаются гораздо раньше, чем полагали ранее, как правило, после 35 лет, т.е. за 10-15 лет до появления первых нарушений менструального цикла. Данные изменения ассоциированы с сокращением числа ооцитов в яичниках, максимальное количество которых насчитывается на 22-28 неделе гестации. Далее отмечается постепенное логарифмическое снижение овариального резерва, вплоть до его полного истощения примерно к 50 годам. За несколько лет до менопаузы отмечается снижение чувствительности ткани яичников к влиянию гонадотропных гормонов, в результате чего отмечается их постепенное повышение уровня (сначала фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), позднее лютеинизирующего гормона (ЛГ)). В связи с возможными флюктуациями значений ФСГ в сыворотке крови, диагностическая ценность данного показателя несколько снижается. Резкие гормональные изменения могут свидетельствовать о возможности отдельных овуляторных циклов. Уровень ФСГ, превышающий 30 МЕ/л, соответствует постменопаузальному статусу женщины. Со временем продукция эстрадиола в гранулезных клетках и тека-клетках становится недостаточной для стимуляции изменений в эндометрии, развивается аменорея. Средняя продолжительность промежутка времени от момента нарушения менструального цикла до становления постменопаузы составляет около 4 лет.

Эпидемиология.

Средний возраст наступления менопаузы в РФ составляет 49-51 год. Популяция женщин, находящихся в пери- и постменопаузе насчитывает более 21 млн [1,2]. В 75-80% случаев на фоне возрастного снижения и далее прекращения функции яичников наблюдаются те или иные симптомы дефицита эстрогенов [3]. Наиболее часто (до 87%) пациенток в пери- и постменопаузе беспокоят вазомоторный проявления: приливы «жара» и гипергидроз. Умеренная и тяжелая степень данных проявлений достигает 33% [4]. Средняя продолжительность приливов составляет 7,4 года, причем у женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода эта цифра достигает 11,8 лет [5].

Разнообразие менопаузальных расстройств, степени тяжести данных проявлений в значительной степени объясняется генитальной и экстрагенитальной локализацией рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а также их степенью активности в гормонозависимых тканях. Широкий спектр дезадаптационных проявлений на фоне дефицита эстрогенов диктует клиницистам персонафицировано подходить к подбору терапии.

II. Стадии старения репродуктивной системы

Клинико-гормональное обоснование стадий старения репродуктивной системы женщин (РС).

Концепция старения репродуктивной системы женщины в течение нескольких десятилетий строилась на теории истощения овариального резерва яичников. Результаты многочисленных исследований подтвердили возрастные особенности эндокринной функции РС. К основным показателям оценки овариального резерва можно отнести фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ), ингибин В и ультразвуковую оценку числа антральных фолликулов (ЧАФ). Следует отметить, что данные маркеры не являются обязательными для диагностики менопаузы. Что же касается АМГ и ингибина В, не разработаны международные стандарты для их определения у женщин в менопаузе. Гормональные изменения, касающиеся РС начинаются уже с 35-37 лет и становятся наиболее заметными к 40 годам [6].

А.Е.Treloar еще в 1967 году в своих многочисленных работах отмечал концепцию менопаузального перехода, основанную именно на нарушении цикличности менструаций [7]. Он установил начало менопаузального перехода (примерно с 45 лет) и его среднюю продолжительность (4,5 года). Нарушение регулярной цикличности менструаций было определено как достоверный клинический критерий старения РС. Вначале, как правило, происходит укорочение менструального цикла (МЦ), далее, наоборот, менструации становятся редкими и заканчиваются вовсе. Считается, что менопауза наступает при критическом снижении овариального резерва - менее 1000 фолликулов [8].

В 2001 году группой экспертов были разработаны критерии репродуктивного старения Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW-1). Согласно которым, жизнь женщины была разделена на 3 основных периода: I-репродуктивный, II-менопаузальный переход, III- постменопауза. Но данная система критериев была применима только для популяции здоровых женщин и в ней не учитывались сопутствующие заболевания, наследственный и собственный анамнез жизни и т.д.

Спустя 10 лет, данная система была дополнена и усовершенствована на основании результатов, полученных в ходе крупных когортных исследований: Мельбурнский проект оценки состояния здоровья женщин среднего возраста, Сиэтлского исследования по изучению состояния здоровья женщин среднего возраста, Национального исследования состояния здоровья женщин (STRAW+10). Кроме того, в формировании данного проекта участвовали: Американское общество репродуктивной медицины (ASRM), Международное общество по менопаузе (IMS), Северо-Американское общество по менопаузе (NAMS), Европейское общество эндокринологов (ESE), Национальный институт по проблемам старения (NIA).

Каждый этап старения РС разделен на ранний, расцвет (только для репродуктивного периода) и поздний этапы. Таким образом, выделяют 10 основных стадий от -5 до +2. Несмотря на то, что вазомоторные симптомы (ВМС) являются наиболее частыми проявлениями дефицита эстрогенов, их не следует использовать в качестве маркеров для определения стадии старения РС. ВМС диагностируются и у женщин репродуктивного периода и в течение нескольких лет после последней менструации. Для определения стадии старения РС используются в основном изменения менструальных кровотечений. На схеме (см. ниже) представлены основные этапы старения РС согласно STRAW+10 от 2011 года.

Этапы старения репродуктивной системы женщины согласно критериям Stages of Reproductive Aging Workshop от 2011 года [9].

	Менархе				ПМ (0)						
Стадия	-5	1-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2	
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД			ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний			Поздний	
					<i>Перименопауза</i>						
Продолжительность	<i>различная</i>				<i>различная</i>	1-3 года	2 года (1+)	3-6 лет	<i>Остальной период жизни</i>		
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ											
Менструальный цикл	Различный или регулярный	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения обильности/продолжительности	Различная продолжительность Стабильные колебания длительности последовательных циклов ≥ 7 дней	Период аменорей ≥ 60 дней					
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ											
Эндокринные ФСГ АМГ			Низкий Низкий	Различный* Низкий	↑ Различный* Низкий	↑ >25 МЕ/л** Низкий	↑ Различный* Низкий	Стабильный Очень низкий			
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий			
Количество антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое			
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ											
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>Вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>Весьма вероятно</i>			<i>Усугубление симптомов уrogenитальной атрофии</i>	

* Кровь исследуют на 2-5 день менструального цикла ↑ - повышенный

**Приблизительный ожидаемый уровень основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза

ПМ- последняя менструация; ФСГ- фолликулостимулирующий гормон; АМГ- антимюллеров гормон.

Данные критерии неприменимы для женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), с аблацией эндометрия, с односторонней овариэктомией или гистерэктомией в анамнезе.

При синдроме поликистозных яичников, как правило, отмечается, олигоменорея, не связанная с истощением овариального резерва. По некоторым данным, у части пациенток с СПКЯ менопауза может наступить в более поздний возраст или менструальный цикл может оставаться регулярным даже на фоне старения РС.

У пациенток с ПНЯ изначально отмечается гипогонадотропное состояние (до 40 лет) и регулярный менструальный цикл. При последующем истощении овариального резерва повышаются уровни ФСГ (>40 МЕ/л), развивается олиго- и аменорея.

Установить стадию репродуктивного старения у женщин, перенесших гистерэктомию или абляцию эндометрия по характеру изменений МЦ не представляется возможным, а определение эндокринных маркеров (ФСГ в сыворотке крови) проводится не ранее, чем через 3 месяца после оперативного вмешательства [10].

III. Диагностика

Ранее термин «климактерический синдром» носил собирательный характер и включал все изменения (вазомоторные, психо - эмоциональные, соматические и т.д.), возникающие на фоне состояния дефицита эстрогенов. По характеру проявлений и времени возникновения все климактерические расстройства подразделялись на 3 группы: ранние, средневременные и поздние. Сегодня принято выделять ранние (ранние и средневременные объединены в одну группу) проявления, эффективно купирующиеся на фоне менопаузальной гормональной терапии. И поздние менопаузальные расстройства, развивающиеся при длительном дефиците эстрогенов, которые могут носить необратимый характер

Классификация климактерических расстройств:

I группа – ранние симптомы:

- вазомоторные – приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертензия, учащенное сердцебиение;
- эмоционально-вегетативные – раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо;
- урогенитальные – сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгия, недержание мочи;
- кожа и ее придатки – сухость кожи, ломкость ногтей, появление морщин, выпадение волос;

- сексуальная дисфункция.

II группа – поздние обменные нарушения:

- сердечно-сосудистые (дислипидемия, атеросклероз);

- скелетно-мышечные (сакропения, постменопаузальный остеопороз, остеоартриты);

- метаболические (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, СД II типа);

- болезнь Альцгеймера.

Для оценки степени тяжести менопаузальных расстройств можно использовать шкалу Грина.

**Шкала Грина
ОЦЕНКА СИМПТОМОВ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА
ШКАЛА ГРИНА**

ФИО _____

ВОЗРАСТ _____

НОМЕР

ТЕЛЕФОНА _____

СИМПТОМЫ	НЕТ	СЛАБЫЕ (1)	УМЕРЕННЫЕ (2)	ТЯЖЕЛЫЕ (3)
Сердцебиение и тахикардия				
Чувство напряжения, нервозность				
Нарушение сна				
Возбудимость				
Панические атаки				
Нарушение концентрации				
Усталость				
Потеря интереса ко				

многим вещам				
Депрессии				
Плаксивость				
Раздражительность				
Головокружение, обмороки				
Напряжение и сдавление в голове и теле				
Чувство онемения и дрожь в теле				
Головные боли				
Мышечные и суставные боли				
Слабость в конечностях				
Затруднения дыхания				
Приливы				
Ночная потливость				
Потеря интереса к сексу				

1-11 СЛАБЫЕ 12-19 СРЕДНИЕ >20- ТЯЖЕЛЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КС

При опросе пациентки необходимо выяснить ее соматический и наследственный анамнез (наличие онкологических заболеваний у родственников первой линии: рак молочной железы, эндометрия, яичников, кишечника; тромбоэмболических осложнений, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, включая низко- и аатравматичные переломы), вредные привычки, хирургические вмешательства, факт текущей или ранее проведенной какой-либо лекарственной терапии.

Физикальное обследование

Включает оценку общего физического состояния, измерение роста и массы тела, подсчет индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ), измерение артериального давления (АД), осмотр и пальпацию молочных желез, гинекологический осмотр.

Лабораторная диагностика

- ФСГ (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности <2++>),
- E2 (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности <2++>)[11],
- ТТГ для исключения заболеваний щитовидной железы,
- определение уровня витамина D при отягощенной наследственности по остеопорозу или подозрению на него (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности <2++>) [12].

Инструментальная диагностика

- ультразвукография (подсчет числа антральных фолликулов (ЧАФ) и измерение объема яичников (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности <2++>);
- комплексное уродинамическое исследование при наличии признаков генитоуринарного синдрома (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности <2+>)[13];
- денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра при наличии факторов риска остеопороза (двухэнергетическая рентгеноабсорбциометрия - ДЭРА) (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности <1+>);
- оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) у женщин в постменопаузе старше 50 лет (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности <1+>) [14].

IV. Лечение (менопаузальная гормональная терапия)

При планировании терапевтической коррекции менопаузальных расстройств, клиницисты должны преследовать две основные цели: купирование ранних вазомоторных симптомов и профилактика метаболических изменений, которые в

дальнейшем могут послужить почвой для развития таких грозных осложнений как атеросклероз, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и т.д.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) относится к первой линии терапии климактерических расстройств. Залогом оптимальной эффективности терапии является ее своевременность, т.е. назначение в период так называемого «терапевтического окна». Данное требование относится как к гормональной терапии, так и альтернативным методам лечения.

В 2016 году опубликованы рекомендации по сохранению здоровья женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии. Данное руководство подготовлено группой экспертов Международного общества по менопаузе (IMS) (при участии Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Североамериканского общества по менопаузе (NAMS)) на основании анализа крупных контролируемых исследований и базы данных Medline, Pubmed, Кохрановской библиотеки [15].

Основные положения IMS* относительно МГТ.

<ul style="list-style-type: none">• МГТ относится к первой линии терапии вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии
<ul style="list-style-type: none">• На фоне МГТ возможно купирование менопаузальных расстройств общего характера, таких как эмоциональная лабильность, нарушение сна, снижение либидо, боли в мышцах и суставах
<ul style="list-style-type: none">• На фоне МГТ улучшается качество жизни
<ul style="list-style-type: none">• Для обеспечения адекватной эффективности МГТ подбирается в индивидуальном порядке с учетом симптомов, персонального и семейного анамнеза, результатов исследований, предпочтений и ожиданий женщины
<ul style="list-style-type: none">• Для поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе МГТ подбирается в комплексе с коррекцией образа жизни, питания, физической активности, вредных привычек
<ul style="list-style-type: none">• Риски и польза МГТ имеют возрастные особенности
<ul style="list-style-type: none">• МГТ представлена широким спектром схем, компонентов и их доз, которые имеют свои недостатки и преимущества. Однако, доказательная база различий и преимуществ весьма ограничена
<ul style="list-style-type: none">• Женщины с преждевременной и ранней менопаузой имеют более высокий риск остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, аффективных и когнитивных расстройств. Таким женщинам МГТ назначается до среднего возраста менопаузы
<ul style="list-style-type: none">• Пациентам должна быть предоставлена информация о пользе и возможных рисках МГТ
<ul style="list-style-type: none">• Рекомендовать МГТ не следует при отсутствии четких показаний
<ul style="list-style-type: none">• МГТ требует соответствующего контроля (не реже 1 раза в год) со стороны врача в виде объективного осмотра, проведения лабораторных и инструментальных методов исследования, коррекции образа жизни и хронических заболеваний

<ul style="list-style-type: none"> • Для женщин, начавших МГТ до 60 лет, причины для обязательного ограничения продолжительности данной терапии отсутствуют
<ul style="list-style-type: none"> • Вопрос о продолжительности МГТ решается с учетом настоящих рисков и пользы, а также конкретных целей
<ul style="list-style-type: none"> • Подбор МГТ осуществляется по принципу минимальной эффективной дозы. Однако, в настоящее время отсутствуют достоверные данные относительно протективного влияния низких доз при долгосрочном назначении МГТ на риск переломов, онкологических и сердечно-сосудистых осложнений

IMS*-International Menopause Society, Международное общество по менопаузе

Основные принципы IMS относительно изменений тела в зрелом возрасте

Абсолютное увеличение массы тела в зрелом возрасте не ассоциировано с менопаузой [B]
Увеличение общей массы жировой ткани и накопление абдоминального жира даже у женщин с нормальным ИМТ ассоциированы с гормональными изменениями на фоне менопаузы [B]
Адекватные калораж пищи и физическая активность являются важным условием контроля веса
На фоне МГТ ослабляется накопление абдоминальной жировой ткани, уменьшается общая жировая масса, повышается чувствительность к инсулину и снижается риск развития СД II типа [A]

Перечень обследований перед назначением МГТ

- Цитологическое исследование мазков (соскобов) с поверхности шейки матки (наружного маточного зева) и цервикального канала на атипию — **РАР-тест**;
- УЗИ органов малого таза (при толщине эндометрия более 4 мм МГТ противопоказана);
- Обследование молочных желез: пальпация, маммография в 2 проекциях в 35–50 лет каждые 2 года, при неблагоприятном анамнезе и после 50 лет — ежегодно;
- Биохимический анализ крови: липидограмма, глюкоза, печеночные ферменты (при наличии показаний);
- Гемостазиограмма с D-димерами, анализ крови на тромбофилические мутации (при наличии показаний);
- УЗИ брюшной полости, колоноскопия (при наличии показаний);
- Определение уровня витамина D, остеоденситометрия, определение 10-летнего риска переломов по FRAX (при наличии показаний).

Режимы МГТ [16].

I. Монотерапия.

Монотерапия эстрогенами (17β-эстрадиол, эстрадиола валерат, эстриол) показана пациенткам с удаленной маткой. Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный - гели, пластыри; вагинальный — таблетки, кремы, свечи, кольца, капсулы; инъекционный). Терапия в виде прерывистых курсов или непрерывного режима.

Монотерапия прогестагенами предусмотрена для фазы менопаузального перехода или в перименопаузе с целью регуляции менструального цикла и лечения гиперпластических процессов эндометрия. Используется микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально. С контрацептивной и лечебной целью возможно введение внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС).

II. Комбинированная терапия в циклическом режиме.

Двухфазные препараты назначаются в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе — в прерывистом циклическом режиме или в непрерывном циклическом режиме. Следует информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом.

III. Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме.

Назначается в постменопаузе. Эстрогены с прогестагенами, низкодозированные, ультранизкодозированные. Тканеселективный модулятор эстрогенной активности (тиболон), который в организме метаболизируется в эстроген, гестаген и андроген. Возможные варианты режимов МГТ, комбинаций эстрогенов и прогестагенов представлены в таблице ниже.

Препараты для МГТ

Препарат	Эстроген	Прогестаген	Фазность
Препараты, используемые в перименопаузе (циклический режим)			
Климонорм	Эстрадиола валерат 2 мг	Левоноргестрел 0,15 мг	двухфазный
Климен	Эстрадиола валерат 2 мг	Ципротерона ацетат 1 мг	двухфазный
Цикло-Прогинова	Эстрадиола валерат 2 мг	Норгестрел 0,5 мг	двухфазный
Дивина	Эстрадиола валерат 2 мг	Медроксипрогестерона ацетат 10 мг	двухфазный
Дивисек	Эстрадиола валерат 2 мг	Медроксипрогестерона ацетат 10 мг	трехфазный
Трисеквенс	17 β -эстрадиол 1,2 мг	Норэтистерона ацетат 1 мг	трехфазный
Фемостон 2/10	17 β -эстрадиол 2 мг	Дидрогестерон 10 мг	двухфазный
Фемостон 1/10	17 β -эстрадиол 1 мг	Дидрогестерон 10 мг	двухфазный
Препараты, используемые в постменопаузе (непрерывный режим)			
Анжелик	17 β -эстрадиол 1 мг	Дроспиренон 2 мг	монофазный
Анжелик микро	17 β -эстрадиол 0,5 мг	Дроспиренон 0,25 мг	монофазный
Климодиен	Эстрадиола валерат 2 мг	Диеногест 2 мг	монофазный
Клиогест, Паузогест	17 β -эстрадиол 2 мг	Норэтистерона ацетат 1 мг	монофазный
Индивина 1/ 2,5; 1/ 5; 2/ 5	Эстрадиола валерат 1,2 мг	Медроксипрогестерона ацетат 2,5, 5 мг	монофазный
Фемостон 1/5	17 β -эстрадиол 1 мг	Дидрогестерон 5 мг	монофазный

Монотерапия эстрогенами			
Эстрофем	17β-эстрадиол 2 мг	-	монофазный
Прогинова	Эстрадиола валерат 2 мг	-	монофазный
Дивигель	17β-эстрадиол 0,5; 1 мг	-	монофазный
Эстрожель	17β-эстрадиол 0,75; 1,5 мг	-	монофазный
Климара (пластырь)	17β-эстрадиол 50 и 100 мкг	-	монофазный
Монотерапия прогестагенами			
Утрожестан	-	Микронизированный прогестерон 100 и 200 мг	монофазный
Дюфастон	-	Дидрогестерон 10 мг	монофазный
Мирена (внутриматочная система)	-	Левоноргестрел 52 мг	монофазный
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов			
-	Конъюгированные эквинные эстрогены 0,45 мг+базедоксифен 20 мг	-	Нет регистрации в РФ
Осфен	Оспемифен 60 мг	-	Показание: диспареуния умеренной и тяжелой степени. Нет регистрации в РФ
Тканеселективный модулятор эстрогенной активности			
Ливиал	-	Тиболон 2,5 мг	монофазный
Производные эстриола			
Овестин (таблетки вагинальные)	Эстриол 2 мг	-	монофазный
Овестин (свечи)	Эстриол 0,5 мг в 1 дозе	-	монофазный
Овестин (крем)	Эстриол 0,5 мг в 1 дозе	-	монофазный
Гинофлор Э (таблетки вагинальные)	Эстриол 0,03 мг + ацидофильные лактобактерии	-	монофазный
Триожиналь (капсулы вагинальные)	Эстриол 0,2 мг + ацидофильные лактобактерии	Прогестерон 2 мг	монофазный

Преимущества и недостатки пероральной гормонотерапии

Преимущества	Недостатки
Простота в применении	Иногда требуется повышение дозы для достижения эффективности
Большой клинический опыт	Различная абсорбция
Экономическая выгода	Недостаточная абсорбция при заболеваниях ЖКТ
Широкий выбор	Влияние на синтез белков в печени
Возможность комбинации с пероральными гестагенами	Содержание лактозы
Влияние на показатели липидограммы (↑ЛПВП, ↓ЛПНП, аполипопротеина а)	Возможно ↑триглицеридов
Положительное влияние на эндотелий сосудов (↑ синтеза оксида азота и простациклина)	↓ синтеза желчных кислот и как результат предрасположенность к образованию камней в желчном пузыре

Парентеральный (трансдермальный) путь введения — обеспечивает высокую биодоступность лекарственного вещества в организм и может быть рекомендован даже при наличии относительных противопоказаний к пероральной гормональной терапии или в случае высокого риска нежелательных явлений при таковой.

Основные показания для назначения парентеральной МГТ:

- заболевания ЖКТ и в связи с этим вероятность недостаточной абсорбции лекарственного вещества;
- высокий риск венозной тромбоэмболии;
- дислипидемия до и на фоне пероральной МГТ;
- артериальная гипертензия (>170/100 мм.рт.ст.) и инсулинорезистентность;
- склонность к образованию камней в желчном пузыре;
- мигрень.

Преимущества и недостатки парентеральной гормонотерапии

Преимущества	Недостатки
Низкая доза «чистого» эстрадиола	Необходимость ежедневного дозирования
Простота применения	По принципу экономической выгоды уступают пероральным формам
Исключение эффекта первичного прохождения через печень	Возможны колебания абсорбции
Благоприятный профиль безопасности в отношении липидов крови: снижение триглицеридов	Прогестерон не может быть добавлен в гель
Кожные аллергические проявления редки	Меньшее влияние, чем у пероральных форм на уровень ЛПВП
Постоянная система дозирования	Сложно применять в жарком и влажном климате

Физиологическое соотношение E2/E1	При использовании пластыря уровень эстрадиола в сыворотке крови постепенно снижается со временем
Возможность быстрого прекращения лечения при необходимости	
Повышение приемлемости и продолжительности МГТ	
Низкая степень взаимодействия с другими препаратами	

Противопоказания для назначения МГТ

Абсолютные	Относительные
Кровотечение из половых путей неясного генеза	Миома матки
Рак молочной железы и эндометрия	Эндометриоз
Тяжелая дисфункция печени	Мигрень
Острая тромбоэмболия	Венозная тромбоэмболия в анамнезе
Аллергическая реакция к компонентам МГТ	Желчнокаменная болезнь
Кожная порфирия	Эпилепсия
Менингиома	Рак яичников в анамнезе

Основные положения IMS относительно различных влияний МГТ

<ul style="list-style-type: none"> • Сердечно-сосудистые заболевания
<ul style="list-style-type: none"> • Монотерапия эстрогенами снижает смертность от ИБС и общую смертность у пациенток в возрасте моложе 60 лет, с недавно наступившей менопаузой и без рисков сердечно-сосудистых осложнений [А]
<ul style="list-style-type: none"> • Данные относительно кардиопротективного влияния комбинированной эстроген-гестагенной терапии требуют проведения дополнительных исследований, хотя демонстрируют аналогичную тенденцию в Датском и Финском исследованиях [А]
<ul style="list-style-type: none"> • Назначение МГТ у пациенток старше 60 лет с целью профилактики ИБС не показано [А]
<ul style="list-style-type: none"> • Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)
<ul style="list-style-type: none"> • У пациенток с ВТЭ в анамнезе прием пероральных эстрогенов противопоказан [А]
<ul style="list-style-type: none"> • У пациенток с ожирением предпочтение следует отдавать трансдермальным формам эстрогенов [В]
<ul style="list-style-type: none"> • Риск ВТЭ увеличивается с возрастом и при наличии тромбофилических изменений. Абсолютный риск ВТЭ у женщин моложе 60 лет низкий. Использование трансдермальных форм гормональной терапии позволяет еще больше снизить риск ВТЭ
<ul style="list-style-type: none"> • При применении пероральной МГТ, непрерывный комбинированный режим, медроксипрогестерона ацетат и гестагены неперигнанового ряда (демегестон,

промегестон, номегестрола ацетат) ассоциированы с более высоким риском ВТЭ [С]
<ul style="list-style-type: none"> Решение вопроса и целесообразности проведения скрининга на наличие тромбофилий проводится только на основании личного и семейного анамнеза [D]
<ul style="list-style-type: none"> Центральная нервная система
<ul style="list-style-type: none"> Повышение когнитивной функции не является показанием для назначения МГТ [А]
<ul style="list-style-type: none"> МГТ не оказывает негативного влияния на когнитивную функцию [А]
<ul style="list-style-type: none"> У пациенток с хирургической менопаузой при своевременном назначении МГТ отмечается кратковременное улучшение когнитивной функции [В]
<ul style="list-style-type: none"> Фитоэстрогены (изофлавоноиды сои) не оказывают влияния на когнитивные функции [А]
<ul style="list-style-type: none"> МГТ на фоне развития деменции при болезни Альцгеймера не замедляет прогрессирования данного заболевания [А]
<ul style="list-style-type: none"> Своевременно начатая МГТ (в среднем возрасте) снижает риск болезни Альцгеймера и деменции [В]
<ul style="list-style-type: none"> Не имеется достоверных данных относительно влияния МГТ на уже развившуюся депрессию и ее риск у женщин в пере- и постменопаузе [А]
<ul style="list-style-type: none"> МГТ не повышает частоту приступов эпилепсии [В]
<ul style="list-style-type: none"> Влияние МГТ на риск развития болезни Паркинсона, мигрени, рассеянного склероза не известно [В]
<ul style="list-style-type: none"> Общее и сексуальное качество жизни
<ul style="list-style-type: none"> При обследовании пациентки необходимо диагностировать все возможные причины снижения общего и сексуального качества жизни (менопаузальные расстройства, хронические заболевания, прием лекарственных препаратов, социальная адаптация и межличностные отношения, наличие диспареунии и т.д.) [А]
<ul style="list-style-type: none"> Диагностика и лечение генитоуринарного синдрома, вульвовагинальной атрофии позволит решить проблемы, связанные с диспареунией [В]
<ul style="list-style-type: none"> Системное применение препаратов дегидроэпиандростерона в РКИ не продемонстрировало преимуществ в сравнении с плацебо в отношении коррекции сексуальной дисфункции

Основные положения IMS относительно онкологических рисков при приеме МГТ

Рак молочной железы (РМЖ)
<ul style="list-style-type: none"> Риск РМЖ ассоциирован с наличием синтетического прогестагенного компонента в составе МГТ (например, медроксипрогестерона ацетат) и зависит от ее длительности [В]
<ul style="list-style-type: none"> Использование микронизированного прогестерона и дидрогестерона в составе МГТ ассоциировано с меньшим риском РМЖ [С]
<ul style="list-style-type: none"> После отмены МГТ риск РМЖ снижается [В]
<ul style="list-style-type: none"> У женщин, перенесших РМЖ в анамнезе риск рецидива данного заболевания остается неизвестным

<ul style="list-style-type: none"> • Риск РМЖ может быть снижен путем коррекции образа жизни (снижение массы тела, исключение злоупотребления алкоголем и т.д.) [D]
Патология эндометрия и маточные кровотечения
<ul style="list-style-type: none"> • Маточное кровотечение в постменопаузе - это 1-14% вероятность рака эндометрия [A]
<ul style="list-style-type: none"> • Биопсия эндометрия информативна только в случае 50% (и более) онкологического поражения слизистой матки [B]
<ul style="list-style-type: none"> • Монотерапия эстрогенами ассоциирована с риском развития гиперплазии и рака эндометрия [A]
<ul style="list-style-type: none"> • Для защиты эндометрия требуется назначение прогестагенов в адекватных дозах (в зависимости от дозы эстрогена, ИМТ пациентки и т.д.) [A]
Рак яичников
<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточно данных о влиянии МГТ на риск развития рака яичников
Рак легких
<ul style="list-style-type: none"> • Исследования WHI не продемонстрировали значимого увеличения риска рака легких у женщин, принимающих МГТ [A]
<ul style="list-style-type: none"> • Курящие пациентки в исследовании WHI имели более высокие риски развития рака легких при приеме МГТ [B]
Колоректальный рак
<ul style="list-style-type: none"> • МГТ снижает риск развития колоректального рака [B]. Данный протективный эффект сохраняется в течение 4 лет после отмены МГТ [A]
<ul style="list-style-type: none"> • Монотерапия эстрогенами не влияет на данный риск [A]
<ul style="list-style-type: none"> • Не известно влияние непероральной МГТ на риск колоректального рака
<ul style="list-style-type: none"> • С целью снижения риска развития колоректального рака МГТ назначать не следует [D]
<ul style="list-style-type: none"> • Прием тиболона снижает риск рака толстой кишки у женщин в возрасте 60-79 лет [A]
Рак шейки матки (РШМ)
<ul style="list-style-type: none"> • При приеме МГТ риск развития РШМ не увеличивается [A]
Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)
<ul style="list-style-type: none"> • Связь приема МГТ и ГЦР отсутствует [C]
<ul style="list-style-type: none"> • У пациенток с двусторонней овариэктомией риск ГЦР увеличивается [C]
Рак желудка
<ul style="list-style-type: none"> • Прием МГТ связан со снижением риска развития рака желудка [C]

V. Преждевременная недостаточность яичников

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ)- первичный гипогонадизм, развивающийся у женщин до 40 лет.

Причины ПНЯ:

-первичные: генетические, хромосомные, премутации генов «кандидатов» (FMR 1), ферменопатии, аутоиммунные заболевания;

-вторичные: двусторонняя овариэктомия, химио- и лучевая терапия, гистерэктомия без овариэктомии, эмболизация маточных артерий.

Обследование при ПНЯ:

- Гормональное исследование: ФСГ, ЛГ, Е2, тестостерон, АМГ, ингибин В, пролактин, ТТГ, АКТГ, ДГЭА-С, кортизол.
- Ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез.
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (при необходимости).
- Хромосомный анализ для пациенток моложе 30 лет.
- Аутоиммунный скрининг для исключения полиэндокринопатии.

Основные положения IMS относительно ПНЯ.

• Диагностическим критерием является повышение ФСГ >40 МЕ/л при двукратном измерении с интервалом 4-6 недель
• При ПНЯ отмечается более высокий риск остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, аффективных и когнитивных расстройств.
• При ПНЯ МГТ относится к первой линии терапии до среднего возраста менопаузы [B]
• МГТ не является средством контрацепции при ПНЯ
• Не следует проводить стимуляцию овуляции при ПНЯ препаратом кломифен цитрат и гонадотропинами рутинно вследствие отсутствия подтверждения их преимуществ [B]
• Проведение программы ЭКО с донацией ооцита/эмбриона отличается высокой эффективностью [A]

VI. Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС)

С 90-х годов урогинекологи пользовались термином вульвовагинальная атрофия. В 2014 г. эксперты NAMS и ISSWSH данный термин заменили на менопаузальный генитоуринарный синдром (GSM-genitourinary syndrome of menopause, ГУМС). По их мнению, ГУМС наиболее точно соответствует требованиям с точки зрения обозначения проблемы. Отечественные специалисты считают, что такие привычные термины как урогенитальный синдром, или урогенитальные расстройства, включающий вагинальные и мочевые симптомы могут быть взаимозаменяемыми на термин менопаузальный генитоуринарный синдром.

Генитоуринарный менопаузальный или урогенитальный синдром (ГУМС или УГС) - симптомокомплекс, ассоциированный со снижением уровней эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. Появление симптомов УГС связано с дистрофическими изменениями (ишемия и атрофия) эстрогензависимых тканей урогенитального тракта. Ощелачивание влагалищной среды способствует развитию дисбиотических процессов и воспаления [17,18].

В клинической картине ГУМС выделяют симптомы, связанные с вагинальной и цистоуретральной (расстройства мочеиспускания) атрофией.

Симптомы вагинальной атрофии:

- сухость, зуд, жжение во влагалище
- диспареуния
- рецидивирующие выделения из влагалища
- контактные кровянистые выделения
- опущение стенок влагалища
- сексуальные нарушения

Расстройства мочеиспускания:

- поллакиурия (мочеиспускание более 8 раз в сутки)
- ноктурия (более одного эпизода мочеиспускания за ночь)
- urgentные позывы к мочеиспусканию
- urgentное недержание мочи
- стрессовое недержание мочи (при чихании, смехе, кашле, любой физической нагрузке)
- рецидивирующие инфекции мочевых путей

Обследование при ГУМС:

-Цитологическое исследование: определение индекса созревания эпителия влагалища (ИСЭВ) (**уровень убедительности рекомендаций C, уровень достоверности <2+>**);

- определение pH влагалищного содержимого (**уровень убедительности рекомендаций D, уровень достоверности <2->**) [19];

- Комплексное уродинамическое исследование (**уровень убедительности рекомендаций C, уровень достоверности <2+>**) [20].

Основные положения IMS относительно ГУМС

- | |
|---|
| • Частота недержания мочи положительно коррелирует с возрастом |
| • Назначение эстрогенов эффективно при лечении симптомов ГУМС |
| • При ГУМС требуется долгосрочная терапия эстрогенами. В случае отмены гормональной терапии возможно рецидивирование симптомов ГУМС. На фоне локального использования эстрогенов (с низкой активностью или в низких дозах) не обнаружено системных рисков [B] |
| • Системная МГТ не имеет преимуществ перед ее локальными формами в случае недержания мочи, урогенитальной атрофии, рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей [B] |
| • При гиперактивном мочевом пузыре первой линией терапии является коррекция образа жизни и тренировка мочевого пузыря. В качестве первой линии лекарственной терапии женщин с симптомами гиперактивного мочевого пузыря рекомендовано назначение антихолинергических препаратов в комбинации с локальными эстрогенами [A] |

<ul style="list-style-type: none"> • При стрессовой форме недержания мочи первой линией терапии является тренировка мышц тазового дна. Дулоксетин оказывает синергичное с консервативным лечение действием. К оперативным методам лечения можно отнести создание позадилобкового и трансобтураторного слинга.
<ul style="list-style-type: none"> • При чистой форме стрессового недержания мочи системная МГТ не показана [А]
<ul style="list-style-type: none"> • Регулярное интравагинальное использование дегидроэпиандростерона оказывает благоприятное влияние на диспареунию и вульвовагинальную атрофию <1->

Селективный модулятор эстрогеновых рецепторов –СМЭР (оспемифен 60 мг) одобрен FDA для системного лечения диспареунии умеренной и тяжелой степени тяжести на фоне вульвовагинальной атрофии у женщин, которые плохо переносят или не хотят принимать препараты эстрогенов <1++>.

VII. Постменопаузальный остеопороз

Постменопаузальный остеопороз (ПМО) - системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением архитектоники костной ткани и прогрессированием снижения минеральной плотности костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и повышению риска переломов.

Факторы риска остеопороза и переломов [21]

• Возраст старше 65 лет
• Женский пол
• Белая (европеоидная) раса
• Предшествующие переломы при небольшой травме
• Склонность к падениям
• Наследственность (семейный анамнез остеопороза, перелом шейки бедра)
• Системный прием глюкокортикоидов более 3х месяцев
• Низкая физическая активность
• Длительная иммобилизация
• Гипогонадизм у мужчин и женщин
• Курение
• недостаточное потребление кальция
• дефицит витамина D
• злоупотребление алкоголем
• ИМТ <20 кг/м ² или вес менее 57 кг
• Снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации
• Низкая минеральная плотность ткани

Факторы риска гиповитаминоза D [22]

- Возраст старше 65 лет
- Ожирение
- Проживание в северных широтах с длинными зимами
- Темный цвет кожи
- Синдром мальабсорбции
- Нефротический синдром
- Печеночная недостаточность
- Прием антиконвульсантов
- Беременность, лактация и т.д.

Обследование при ПМО

Лабораторные методы исследования [21]:

- кальций и фосфор сыворотки крови;
- витамин D [25(OH)D₃] в сыворотке крови;
- паратгормон (ПТГ);
- маркеры формирования кости: остеокальцин, N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP) и костный изофермент щелочной фосфатазы;
- маркеры резорбции кости: дезоксипиридинолин в моче и В-Cross laps в сыворотке крови.

Инструментальные методы исследования [21]:

- денситометрия (двухэнергетическая рентгеноабсорбциометрия (ДЭРА) поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (**уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности <1+>**);

Критерии ВОЗ по интерпретации результатов ДЭРА у женщин:

- *норма* — показатели T-критерия от +2,5 до -1 стандартных отклонений от пиковой костной массы;
- *остеопения* — показатели T-критерия от -1 до -2,5 стандартных отклонений;
- *остеопороз* — показатели T-критерия -2,5 стандартных отклонений и ниже;
- *тяжелый остеопороз* — показатели T-критерия -2,5 стандартных отклонений и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов.

- рентгенография позвоночника для исключения остеопоротических переломов позвонков при наличии показаний.

Показания для рентгенографии позвоночника при ПМО

- боль в спине в сочетании
 - дебют боли в возрасте старше 50 лет
 - наличие диагностированного остеопороза
 - указание на падение с высоты собственного роста или подъем тяжести
 - длительный прием глюкокортикостероидов
 - возраст старше 55 лет
 - связь с предшествующей травмой
- снижение роста на 2 см и более за 1-3 года наблюдения или на 4 см с 25-летнего возраста
- выраженный грудной кифоз

- оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) у женщин в постменопаузе старше 50 лет (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности <1+> [14].

Рекомендуемые диагностические пороги концентрации витамина D в сыворотке крови и соответствующие вмешательства [12]

Концентрация 25(OH)D	Определение	Вмешательство
ниже 10 нг/мл (25 нмоль/л)	выраженный дефицит витамина D	Часто сопровождается клиническими проявлениями остеопороза. Медикаментозное лечение препаратами витамина D с целью насыщения
ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л)	дефицит витамина D	Медикаментозное лечение препаратами витамина D с целью насыщения
20-30 нг/мл (50 – 75 нмоль/л)	Недостаточность витамина D (субоптимальное поступление витамина D)	Требуются добавки витамина D с целью умеренного увеличения поступления
выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) и ниже 100 нг/мл (250 нмоль/л)	адекватное содержание витамина D (норма)	Вмешательство не требуется
выше 150 нг/мл (375 нмоль/л)	токсический уровень	Требует отмена добавок витамина D до снижения концентрации до нормального уровня

Дефицит потребления кальция [12]

Выявление дефицита потребления кальция проводят в группах риска, в которые входят:

- женщины в постменопаузе
- мужчины и женщины старше 65 лет
- женщины с аменореей (спортсменки, военнослужащие, пациентки с анорексией)
- беременные и кормящие женщины
- лица с непереносимостью лактозы
- лица с низким уровнем витамина D в сыворотке крови
- лица, принимающие некоторые лекарственные препараты (глюкокортикоиды, ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов)
- лица, страдающие заболеваниями кишечника (целиакия, мальабсорбция, хронические воспалительные заболевания кишечника).

Рекомендованные нормы приема кальция с пищей, мг/сут [12]

Возраст, лет	Женщины	Беременные	Кормящие
19-50	1000	1300	1400
51-60	1200		
61 и старше	1200		

Основные положения Российской Ассоциации по остеопорозу (РАОП) относительно дефицита витамина D [12]

- Пациентам с дефицитом витамина D рекомендованы более высокие нагрузочные дозы, чем для профилактики данного состояния. Стандартных режимов нагрузочной и поддерживающей терапии нативным витамином D до сих пор не существует.
- РАОП рекомендует в качестве общей нагрузочной дозы 300000-400000 МЕ витамина D или 50000 МЕ/нед (6-8 недель), или 6000-7000 МЕ/сут. Поддерживающая доза витамина D составляет 1500-2000 МЕ/сут.
- Пациентам с факторами риска дефицита витамина D рекомендованы более высокие дозы: 10000 МЕ/сут до достижения уровня витамина D 30 нг/мл, затем 3000-6000 МЕ/сут. Профилактические дозы для таких пациентов должны составлять не менее 800-1000 МЕ/сут.
- Если через 1 месяц нагрузочной терапии отмечается повышение уровня сывороточного кальция, следует отменить терапию витамином D и провести дообследование для исключения скрытого первичного гиперпаратиреоза
- Терапия препаратами витамина D требует проведения мониторинга данного витамина в сыворотке крови

Основные положения IMS относительно ПМО

• Коррекция образа жизни должна быть частью основного лечения ПМО [А]
• Подбор антирезорбтивной терапии должен осуществляться в соответствии с ее эффективностью, рисками и экономическими затратами
• МГТ рекомендована с целью профилактики остеопороза и переломов в ранней менопаузе (но не терапии!) [А]

Профилактика ПМО [21]

- В любом возрастном периоде адекватное поступление кальция и витамина D в организм человека предупреждает развитие остеопороза и связанных с ним переломов в течение последующей жизни.
- Пищевые источники кальция и витамина D являются предпочтительными в качестве первичной профилактики остеопороза. Первичная профилактика остеопороза подразумевает обеспечение адекватного питания, умеренной инсоляции и достаточной физической активности, влияющих на достижение пика костной массы и скорость ее последующего снижения.
- Синтетические добавки данных нутриентов рекомендованы пациентам с высоким риском остеопороза и переломов, связанных с ним. Продолжительность приема кальция и витамина D зависит от того, сохраняется ли риск либо дефицит.
- Женщинам моложе 60 лет в постменопаузе с целью профилактики остеопороза может быть назначена МГТ при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений.
- С целью профилактики постменопаузального остеопороза у пациенток с остеопенией может быть назначена золедроновая кислота.
- С целью профилактики стероидного остеопороза всем пациентам, принимающим глюкокортикоиды, показано назначение препаратов кальция и витамина D.

Терапия ПМО [21]

Немедикаментозные методы лечения

- Образовательные программы
- Физическая нагрузка, спортивная ходьба, плавание (бег и прыжки противопоказаны)
- Коррекция питания
- Отказ от курения и злоупотребления алкоголем
- Профилактика риска падения (коррекция зрения, оценка и изменения домашней обстановки, обучение правильному стереотипу движения, пользование тростью, ношение устойчивой обуви и т.д.)

Медикаментозное лечение

Для лечения остеопороза могут использоваться только препараты с доказанной клинической эффективностью в крупных многоцентровых исследованиях. Воспроизведенные (Дженерические) препараты должны также продемонстрировать абсолютную биоэквивалентность оригинальному препарату.

Все препараты для лечения остеопороза должны назначаться в сочетании с препаратами кальция и витамина D [23]. Рекомендованные нормы потребления кальция с пищей и диагностические пороги витамина D в сыворотке крови представлены выше. Добавки кальция рекомендованы при недостаточном его потреблении с пищей или в случае невозможности увеличения его поступления с продуктами питания. Оптимальным для приема является кальция карбонат, возможно его сочетание с цитратом. Дополнительный прием кальция в зависимости от потребности может составлять 500-1000 мг/сут. Препараты кальция принимают во время или после еды [12].

Терапия остеопороза должна проводиться не менее 3-5 лет. Лечение одновременно двумя препаратами патогенетического действия не проводится. Для достижения эффективности терапии важна приверженность пациента рекомендованному лечению, как по продолжительности, так и по правильности приема препарата.

Фармакологическая группа	Генерическое название	Схема и доза препарата
Азотсодержащие бисфосфонаты	<i>Алендронат</i>	70 мг x 1 раз в неделю, перорально
	<i>Ибандронат</i>	150 мг x 1 раз в месяц, перорально; 3 мг/3 мл x 1 раз в 3 месяца, внутривенно
	<i>Ризедронат</i>	2,5 или 5,0 мг x 1 раз в сутки, перорально
	<i>Золедроновая кислота</i>	5 мг x 1 раз в год, внутривенно для терапии остеопороза и 5 мг x 1 раз в 2 года, внутривенно для профилактики остеопороза
Другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию кости. Моноклональные антитела	<i>Деносумаб</i>	60 мг x 1 раз в 6 месяцев, подкожно
Корректор метаболизма костной и хрящевой ткани	<i>Терипаратид</i>	25 мкг x 1 раз в день, подкожно, курс терапии не более 18 месяцев
Селективные модуляторы	<i>Ралоксифен</i>	60 мг x 1 раз в сутки, перорально

эстрогеновых рецепторов	<i>Бazedоксифен</i>	20 мг x 1 раз в сутки, перорально
Стронция ранелат	<i>Стронция ранелат</i>	2 г x 1 раз в сутки, перорально Ограниченное использование у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

По решению Комитета по лекарственным препаратам (CHMP) Европейского медицинского агентства (EMA) от 20.07.2012 кальцитонин лосося (Миакальдик) больше не рекомендован к применению по показанию «остеопороз». Более подробная информация на сайте: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500130149.pdf

Мониторирование эффективности лечения [21]

- Интервалы между измерениями МПК с помощью аксиальной ДЭРА устанавливаются индивидуально. Не чаще 1 раза в год. При установленном положительном терапевтическом эффекте назначенного лечения остеопороза, интервал между измерениями МПК может составлять от 2 до 5 лет.
- Маркеры костного ремоделирования используются для оценки клинической эффективности и приверженности пациента терапии. Измерения проводят исходно и через 3 месяца терапии.
- Лечение считается эффективным при условии сохранения исходных значений МПК или ее увеличении
- Продолжающаяся потеря МПК или возникновение случаев а/низкотравматичных переломов на фоне терапии ассоциирована с низкой приверженностью пациента терапии

Основные положения IMS относительно кожи, хрящевой и соединительной ткани

Эстрогены влияют на соединительную ткань всего организма [A]
Увеличение частоты развития остеоартрита именно после наступления менопаузы свидетельствует о вовлечении эстрогенов в метаболизм хрящевой ткани [B]
На фоне МГТ снижается скорость дегенеративных изменений хрящевой ткани и необходимость в проведении оперативных вмешательств по замене суставов [A]
Системное или локальное использование МГТ способствует торможению возрастных изменений кожи [A]

Внескелетные эффекты кальция

Кальций и сердечно-сосудистый риск.

В ряде исследований была продемонстрирована обратная связь между приемом кальция, развитием сердечно-сосудистых заболеваний (а именно, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт) и снижением риска смерти от них. Протективное действие, вероятно, связано с благоприятными влияниями на факторы риска. К ним можно отнести снижение артериального давления, сывороточной концентрации атерогенных фракций липопротеидов и снижение массы тела. Однако, в некоторых исследованиях получены весьма неоднозначные данные [24-29].

Результаты мета-анализа, свидетельствующие о некотором повышении риска инфаркта миокарда на фоне монотерапии препаратами кальция (без витамина D), не позволяют сделать окончательные выводы и установить абсолютные методические ограничения в ее назначении. В ретроспективном анализе эпидемиологического исследования по результатам компьютерной томографии коронарных артерий и аортального клапана сердца у пациенток, принимающих добавки кальция (500-2000 мг/сут) и не использующих кальций не было отмечено статистической разницы в прогрессировании кальциевого индекса [30-32].

Кальций и риск развития рака.

В ряде крупных исследований был отмечен явный протективный эффект повышенного потребления кальция (с пищей и добавками) в отношении злокачественных опухолей легких, толстой кишки, матки и системы гемопоза. Однако, влияние кальция на заболеваемость раком молочной железы окончательно не установлено [33-35].

Кальций и риск развития мочекаменной болезни.

Согласно решению экспертного совета EFSA (European Food Safety Authority), прием кальция в дозе до 2400 мг/сут не ассоциирован с развитием хронической гиперкальциемии и ухудшением функции почек, а в дозе до 3000 мг/сут (с пищей или добавками) не сопровождается развитием мочекаменной болезни [36].

Внескелетные эффекты витамина D

Витамин D и сердечно-сосудистый риск.

Результаты проведенных исследований относительно влияния витамина D на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как первичной конечной точки неоднозначны. Не стоит рекомендовать прием витамина D с целью профилактики ССЗ [37].

Витамин D и риск развития рака.

По результатам многочисленных исследований оптимальный уровень витамина D в сыворотке крови (40-60 нг/мл или 100-150 нмоль/л) обеспечивает протективное

влияние в отношении таких онкологических заболеваний как рак молочной железы, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почек, ходжкинской и неходжкинских лимфом, толстого кишечника [38,39].

Витамин D и иммунная система.

Рецепторы к витамину D присутствуют почти во всех клетках иммунной системы, включая активированные Т- и В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки. В эпидемиологических исследованиях отмечена взаимосвязь между дефицитом витамина D и восприимчивостью к респираторным инфекциям, особенно к туберкулезу [40]. Витамин D является потенциальным модулятором дифференцировки и пролиферации иммунных клеток. Мета-анализ четырех исследований продемонстрировал протективное влияние витамина D в отношении сахарного диабета I типа [41]. Витамин D снижает риск развития рассеянного склероза и частоту его рецидивов [42].

VIII Терапия андрогенами

Основные положения IMS относительно терапии андрогенами

Уровни андрогенов снижаются с возрастом и естественная менопауза кардинально не изменяет их [A]

Андрогены влияют на сексуальную функцию, назначение препаратов тестостерона может быть оправдано при снижении либидо [A]
--

При обследовании пациентки необходимо исключить другие причины сексуальной дисфункции [A]

При отсутствии эффекта в течение 6 месяцев, терапию тестостероном следует отменить [A]
--

IX. Альтернативные методы терапии менопаузальных расстройств

В настоящее время при планировании коррекции менопаузальных расстройств нельзя забывать и о важности нефармакологической составляющей терапии. Изменение образа жизни, правильное и сбалансированное питание, поведенческая терапия, дыхательная гимнастика, гипноз, адекватная физическая активность, акупунктура, витаминотерапия, йога и т.д. могут внести свой вклад в лечение вазомоторных симптомов.

Основные положения IMS относительно образа жизни, питания и физической активности

• Регулярная физическая активность снижает показатели общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [B]
--

• Интенсивность физической нагрузки должна быть сопоставима с физическим состоянием пациенток зрелого возраста
--

• Снижение массы тела на 5-10 % эффективно купирует осложнения, ассоциированные с инсулинорезистентностью [B]

• Сбалансированное питание с ограничением содержания жиров, соли и алкоголя

(для мужчин не >30 г, для женщин не >20 г) рекомендовано в зрелом возрасте
• Рекомендован отказ от курения [А]
• Рекомендованы поддержание коммуникативных связей в социальной среде и интеллектуальная активность

Несомненно, МГТ относится к первой линии терапии менопаузальных расстройств. Необходимо помнить, что в связи с широким перечнем противопоказаний к приему гормональных препаратов в некоторых случаях приходится рассматривать альтернативные пути решения проблем, связанных с климактерием. Многие негормональные фармакологические средства эффективно купируют вазомоторные симптомы, но количество исследований по прямому сравнению с гормональными весьма ограничены. К препаратам альтернативной группы можно отнести:

- 1) Антидепрессанты - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС: венлафаксин, десвенлафаксин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин) и антиконвульсанты (габапентин);
- 2) Симптоматические средства (β -аланин);
- 3) Растительные препараты (фитоэстрогены).

Основные положения IMS относительно СИОЗС

• СИОЗС эффективно купируют вазомоторные симптомы у женщин в постменопаузе [А]
• У пациенток, принимающих терапию тамоксифеном не рекомендовано назначение пароксетина (влияние на метаболизм тамоксифена) [А]
• СИОЗС обладают более благоприятным профилем в отношении побочных эффектов в сравнении с габапентином [В]

Препараты на основе β -аланина в достаточной степени способны купировать вазомоторные симптомы (в том числе ночные приливы), однако, при долгосрочном применении не отмечено влияния на поздние осложнения, связанные с дефицитом эстрогенов и продолжительность жизни [43].

Растительные препараты: фитоэстрогены

Основу растительных препаратов, использующихся в климактерический период, составляют фитоэстрогены. Выделяют 6 основных групп фитоэстрогенов:

- 1) **Флавоны (лютеолин, апигенин)** (петрушка, сельдерей, чабрец, цитрусовые, боярышник) и их производные - **изофлавоны (генистеин, дайдзеин, эквол, биоханин А)** (бобовые культуры и красный клевер).
- 2) **Лигнаны (энтеролактон, энтеродиол)** (бобовые культуры, овощи, фрукты, отруби, масличные семена).
- 3) **Куместаны** (клевер, люцерна и других клубеньковые).

- 4) **Тритерпеноидные и стероидные сапонины** (Солодка, первоцвет, диоскорея, растения семейства аралиевых, листья наперстянки).
- 5) **Фитостеролы** (трава тысячелистника, лопух).
- 6) **Резорциловые кислотные лактоны.**

Наиболее изучены фитоэстрогены, содержащиеся в сое. Их специфическое влияние на клетку-мишень осуществляется на молекулярном уровне. Изофлавоны обладают слабым агонистичным (эстрогенным) и антогонистичным (антиэстрогенным) действием в зависимости от уровня эндогенных эстрогенов в организме. Проявляя минимальную эстрогенную активность и конкурируя с более мощными эндогенными эстрогенами за рецепторы, фитоэстрогены уменьшают общую эстрогенную нагрузку на организм, тем самым оказывают антиэстрогенное действие. И наоборот, при снижении выработки эстрогенов после установления менопаузы изофлавоны в определенной степени компенсируют это снижение посредством своего эстрогенного действия. Эти особенности действия фитоэстрогенов позволили отнести их к разряду природных селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов [44]. Диетические добавки, продукты питания, содержащие сою в последнее время стали достаточно популярными. В ряде исследований, у женщин в постменопаузе, регулярно принимающих в пищу сою, были отмечены более высокие значения минеральной плотности костной ткани [45,46]. В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании оценивался эффект 3-месячной диеты, содержащей соевые добавки (40 г в день) у женщин постменопаузального периода в сравнении с плацебо. Результаты исследования продемонстрировали эффективное купирование вазомоторных симптомов именно в основной группе [47].

Фитоэстрогены могут эффективно купировать климактерические симптомы, не увеличивая риск развития рака молочной железы и матки, а также риск сердечно-сосудистых заболеваний [48,49,50]. Это обусловлено тем, что гинестеин, являющийся одним из основных изофлавонов сои, обладает антиоксидантной активностью, ингибирует рост опухолевых клеток за счет своей антипролиферативной и антиангиогенной активности [51]. В рандомизированном клиническом исследовании также не было отмечено негативного влияния

изофлавонов на эндометрий [52]. Однако, в работе по определению долгосрочного влияния фитоэстрогенов на эндометрий авторами было продемонстрировано, что пятилетнее использование изофлавонов сои приводит к достоверному увеличению частоты развития гиперплазии эндометрия по сравнению с плацебо [53]. Учитывая возможность неблагоприятного влияния на слизистую матки перспективным является не избыточное потребление обогащенных соей продуктов, а все таки, прием готовых лекарственных форм и биологически активных добавок с четко регламентированной дозой фитоэстрогенов.

Отечественными коллегами были проанализированы эффективность изофлавонов сои при климактерическом синдроме (в течение 2 месяцев) и возможное их влияние на миому матки у 30 пациенток в постменопаузе. На фоне проводимого лечения у 13,3% женщин в конце наблюдения отмечалось полное купирование вазомоторных симптомов, у 23,3% уменьшение их степени тяжести. У всех пациенток по данным ультразвукового исследования органов малого таза толщина эндометрия находилась в диапазоне 2-4 мм и не было установлено роста миоматозных узлов за период наблюдения [54].

Помимо влияния на нейровегетативные симптомы климакса, изофлавоны сои уменьшают уровень общего холестерина в сыворотке крови, способствуют снижению уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности и повышают уровень липопротеидов высокой плотности, к тому же ряд исследований продемонстрировал антитромботический эффект данных соединений [51,55].

Данные о положительном влиянии фитоэстрогенов на уровень липопротеидов, функцию эндотелия и артериальное давление предполагают возможность их использования в качестве средства первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). FDA (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) одобрило применение пищевых продуктов и пищевых субстанций с высоким содержанием соевого белка для снижения риска ССЗ. Исследования по определению профиля безопасности длительного приема фитоэстрогенов единичны. Однако, нежелательные эффекты регистрируются

достаточно редко и фитотерапия может считаться относительно безопасным методом лечения [56].

В связи с разнообразием спектра проявлений менопаузальных расстройств необходимо отметить возможность фармакологической несостоятельности монотерапии фитоэстрогенами. Многосторонний подход к решению проблем «сложного» периода женщины и назначение комплексной терапии может послужить залогом эффективной фармакотерапии.

Среди препаратов, содержащих изофлавоны можно отметить «Менопейс плюс». Уникальность данного препарата состоит в том, что он является многокомпонентным и содержит дополнительно растительные экстракты и мультивитаминный комплекс. Каждый компонент имеет свой вектор влияния.

Таблетки в зеленом блистере содержат:

Экстракт изофлавонов сои 100 мг	<ol style="list-style-type: none">1. Изофлавоны обладают слабым агонистичным (эстрогенным) и антагонистичным (антиэстрогенным) действием в зависимости от уровня эндогенных эстрогенов в организме. Конкурируя с более мощными эндогенными эстрогенами за рецепторы, уменьшают общую эстрогенную нагрузку на организм и оказывают тем самым антиэстрогенное действие. И наоборот, при снижении выработки эстрогенов после установления менопаузы изофлавоны компенсируют это снижение посредством своего эстрогенного действия [57].2. Одним из наиболее исследованных противораковых механизмов действия фитоэстрогенов является ингибирование ферментов, провоцирующих образование опухоли (топиоизомераза ДНК, тирозинкиназа и рибосомная S6-киназа), действие которых способствует клеточной дифференцировке и стимуляции синтеза фактора роста [58].3. Способствуют предотвращению рака молочных желез путем смещения метаболизма эстрогенов в сторону более полезных метаболитов. Специфические метаболиты эстрогенов (16α-гидроксиэстрон (16α-ОН) и 4-гидроксиэстрон (4-ОН)) могут повышать риск рака молочной железы путем усиления клеточной пролиферации и прямого повреждения ДНК. И наоборот, 2-гидроксиэстрон (2-ОН) может индуцировать апоптоз, ингибируя пролиферацию клеток. Повышение потребления соевых изофлавонов снижает экскрецию с мочой генотоксичных метаболитов эстрогена 16α-ОН и 4-ОН, что свидетельствует об уменьшении их образования и значительном повышении соотношения 2-ОНЕ/16α-ОН у женщин до и после менопаузы [59,60].
--	--

	<p>4. Другим механизмом, блокирующим развитие рака, является ингибирование изофлавонами ангиогенеза, роста кровеносных сосудов, питающих опухоль [61].</p> <p>5. Увеличивают выработку белка, связывающего половые гормоны (ГСПС), уменьшая активность эстрогенов, таким образом, снижают риск гормонозависимых форм рака. Уровни ГСПС ниже у пациенток, больных раком молочных желез по сравнению со здоровыми вегетарианками [62].</p> <p>6. Необходимо отметить вмешательство изофлавонов в энтерогенетическую циркуляцию холестерина и желчных кислот, прямую модификацию метаболизма липидов аминокислотами и изменение выработки гормонов, что в свою очередь влияет на метаболизм липидов и дислипидемию. Соевые белки снижают уровень инсулина, что приводит к снижению уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Изофлавоны могут также быть полезны для предотвращения атеросклероза. Генистеин не только ингибирует формирование тромба и активацию бляшек, но и нарушает активность фактора роста и ингибирует адгезию и пролиферацию клеток, которые необходимы для прогрессирования атеросклероза [63,64,65,66].</p> <p>7. Даидзеин и генистеин ингибируют свободные радикалы, пероксид водорода-супероксид аниона. В то время как генистеин, повышает активность антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Таким образом, соевые изофлавоны непосредственно действуют как антиоксиданты напрямую или косвенно повышают активность антиоксидантных ферментов. Прием соевых изофлавонов (50-100 мг/день) уменьшает оксидантные повреждения ДНК у людей [67].</p> <p>8. Свойство сои по сохранению костной ткани заключается в прямом действии генистеина, которое опосредуется рецепторами эстрогена, на остеобласты и их предшественники [57].</p>
<p>Экстракт шалфея 50 мг</p>	<p>Седативный эффект шалфея способствует снижению нервной возбудимости, купированию перепадов настроения, депрессии, бессонницы у женщин в климактерический период.</p>
<p>Экстракт зеленого чая 50 мг</p>	<p>Зеленый чай содержит до 25% белковых субстанций. Одна из аминокислот зеленого чая, глутаминовая, способствует восстановлению истощенной нервной системы. Р-витаминная активность способствует укреплению стенки сосудов. Зеленый чай успокаивающе действует на сердечно-сосудистую систему, ликвидирует спазмы сосудов, расширяет их и этим облегчает процесс кровообращения, поддерживает нормальное кровяное давление. Ускоряет метаболизм, снижает активность окисления жиров, проявляет себя как антиоксидант.</p>

Флаволигнаны из семян льна 50 мг	См действие фитоэстрогенов.
Кофеин 2,6 мг	Общетонизирующее действие, адаптоген.

Капсулы в красном блистере содержат:

Экстракт изофлавонов сои 50 мг	См. выше
Биотин (Витамин В7) 30 мкг	Участвует в метаболизме жирных кислот, изолейцина, валина. Входит в состав ферментов, которые регулируют жировой и белковый обмен. Участвует в синтезе ферментов, которые регулируют обмен сахаров в организме. Содержит серу, которая необходима для выработки коллагена, способствует поддержанию здоровья волос и ногтей.
Бор 1 мг	Участвует в обмене жиров, углеводов, ряда гормонов и витаминов. Регулируя паратиреоидный гормон (гормон околощитовидных желез), он косвенно воздействует на обмен магния, кальция, фосфора и витамин D, а также вместе с перечисленными минеральными веществами вовлечен в метаболизм костных тканей. Бор переводит витамин D в его активную форму, этим повышая усвоение кальция и его уровень в костях.
Витамин А (500 МЕ) 750 мкг	Антиоксидант, необходим для зрения и костей, а также здоровья кожи, волос и работы иммунной системы. Участвует в окислительно-восстановительных процессах, регуляции синтеза белков, способствует нормальному обмену веществ, функции клеточных и субклеточных мембран, играет важную роль в формировании костей и зубов, а также жировых отложений; необходим для роста новых клеток, замедляет процесс старения. Повышает активность выработки половых гормонов.
Цианокобаламин (Витамин В12) 2 мкг	Основное назначение витамина В12 – нормализация кроветворения. Кроме этого, кобаламин благотворно влияет на жировой обмен в тканях печени, оптимизирует состояние нервной системы, обменных процессов в организме, снижает уровень холестерина. Участвует в синтезе молекул ДНК, аминокислот, влияет на метаболизм жиров и углеводов. Стимулирует деление клеток, от наличия его в организме зависит благополучие тех тканей, которые наиболее подвержены интенсивному делению: иммунные клетки, клетки крови и кожи, а также клетки, составляющие верхнюю часть кишечника. Витамин В12 влияет на миелиновую оболочку (покрытие нервов), и нехватка витамина вызывает необратимые разрушения нервов.
Пиридоксин (Витамин В6) 2 мг	Участвует в делении эритроцитов, синтезе иммуноглобулинов, в процессах гуморального и клеточного иммунитета. Улучшает обмен допамина и серотонина.

Витамин D3 (100 ME) 5 мкг	Способствует усвоению кальция, поддерживает его положительный баланс, участвует в нервно-мышечном проведении.
Токоферол (Витамин E) 10 мг	Антиоксидант, входит в липидный состав клеточных мембран, в состав молекул-носителей. Защищает организм от вредных влияний тяжелых металлов, ядовитых веществ, лекарственных препаратов, радиации, свободных радикалов. Профилактирует ряд онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний (инсульта). Участвует в обмене жиров, белков и углеводов. Способствует улучшению процесса циркуляции крови, обеспечению нормальной свертываемости крови и заживления, благотворно влияет на периферическое кровообращение, снижает кровяное давление, укрепляет стенки капилляров. Участвует в формировании сетчатки. Замедляет процесс старения.
Аскорбиновая кислота (Витамин C) 45 мг	Мощный антиоксидант. Играет важную роль в регуляции окислительно-восстановительных процессов, участвует в синтезе коллагена и проколлагена, обмене фолиевой кислоты и железа, а также синтезе стероидных гормонов и катехоламинов. Регулирует свертываемость крови, нормализует проницаемость капилляров, оказывает противовоспалительное и потивоаллергическое действие. Витамин С является фактором защиты организма от последствий стресса. Усиливает репаративные процессы, увеличивает устойчивость к инфекциям. Улучшает способность организма усваивать кальций и железо, выводит токсичные медь, свинец и ртуть. Предохраняет холестерин, липопротеиды низкой плотности от окисления и, соответственно, стенки сосудов от отложения окисленных форм холестерина.
Железо 9 мг	Участвует в формировании гемоглобина эритроцитов, необходимого для транспорта кислорода в организме.
Йод 150 мкг	Регулирует скорость энергетического обмена, участвует в синтезе гормонов щитовидной железы.
Магний 100 мг	Необходим для синтеза гамма-линоленовой кислоты, усвоения витаминов группы В и ряда обменных процессов.
Марганец 2 мг	Активизирует ферменты, необходимые для усвоения биотина, тиамин и аскорбиновой кислоты. Участвует в регуляции синтеза половых гормонов.
Медь 1 мг	Способствует образованию гемоглобина в эритроцитах, ускоряет абсорбцию железа. Регулирует обменные процессы в тканях, а именно синтез эластина.
Ниацин (Витамин В3) 18 мг	Участвует в окислительно-восстановительных процессах, обладает сосудорасширяющими свойствами, принимает участие в тканевом дыхании, углеводном и белковом обмене, улучшает выделение желудочного сока. Расширяет периферические кровеносные сосуды, улучшает кровообращение, нормализует содержание холестерина в крови.

Пантотеновая кислота (Витамин В5) 6 мг	Попадая в организм, превращается в пантетин, входящий в состав коэнзима А, который участвует в метаболизме и белков, и жиров, и углеводов, производстве нейротрансмиттеров, синтезе антител. Способствует скорому заживлению ран, обновлению тканей, восстановлению барьерных свойств слизистых оболочек. Снимает депрессивные расстройства, забывчивость, рассеянность, сомнения. Запускает процесс липолиза в организме – высвобождение триглицеридов из жировых клеток с последующим сжиганием их. Это сопровождается выработкой дополнительной энергии, которая необходима при интенсивных физических нагрузках и повышенной умственной работе. Представляет собой важнейший витамин для снижения массы тела и устранения проблем обмена веществ.
Рибофлавин (Витамин В2) 1,6 мг	Интенсифицирует процессы обмена веществ в организме, участвуя в метаболизме белков, жиров и углеводов. Необходим для образования красных кровяных телец и антител, для дыхания клеток и роста. Он облегчает поглощение кислорода клетками кожи, ногтей и волос. Он улучшает состояние органа зрения, участвует в процессах темновой адаптации, снижает усталость глаз и играет большую роль в предотвращении катаракты.
Селен 50 мкг	Естественный антиоксидант, поддерживает эластичность тканей, задерживает процессы окисления полиненасыщенных жирных кислот.
Тиамин (Витамин В1) 1,4 мг	Участвует в углеводном, жировом, белковом, водно-солевом обмене. Оказывает регулирующее воздействие на трофику и деятельность нервной системы. Улучшает циркуляцию крови и участвует в кроветворении. Оптимизирует познавательную активность и другие функции мозга. Выступает как антиоксидант, защищая организм от разрушительного воздействия старения, алкоголя и никотина.
Фолиевая кислота 200 мкг	Участвует в делении эритроцитов, белковом обмене, синтезе ДНК и РНК, пролиферации новых клеток.
Хром 25 мкг	Биологическая роль хрома связана с его участием в регуляции углеводного и липидного обменов, прежде всего с поддержанием нормальной толерантности организма к глюкозе. Биологически активная форма хрома образует комплексное соединение с инсулином, более активное, чем свободный инсулин.
Цинк 15 мг	Входит в состав многих ферментов и регулирует белковый, углеводный обмены, стимулирует репродуктивную функцию. Поддерживает процессы обновления тканей и улучшает структуру кожи. Участвует в сокращении мышц и синтезе инсулина.

Среди препаратов, регулирующих кальциево-фосфорный обмен можно отметить «Остеокеа» в форме таблеток и раствора. Уникальная комбинация обеспечивает высокую эффективность в проведении профилактики и лечения остеопороза. Данная формула исключает риск нарушения работы кишечника, обеспечивает поддержание костной массы, снижает риск костных потерь, увеличивает плотность скелета.

Компонент	Остеокеа таблетки (1 таблетка)	Остеокеа раствор (10 мл)
Витамин D3 (колекальциферол)	2,5 мкг	3,8 мкг
Кальция карбонат	400 мг	300 мг
Магния гидроксид	150 мг	150 мг
Сульфат цинка	5 мг	6 мг

Раствор «Остеокеа» был разработан в результате нескольких лет исследований и идеально подходит тем, кто предпочитает принимать кальций в жидком виде или испытывает трудности и дискомфорт при глотании таблеток.

В следующей таблице перечислены клинические исследования по определению эффективности растительно-минеральных комплексов «Менопейс капсулы», «Остеокеа» в коррекции менопаузальных расстройств и при снижении минеральной плотности костной ткани.

Исследование	Авторы	Издание
Витаминно-минеральный комплекс Менопейс в лечении гинекологических больных пре- и менопаузального возраста.	Д.м.н. Кедрова А.Г., Челнакова Н.Н., к.м.н. Ванке Н.С. (ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА», МСЧ № 170 ФМБА России).	РМЖ. 2014. №1. С. 71.
Постклинические исследования эффективности препаратов Остеокеа и Менопейс при совместном использовании для коррекции нарушений	Шаповаленко С.А. проф. (МОНИИАГ)	Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 2000.-N 4.-С.68-71.

плотности костной ткани у пациенток с экстрагенитальной патологией в перименопаузальном периоде		
Применение витаминов и минералов для уменьшения симптомов менопаузы после овариэктомии у женщин позднего репродуктивного возраста	Леваков С.А., Кедрова А.Г., Ванке Н.С., Кожурина Е.В., Кагановская Л.М. (ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России; Кафедра Акушерства и гинекологии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА РФ, Москва)	Клиническая практика №3, 2011. С.34.
Клинико-фармакологические аспекты использования в климактерический период гормоноподобных эффектов микронутриентов	Ших Е.В., д.м.н., профессор, Махова А.А., к.м.н. (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России)	Медицинский совет. 2016. №02.С.68.
Menopasacenuitrent therapy: an alternative approach to pharmaceutical treatments for menopause	Russel S. Kirby (Department of Maternal and Child Health School of Public Health University of Alabama at Birmingham)	Int J Fertil Womens Med. 2006 May-Jun; 51(3):125-9.

В заключении необходимо отметить, что менопауза - достаточно непростой период женщины. Предсказать сценарий развития всех вариантов климактерических расстройств не представляется возможным. На сегодняшний день внимание пациенток, как правило, акцентировано на качестве жизни. Клиницисты же, в свою очередь, должны совершить попытки предотвращения последствий как краткосрочного, так и долгосрочного дефицита эстрогенов, тем самым поддержать здоровье женщины и оптимум ее физической активности. В арсенале врачей имеется достаточно возможностей нефармакологической и фармакологической

коррекции проблем, связанных с климактерием. Поэтому именно персонифицированный подход к разработке программы по борьбе с возрастными изменениями позволит полноценно следовать основным терапевтическим концепциям.

Список использованной литературы

1. Сметник В.П. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. *Климактерий* №4.2014.С.8.
2. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство (2-е изд., доп.). М. 2011. С.60-69.
3. Сметник В.П. ЗГТ в климактерии. *Мед.совет.* № 7-8. 2011. С.12-16.
4. Practice Bulletin ACOG No.141. Management of menopause symptoms // *Obstet.Gynecol.* 2014.Vol.123.P.202-216.
5. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* [published online ahead of print February 16, 2015].
6. Butler L., Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition // *Syeroids.* 2011.Vol.76.№7. P.627-635.
7. Treloar A.E., Boynton R.E., Behn B.G., Brown B.W. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil.* 1967 Jan-Mar.12(1 Pt 2).P.77–126.
8. Faddy M. J., Gosden R. G. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11. N 7. P. 1484–1486.
9. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012.Vol.15.P.105-14.
10. В.П.Сметник. Старение репродуктивной системы женщины: клиничко-гормональное обоснование стадий, терминология. *Гинекология Эндокринология.* №12(100).2014. С.13.
11. Randolph J.F., Sowers M., Bondarenko I.V., Harlow S.D., Luborsky J.L., Little R.J. Change in estradiol and follicle- stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004. Vol.89.P.1555-61.
12. О.М.Лесняк. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации РАОП. 2016.
13. Hannestad Y.S., Rortveit G., Sandvik H., Hunskar S. A communitybased epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *J Clin Epidemiol* 2000.Vol.53.P.1150–7.
14. Tremollieres F.A., Pouilles J.M., Drewniak N. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX model. *J Bone Min Res.*2010.Vol.25.P.1002-9.
15. Baber R.J., Panay N. & A. Fenton the IMS Writing Group (2016). 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 19(2). P.109-150. DOI: [103109/13697137.2015.1129166](https://doi.org/10.1129166).
16. Santen P.J., Allred D.C., Androin S.P. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(Suppl. 1). P.1–66.

17. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*.2013. 20(9).P.888-902.
- 18.Nappi, R. E. & Palacios, S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*.2014.Vol.17.P.3–9.
19. Millheiser L., Lathi Ruth B. Decreased Sexual Desire. Navigating the complexities of diagnosis and treatment. Part 3. *SRM*.2008.Vol.6(3).P.37-4.
20. Hannestad Y.S., Rortveit G., Sandvik H., Hunskar S. A communitybased epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *J Clin Epidemiol*. 2000. Vol.53. P.1150–7.
21. О.М.Лесняк. Остеопороз. Руководство для врачей. «ГЭОТАР-Медиа»2016. С.13.
22. О.М.Лесняк. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. РАОП. «Литера». 2012. С.5.
23. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B.Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington, DC: National Academies Press (US), 2011.
- 24.Bostick R.M., Kushi L.H. Relation of calcium, vitamin D and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women // *Am.J.Epidem*.1999.Vol.149.P.151-161.
25. Iso H., Stampfer M.J. Prospective study of calcium, potassium and magnesium intake and risk of stroke in women //*Stroke*.1999.Vol.30.P.1772-1779.
- 26.Chang M.,Balk E.M. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcome//*Evid.Rep.Technol. Assess (full rep)*.2009.Vol.183.P.420.
- 27.Griffith L.E.,Guyatt G.H. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated meta-analysis of randomized controlled trials //*Am.J.Hypertens*.1999.Vol.12.P.84-92.
- 28.Reid I.R., Mason B. Effects of calcium supplementation on serum lipids concentrations in normal older women: a randomized controlled trial //*Am.J.Med*.2002.Vol.112.P.343-347.
- 29.Parikh S.J., Yanovski J.A. Calcium intake and adiposity //*Am.J.Clin.Nutr*.2003.Vol.77.P.281-287.
- 30.Bhakta M.,Bruce C. Oral calcium supplements do not affect the progression of aortic valve calcification or coronary artery calcification//*JABFM*.2009.Vol.22.P.610-616.
- 31.Bolland M.J., Avenel A. Effects of calcium supplementation on risk of myocardial infarction and cardiovascular event: meta-analysis //*BMJ*.2010.Vol.341.P.3691-3698.
- 32.Bolland M.J., Barber P.A. Vascular events in healthy women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial //*BMJ*.2008.Vol.336.P.262-266.
33. Cho E., Smith-Warner S.A. Dairy food, calcium and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies//*J.Natl.Cancer.Inst*.2004.Vol.96.P.1015-1022.
- 34.Lappe J.M., Nravens-Gustafson D. Vitamin D and calcium supplementation reduced cancer risk: results of randomized trial //*Am.J.Clin.Nurt*.2007.Vol.85.P.1586-1591.

35. Park Y., Leitzmann M.F. Dairy food, calcium and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. P. 391-401.
36. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of calcium. EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies // *EFSA J.* 2012. Vol. 10. №7. P. 2814-2857.
37. Geleijnse J.M. Vitamin D and prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of current evidence // *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24. P. 243-262.
38. Garland C.F., Gorham E.D. Vitamin D for cancer prevention: global perspective // *Ann. Epidemiol.* 2009. Vol. 19. №7. P. 468-483.
39. Peterlik M., Boonen S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic disease: an emerging world-wide public health problem // *J. Environ. Res. Pub. Health.* 2009. Vol. 6. P. 2585-2607.
40. Hughes D.A., Norton R. Vitamin D and respiratory health // *Clin. Exp. Imm.* 2009. Vol. 158. P. 20-25.
41. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes : a systematic review and meta-analysis // *Arch. Dis. Child.* 2008. Vol. 93. P. 512-517.
42. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of possible role of vitamin D in multiple sclerosis // *J. Neurol.* 2009. Vol. 256. P. 1468-1479.
43. Юренева С.В., Моисеев С.В. Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов менопаузы с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Клиническая фармакология и терапия.* 2010. 19(2). С.69.
44. Ohmichi M., Tasaka K. Molecular mechanism of action of Selective Estrogen Receptor Modulator in target tissues. *J Endocr.* 2005. Vol. 52 (2). P. 161-7.
45. Squadrito F. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 114. P. 470-476.
46. Messina M. J. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data // *Nutr. Cancer.* 1994. Vol. 21 N2. P. 113-131.
47. Squadrito F. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women // *Atherosclerosis.* 2002. Vol. 163 N2. P. 339-347.
48. Kritz-Silverstein D., Goodman-Gruen D. L. Usual dietary soflavone intake, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal women // *J. Woman's Health Gend Basad. Med.* 2002. Vol. 11. P. 69-78.
49. Mei J., Young S. S., Kung A. W. High dietary phytoestrogen ntake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women // *J. Clin Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 5217-521.
50. Wiseman H. Role of dietary phyto-oestrogens in the protection against cancer and heart disease / *Biochem. Soc. Trans.* 1996. Vol. 24, N3. P. 795-800.
51. Kaari C. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study // *Maturitas.* 2006. Vol. 53 N 1. P. 49-58.
52. Unfer V., Casini M.L., Costabile L. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2004. Vol. 82. P. 145-8.

53. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А. Эффективность фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома у женщин с миомой матки. «Журнал акушерства и женских болезней», ТОМ LVIII ВЫПУСК 1.2009. С.71-77.
54. Albertazzi P. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes // *Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol.91 N 1. — P. 6-11.
55. Blumenthal M. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs.* Newton, MA: Integrative Medicine Communications, 2003.
56. Roemheld-Hamm B. Chastberry. *Am Fam Physician.* 2005. Vol.72. P.821-4.
57. Wang T.T., Sathyamoorthy N., Phang J.M. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis.* 1996. Vol.17. P.271-75.
58. Kyle E., Neckers L., Takimoto C. Genistein-induced apoptosis cancer cells is preceded by a specific decrease in focal adhesion kinase activity. *Mol Pharmacol.* 1997. Vol.51(2). P.193-200.
59. Lu L.W., Anderson K.E., Grady J.J. Effects of soy consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996. Vol.5. P.63-70.
60. Ingram D., Sanders K., Kolyababa M. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet.* 1997. Vol.350. P.990-94.
61. Yue T.L., Wang X., Loudon C.S. 2-Methoxyestradiol, an endogenous estrogen metabolite; induces apoptosis in endothelial cells and inhibits angiogenesis: possible role for stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas expression. *Mol Pharmacol.* 1997. Vol.51(6). P.951-62.
62. Pino A.M., Valladares L.E., Palma M.A. Dietary isoflavones, affect sex hormone-binding globulin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. Vol.85(8). P.2797-2800.
63. Merz-Demlow B.E., Duncan A.M., Wangen K.E. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic, premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2000. Vol.71(6). P.1462-69.
64. Anderson J.W., Johnstone B.M., Cook-Newell M.E. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med.* 1995. Vol.333. P.276-82.
65. Carroll K.K., Kurowska E.M. Soy consumption and cholestirol reduction: review of animal and human studies. *J Nutr.* 1995. Vol.125. P.594S-97S.
66. Carroll K.K. Review of clinical studies on cholesterol lowering response to soy protein. *J Am Diet Assoc.* 1991. Vol. 91. P.820-27.
67. Kelly G.E., Joannou G.E., Reeder A.Y. The variable metabolic response to dietary isoflavons in humans. *PSEBM* 1995.