

РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, АФР, РНМОТ, РАГГ



© Е.В. Шляхто, И.И. Дедов, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, Г.П. Арутюнов, И.А. Сучков, О.М. Драпкина, О.Н. Ткачева, Я.А. Орлова*, И.И. Баранов, Е.Н. Андреева, С.В. Юренева, М.И. Ярмолинская, А.А. Сметник, С.В. Виллевалде, Н.А. Козиолова, И.В. Сергиенко, И.С. Явелов, О.Б. Иртыга, О.Р. Григорян, Е.Н. Дудинская, И.А. Золотухин, Е.А. Илюхин

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни. В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Наличие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний не исключает возможность назначения МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, которые боятся принести пациенткам больше вреда, чем пользы. Осторожность особенно важна, когда речь идет о женщинах, страдающих сопутствующими заболеваниями. Более того, следует признать, что качественных исследований относительно безопасности МГТ при основных хронических неинфекционных заболеваниях и часто встречаемых коморбидных состояниях недостаточно. В представленном согласительном документе проведен анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создан свод критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Опираясь на представленный документ, врачи различных специальностей, консультирующие женщин в климактерии, получают доступный алгоритм, позволяющий избегать потенциально опасных ситуаций и обоснованно назначать МГТ в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менопаузальная гормональная терапия; сердечно-сосудистые заболевания; метаболические заболевания; сахарный диабет; венозные тромбозно-тромбоэмболические осложнения.

RUSSIAN ELIGIBILITY CRITERIA FOR PRESCRIPTION OF MENOPAUSAL HORMONE THERAPY TO PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES. AGREEMENT DOCUMENT OF RKO, ROAG, RAE, EAT, AFR, RN MOT, RAGG

© Evgeny V. Shlyakhto, Ivan I. Dedov, Vladimir N. Serov, Gennady T. Sukhikh, Gregory P. Arutyunov, Igor A. Suchkov, Oksana M. Drapkina, Olga N. Tkacheva, Yana A. Orlova*, Igor I. Baranov, Elena N. Andreeva, Svetlana V. Yureneva, Maria I. Yarmolinskaya, Antonina A. Smetnik, Svetlana V. Villevalde, Natalia A. Koziolova, Igor V. Sergienko, Igor S. Yavelov, Olga B. Irtyuga, Olga R. Grigoryan, Ekaterina N. Dudinskaya, Igor A. Zolotukhin, Evgeny A. Ilyukhin

Menopausal symptoms can disrupt the lives of women at the peak of their careers and family life. Currently, the most effective treatment for these symptoms is menopausal hormone therapy (MHT). The presence of cardiovascular and metabolic diseases does not preclude the use of MHT to relieve menopausal symptoms and improve quality of life. However, physicians' concerns about causing more harm than good often hinder the use of this type of hormone therapy. Caution is especially important when it comes to women with comorbidities. Moreover, it should be acknowledged that high-quality studies on the safety of MHT for major chronic noncommunicable diseases and common comorbid conditions are insufficient. This consensus document analyzes all currently available data from clinical trials of various designs and develops a set of eligibility criteria for prescribing MHT to women with comorbid cardiovascular and metabolic diseases. Based on this document, physicians of various specialties who consult with women in menopause will receive an accessible algorithm that will allow them to avoid potentially dangerous situations and appropriately prescribe HRT in clinical practice.

KEYWORDS: menopausal hormone therapy; cardiovascular diseases; metabolic diseases; diabetes; venous thromboembolic complications.

СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ

РКО — Российское Кардиологическое Общество\
Russian Society of Cardiology

РОАГ — Российское общество акушеров-
гинекологов\
Russian Society of Obstetricians
and Gynecologists

РАЭ — Российская ассоциация эндокринологов\
Russian Association of Endocrinologists

ЕАТ — Евразийская Ассоциация Терапевтов\
Eurasian Association of Therapists

АФР — Ассоциация флебологов России\
Association of Phlebologists of Russia

РНМОТ — Российское научное медицинское общество
терапевтов\
Russian Scientific Medical Society of Internists

РАГГ — Российская ассоциация геронтологов
и гериатров\
Russian Association of Gerontologists
and Geriatricians

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Со-председатели:

Шляхто Е.В., Дедов И.И., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Арутюнов Г.П., Сучков И.А., Драпкина О.М., Ткачева О.Н.

Ответственный секретарь рабочей группы:

Орлова Я.А.

Рабочая группа:

Баранов И.И., Андреева Е.Н., Юренева С.В., Ярмолинская М.И., Сметник А.А., Виллеальде С.В., Козиолова Н.А., Сергиенко И.В., Явелов И.С., Игрюга О.Б., Григорян О.Р., Дудинская Е.Н., Золотухин И.А., Илюхин Е.А.

Эксперты:

Абашова Е.И., Аганезова Н.В., Алиева А.С., Артымук Н.В., Арутюнов А.Г., Бабенко А.Ю., Балан В.Е., Баранова Е.И., Беженарь В.Ф., Бобров С.А., Васюкова О.В., Габидуллина Р.И., Глезер М.Г., Григорьева Н.Ю., Губарева И. В., Густоварова Т.А., Дженина О.В., Доброхотова Ю.Э., Дубровина С.О., Енькова Е.В., Ермакова Е.И., Зырянов С.К., Иловайская И.А., Карахалис Л.Ю., Карева Е.Н., Каткова Н.Ю., Кирсанова Т.В., Коренная В.В., Кузнецова Т.Ю., Кулешов В.М., Макаренко Т.А., Мальцева Л.И., Мальчикова С.В., Мельниченко Г.А., Мингалева Н.В., Недогода С.В., Никулина С.Ю., Обоскалова Т.А., Петрова М.М., Плисюк А.Г., Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Протасова А.Э., Савельева И.В., Сандакова Е.А., Сахаутдинова И.В., Селихова М.С., Соколова Т.М., Сотникова Л.С., Спиридонова Н.В., Табеева Г.И., Тапильская Н.И., Тарловская Е.И., Фомин И.В., Хамошина М.Б., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шапошник И.И., Шестакова Е.А., Шестакова М.В., Шереметьева Е.В., Ших Е.В.

ВВЕДЕНИЕ

Распоряжением Правительства РФ от 29.12. 2022 г. № 4356-р утверждена Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2023–2030 гг. Одной из важных задач государственной политики становится сохранение здоровья женщин всех возрастов, улучшение качества жизни и увеличение периода активного долголетия [1]. Для реализации этой стратегии в здравоохранении крайне важен междисциплинарный подход. Терапевтам совместно с акушерами-гинекологами необходимо выявлять женщин, вступивших в период менопаузального перехода, для своевременного оказания им необходимой помощи.

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни: 75% женщин в возрасте 45–55 лет предъявляют жалобы на приливы; в 28,5% случаев это приливы средней или тяжелой степени выраженности; продолжительность симптомов может составлять 3–15 лет [2].

В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений служит менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Клинические рекомендации, обновленные РОАГ в 2025 г. «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» служат основополагающим документом для врачей всех специальностей, определяющим стратегию ведения пациенток [3, 4].

Наличие сердечно-сосудистых (ССЗ) и метаболических заболеваний не исключает возможность назначе-

ния МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, боящихся причинить пациенткам больше вреда, чем пользы.

Осторожность особенно важна, когда речь идет о женщинах, страдающих сопутствующими заболеваниями. Более того, следует признать, что качественных исследований по оценке безопасности МГТ при основных хронических неинфекционных заболеваниях и часто встречаемых коморбидных состояниях недостаточно.

Таким образом, цель согласительного документа: анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создание свода критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими ССЗ и метаболическими заболеваниями.

Опираясь на представленный документ, врачи различных специальностей, консультирующие женщин в климактерии, получают доступный алгоритм, позволяющий избегать потенциально опасных ситуаций и обоснованно назначать МГТ в клинической практике.

РАЗДЕЛ 1.**ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ, СИМПТОМЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ МЕНОПАУЗЫ**

Менструальный цикл — один из важнейших показателей здоровья женщины, и его регулярность может меняться в зависимости от стадии репродуктивного старения.

Рабочая группа по изучению стадий старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW) [5] выделяет три стадии репродуктивного старения: репродуктивная стадия, менопаузальный переход и постменопауза. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин STRAW+10 представлена на рис. 1.

Менопаузальный переход характеризуется нарушением регулярности менструальных циклов, которые служат отражением вариабельности гормональной секреции и овulatoryной функции.

Менопауза — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной активности и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес отсутствия менструаций [6, 7].

Перименопауза включает период менопаузального перехода + 1 год после последней менструации.

Перименопауза начинается с нарушения регулярности менструального цикла («фаза менопаузального перехода») и длится до 1 года после полного прекращения менструаций. Эта фаза репродуктивного старения может наступать в широком возрастном диапазоне (от 42 до 58 лет) и длиться 4–8 лет [8].

Постменопауза — период жизни после последней менструации.

Климактерический синдром — комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания

Менархе					ПМ (0)					
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний	Ранний	Поздний	Ранний		Поздний		
				Перименопауза						
Продолжитель- ность	Различная				Различная	1–3 года	2 года (1+1)	3–6 лет	Остальной период жизни	
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности / продолжительности	Различная продолжитель- ность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжитель- ности последовательных циклов	Продолжитель- ность аменореи от 60 дней и более				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные										
ФСГ			Низкий	Различный*	↑Различный*	↑>25 МЕ/л **	Различный*	Стабильный*		
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы Вероятно	Вазомоторные симптомы: Весьма вероятно			Усугубление: симптомы атрофии мочеполо- вого тракта

Рисунок 1. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин (STRAW+10).

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; АМГ — антимюллеров гормон.

(или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма [9].

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года (95% доверительный интервал — ДИ 48,3–49,2 года) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин [10], в Российской Федерации он находится в диапазоне от 49 до 51 года [9]. Распространенность климактерических симптомов вариативна и зависит от ряда обстоятельств.

Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в перименопаузе и первые годы постменопаузы [11, 12]. Вазомоторными симптомами страдают почти 80% женщин в перименопаузе [13]. Нарушения сна встречаются у 39–47% женщин в перименопаузе и у 35–60% женщин в постменопаузе [14]. Приливы умеренной или тяжелой степени являются дополнительным, специфическим для лиц женского пола, маркером риска разви-

тия метаболических и ССЗ. Наиболее типичная жалоба пациенток с нарушениями сна — частые пробуждения (фрагментация сна). Другими проявлениями служат бессонница, трудности засыпания и ранние пробуждения. Нередко нарушения сна сочетаются с вазомоторными симптомами, а также с повышенной тревожностью, лабильностью настроения.

Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в Российской Федерации остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота развития остеопении составляет 43% [15].

Вазомоторные симптомы и другие проявления климактерического синдрома не только ухудшают качество жизни женщин и ограничивают их функциональные возможности, но и ассоциированы с повышением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,34 раза, риска любых ССЗ — в 1,48 раза [16].

У 15% женщин в перименопаузе и почти 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) или вульво-

вагинальной атрофии (BBA) [17]. Сухость влагалища, зуд и диспареуния (болезненность при половом акте) являются симптомами, связанными с BBA. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов BBA. Распространенность нарушений мочеиспускания (внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить, недержание мочи) у женщин зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет и до 41,4% при длительности постменопаузы более 20 лет [17].

Классификация менопаузы

По времени наступления выделяют:

- преждевременную менопаузу или преждевременную недостаточность яичников (до 40 лет);
- раннюю (40–44 лет);
- своевременную (45–55 лет) и
- позднюю (старше 55 лет).

По причине наступления выделяют естественную и ятрогенную (в том числе хирургическую менопаузу).

При преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) после гистерэктомии, на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов, внутриматочной системы, содержащей 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС) критерии STRAW+10 неприменимы.

РАЗДЕЛ 2.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К МГТ

Показания и противопоказания к назначению МГТ определяются актуальными клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.

Показания к назначению МГТ [4]:

- лечение вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, существенно снижающих качество жизни;
- лечение симптомов ГУМС, нарушение половой функции;
- профилактика постменопаузального остеопороза;
- восполнение дефицита эстрогенов при ПНЯ и ранней менопаузе, при двусторонней овариэктомии.

Противопоказания к назначению МГТ [4]:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы — РМЖ (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);
- диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки);
- острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени;

- тромбозы (артериальные и венозные) и эмболии в настоящее время.
- инфаркт миокарда (ИМ);
- ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения.
- миома матки с субмукозным расположением узла;
- полип эндометрия;
- аллергия к компонентам МГТ;
- кожная порфирия (для эстрогенного компонента);
- прогестагензависимые новообразования (например, менингиома — для гестагенов).

РАЗДЕЛ 3.

ВИДЫ МГТ И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЕЕ НАЗНАЧЕНИЯ

Монотерапия гестагенами

Женщинам в периоде менопаузального перехода с целью профилактики гиперпластических процессов в эндометрии и регуляции менструального цикла показано применение гестагенов в циклическом режиме на срок не менее 10–14 дней.

В табл. 1 представлены зарегистрированные на территории Российской Федерации препараты для монотерапии гестагенами с целью регуляции менструального цикла и профилактики гиперпластических процессов в эндометрии.

Системная МГТ

Системная МГТ — наиболее эффективный метод лечения вазомоторных симптомов и других климактерических проявлений. Большинство лекарственных препаратов МГТ одобрены для профилактики постменопаузального остеопороза, за исключением ультранизкодозированных форм.

В табл. 2 представлены зарегистрированные на территории Российской Федерации препараты для системной МГТ.

Локальная МГТ

Локальная терапия эстрогенами. Локальная терапия эстрогенами (эстриолом) используется у женщин в пери- и постменопаузальный период с жалобами только на симптомы ГУМС: сухость влагалища, диспареунию или дискомфорт при половой жизни, мочевые симптомы (императивные и/или частые позывы на мочеиспускание, дизурия, рекуррентные инфекции мочевыводящих путей), связанные с этим состоянием [18].

При назначении локальных эстрогенов отсутствуют ограничения по возрасту и длительности постменопаузы. При недостаточном действии системной МГТ на симптомы ГУМС возможно дополнительное назначение локальных эстрогенов (ЛЭ) [19].

Эффективность локального эстриола 0,5 мг в лечении симптомов ГУМС/BBA доказана в ходе рандомизирован-

Таблица 1. Зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты для монотерапии гестагенами

Монотерапия гестагенами
Микронизированный прогестерон 200—300 мг
Дидрогестерон 10—20 мг
Прогестерон и его производные назначаются на срок от 12 до 14 дней

Таблица 2. Зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты и их комбинации для системной МГТ

Комбинированная терапия эстроген/гестаген в циклическом режиме (в перименопаузе)	
<i>Фиксированные комбинации (эстроген/гестаген)</i>	
Эстрадиол/дидрогестерон (1 мг/10 мг; 2 мг/10 мг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/левоноргестрел (150 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/норгестрел (500 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/ципротерона ацетат (1 мг)	
<i>Свободные комбинации двух препаратов (эстроген/гестаген)</i>	
Эстрадиола валерат 2 мг	Микронизированный прогестерон 200–300 мг 12–14 дней
	Дидрогестерон 10–20 мг 14 дней
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Микронизированный прогестерон 200–300 мг 12–14 дней
	Дидрогестерон 10–20 мг 14 дней
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г	Микронизированный прогестерон 200–300 мг 12–14 дней
	Дидрогестерон 10–20 мг 14 дней
Эстрадиола гемигидрат спрей трансдермальный 1,58 мг/доза (эквивалент 1,53 мг эстрадиола)	Микронизированный прогестерон 200–300 мг 12–14 дней
	Дидрогестерон 10–20 мг 14 дней
Монофазная комбинированная терапия эстроген/гестаген в непрерывном режиме (в постменопаузе)	
<i>Фиксированные комбинации</i>	
Эстрадиол/дидрогестерон (0,5 мг/2,5 мг; 1 мг/5 мг)	
Эстрадиол/дроспиренон (0,5 мг/0,25 мг, 1 мг/2 мг)	
<i>Свободные комбинации двух препаратов (эстроген/гестаген)</i>	
Эстрадиола валерат 2 мг	Микронизированный прогестерон 100–200 мг ежедневно
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза 2 раза в неделю
	Дидрогестерон 10 мг/сут
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Микронизированный прогестерон 100–200 мг ежедневно
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза 2 раза в неделю
	Дидрогестерон 10 мг/сут
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г	Микронизированный прогестерон 100–200 мг ежедневно
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза 2 раза в неделю
	Дидрогестерон 10 мг/сут
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
Эстрадиола гемигидрат спрей трансдермальный 1,58 мг/доза (эквивалент 1,53 мг эстрадиола)	Микронизированный прогестерон 100–200 мг ежедневно
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза 2 раза в неделю
	Дидрогестерон 10 мг/сут
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
Прочие эстрогены	
Тиболон 2,5 мг	
<i>Монотерапия эстрогенами (для женщин после гистерэктомии)</i>	
Эстрадиола валерат 2 мг	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г	
Эстрадиола гемигидрат спрей трансдермальный 1,58 мг/доза (эквивалент 1,53 мг эстрадиола)	

МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

Таблица 3. Зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты для локальной гормональной терапии

Локальные эстрогены	Эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг)
	Эстриол микронизированный 0,2 мг/прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные)
	Эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный)
	Эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные)
Прочие половые гормоны и модуляторы половой системы	Прастерон (суппозитории вагинальные 6,5 мг)

ных контролируемых исследований (РКИ) и систематических обзоров [20].

Длительные наблюдения (6–24 мес) показывают отсутствие влияния ЛЭ на эндометрий, поэтому дополнительное использование прогестагенов не требуется. ЛЭ не повышают риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), РМЖ, ССЗ, гиперплазии и рака эндометрия по данным наблюдательных исследований [21].

В табл. 3 представлены зарегистрированные на территории РФ препараты для локальной МГТ.

После отмены ЛЭ симптомы ГУМС возобновляются, что обосновывает необходимость длительного применения [22].

Локальная терапия прастероном. Прастерон (дегидроэпиандростерон) — эндогенное вещество стероидной природы, которое метаболизируется в андрогены и эстрогены только в клетках мочевого тракта при местном применении. Прастерон имеет минимальный уровень абсорбции. При его применении сохраняются уровни эстрогенов в крови, соответствующие постменопаузальным значениям [23–27].

Основные принципы назначения МГТ:

1. Начало системной МГТ необходимо рассматривать у женщин моложе 60 лет и с длительностью постменопаузы менее 10 лет. Оптимальное время для начала МГТ — период пери- и ранней постменопаузы. Отсутствуют возрастные ограничения при назначении локальной терапии эстрогенами (эстриолом) симптомов ГУМС.
2. Терапевтическая цель должна заключаться в использовании наиболее подходящей минимальной эффективной дозы МГТ в соответствии с целями лечения.
3. Индивидуализация МГТ проводится с учетом факторов риска (ФР) развития РМЖ, ССЗ, остеопороза и переломов. Выбор дозы и лекарственной формы препарата, его состава, режима использования проводят с учетом возраста пациентки, стадии репродуктивного старения, гинекологических заболеваний (ПНЯ (первичная/вторичная), наличия интактной матки/гистерэктомии, эндометриоз), коморбидных состояний, ее предпочтений и потребностей.
4. Наличие показаний к назначению МГТ и отсутствие противопоказаний.

Применение системной МГТ требует периодической коррекции дозировок в зависимости от стадии репродуктивного старения, возраста, эффективности и переносимости лечения. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижать дозу МГТ.

5. Мониторинг лечения и регулярная (не реже 1 раз в год) переоценка польза/риск. Длительность тера-

пии определяется целью терапии и балансом польза/риск.

6. При выборе МГТ учитывается профиль безопасности составляющих компонентов. Персонифицировать дозировку МГТ с учетом факторов риска — ФР (ССЗ, РМЖ, остеопороз, коморбидные состояния пациентки и др.) позволяет подбор минимальной эффективной дозировки и способа доставки лекарственных препаратов [14, 15].

Назначение, коррекция или отмена МГТ, а также динамический контроль за эффективностью и переносимостью лечения находятся в зоне ответственности акушера-гинеколога.

РАЗДЕЛ 4.

МГТ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Согласно имеющимся научным данным период естественного менопаузального перехода сопровождается постепенным формированием дефицита прогестерона; позднее, в период ранней постменопаузы, уровни эстрогенов и прогестерона резко снижаются [28, 29].

Эстрогены играют важную роль в биологии жировой ткани: снижают число рецепторов к андрогенам в висцеральной жировой ткани, препятствуют распределению жировой ткани по висцеральному типу, благоприятно действуют на нейроэндокринный контроль пищевого поведения. Эстрадиол обеспечивает гомеостаз, участвует в регуляции утилизации и сохранения энергии; его дефицит постепенно приводит к развитию менопаузального метаболического синдрома (ММС) [30].

Выраженное снижение концентрации эстрогенов, сопровождающееся формированием относительной гиперандрогении у ряда женщин, рассматривается как основной фактор, вызывающий увеличение массы тела и перераспределение жира в организме у женщин в постменопаузе [31].

При этом выработка андрогенов надпочечниками не меняется, а в яичниках сохраняется продукция андрогенов тека-клетками. Вместе с тем вслед за снижением выработки эстрогенов яичниками снижается уровень глобулина, связывающего половые гормоны, что закономерно приводит к увеличению индекса свободных андрогенов. Кроме того, у женщин в постменопаузе увеличивается синтез андрогенов в периферических тканях внутри клетки в соответствии с концепцией интракринологии. Это способствует формированию физиологического сдвига в сторону относительного преобладания андрогенов над эстрогенами в ранней постменопаузе,

при этом уровень тестостерона остается в пределах референсных значений [29, 32–34].

В крупном исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) установлено, что изменение соотношения уровня эстрогенов и андрогенов в период менопаузального перехода, а не динамика их абсолютных значений является предиктором формирования ММС у женщин в дальнейшем [35].

Относительная гиперандрогения тесно связана с метаболическими нарушениями, включая резистентность к инсулину. Инсулин стимулирует синтез андрогенов и, кроме того, способен подавлять выработку глобулина, связывающего половые гормоны, в печени, что приводит к повышению уровней как общего, так и свободного тестостерона. Гиперандрогения, в свою очередь, способствует развитию инсулинорезистентности и висцерального ожирения. Сформировавшийся таким образом порочный круг причинно-следственных нарушений с течением времени может усугублять клинические симптомы гиперандрогении и резистентности к инсулину [29, 36–41].

Инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение — основные маркеры ММС [42]. По сравнению с репродуктивным периодом, женщины в период перименопаузы и ранней постменопаузы подвержены более высокому риску прогрессирования инсулинорезистентности [43].

Нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность признаны ключевыми патогенетическими механизмами формирования сахарного диабета (СД) 2-го типа. В свою очередь СД 2-го типа и метаболический синдром являются значимыми факторами риска развития атеросклеротических ССЗ и приводят к увеличению смертности от них [29, 44–46]. С возрастом риск развития метаболического синдрома увеличивается у женщин в 5 раз. Распространенность ССЗ повышается у женщин с нарушениями углеводного обмена в 5 раз [47].

Снижение уровня эстрогенов у женщин с наступлением менопаузы сопровождается изменением регуляции энергетического гомеостаза, что приводит к избыточному накоплению жировой ткани [48, 49]. Ожирение, особенно абдоминальное, тесно ассоциировано с метаболическим синдромом и значительно повышает риск развития кардиометаболических нарушений, что негативно влияет на прогноз и продолжительность жизни женщин [50].

Помимо дефицита эстрогенов относительная гиперандрогения и активация минералокортикоидных рецепторов в постменопаузе способствуют формированию висцерального ожирения, которое первоначально может носить скрытый характер в случае сохранения нормальной массы тела [29, 51].

В свою очередь ожирение является основным ФР ряда других хронических заболеваний, включая СД 2-го типа и ССЗ. Женщины с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 24,9$ кг/м² имеют более высокий риск развития СД, а риск смерти от ССЗ у них в 4 раза выше, чем у женщин с нормальным ИМТ [29, 37–41, 52–56].

Ожирение является независимым ФР развития венозных тромбозометаболческих осложнений (ВТЭО). В РКИ WHI (Women's Health Initiative) у женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) отмечено трехкратное увеличение риска раз-

вития ВТЭО по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ даже в группе плацебо [57].

Для практикующего врача важное значение имеет не только лечение пациентов с сформировавшимися метаболическими нарушениями и ССЗ, но и их первичная профилактика. Важным аспектом является снижение риска развития и обратимость ММС при своевременном изменении образа жизни, контроле/снижении массы тела, а также вовремя начатой патогенетически обоснованной терапии.

При ожирении нежелательно назначать препараты, содержащие гестагены с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, предпочтение отдается метаболически нейтральным прогестагенам [58]. После обнаружения связи минералокортикоидных рецепторов с дифференциацией жировой ткани установлена потенциальная роль прогестерона и прогестиннов с антиминералокортикоидными свойствами в контроле массы тела и пролиферации жировой ткани [59].

На фоне снижения уровней эстрогенов у некоторых женщин возможно развитие абдоминального ожирения и повышение риска развития метаболических нарушений, сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также относительной гиперандрогении, которая сопровождается появлением поздних акне, алопеции, гирсутизма [4, 60].

В случае развития гирсутизма или акне в период постменопаузы необходимо исключить такие патологии, как стромальная гиперплазия яичников, гормонпродуцирующая опухоль яичников или надпочечников, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром Иценко–Кушинга, образования щитовидной железы [61]. При выраженных признаках гиперандрогении необходимо углубленное исследование для уточнения причины и назначения патогенетической терапии. При подозрении на указанные состояния целесообразно направить пациентку к эндокринологу для дифференциальной диагностики причин гиперандрогенного состояния и назначения патогенетически обоснованной терапии [4, 61]. Изолированные акне без гирсутизма (acne tarda) могут быть не связаны с гиперандрогенией.

Распространенность СД 2-го типа в популяции женщин составляет в 40–44 года — 1,2%, в 45–49 лет — 2,4%, в 50–54 года — 4,2%, в 55–59 лет — 9,4% [62]. Своевременное начало применения МГТ может отложить риск развития СД 2-го типа.

По данным метаанализа 107 исследований, МГТ снижает риск развития СД 2-го типа на 30% (отношение рисков — ОР 0,7; 95% ДИ 0,6–0,9), а при имеющемся СД на фоне МГТ происходит снижение уровня глюкозы в крови и индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR), а также наблюдается улучшение липидного состава крови и снижение артериального давления (АД) наряду со снижением степени абдоминального ожирения. На фоне монотерапии эстрогенами или комбинированной МГТ у женщин с СД 2-го типа не отмечено увеличения риска смерти от ССЗ [63].

При СД 2-го типа может быть назначен любой вид МГТ в отсутствие противопоказаний. При назначении комбинированной МГТ важно учитывать метаболические эффекты гестагена, входящего в состав комбинированной МГТ: следует остановить выбор на прогестагенах

с нейтральным воздействием на метаболические процессы (микронизированный прогестерон, дроспиренон, дидрогестерон) [64].

Благоприятное влияние МГТ на углеводный обмен прекращается при отмене терапии.

Совместимость сахароснижающей терапии с МГТ, заместительной терапии левотироксином натрия (L-T4), тиреостатической и дофаминергической терапией с учетом путей введения отражена в табл. 4 [65].

Заболевания ЖКТ, связанные с нарушением всасывания, у пациенток с метаболическим синдромом

Снижение уровней эстрогенов и прогестерона в постменопаузе может быть ассоциировано с прогрессированием заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и усугублять риск развития мальабсорбционных состояний, особенно у пациенток с метаболическими нарушениями [66].

Синдром нарушенного всасывания (мальабсорбция) возникает вследствие дисфункции тонкой кишки, поджелудочной железы с нарушением ее внешнесекреторной функции, заболеваний желчного пузыря [67]. При хронических воспалительных заболеваниях ЖКТ нарушаются процессы всасывания и конъюгации эстрогенов, ухудшается моторика ЖКТ, нарушается секреция желчных кислот, усиливается развитие жировой дистрофии печени, повышается риск формирования камней в желчном пузыре [68, 69].

При наличии заболеваний ЖКТ, таких как врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция следует использовать трансдермальные формы эстрогенов [4, 70].

Ключевые положения:

- На фоне дефицита прогестерона и эстрогенов в период ранней постменопаузы, при продолжающейся выработке андрогенов в яичниках и надпочечниках

происходит формирование физиологического сдвига в сторону относительного преобладания андрогенов в ранней постменопаузе. При этом абсолютные значения уровня тестостерона соответствуют референсным для стадии репродуктивного старения.

- Физиологический сдвиг в сторону относительного преобладания андрогенов в постменопаузе ассоциирован с увеличением последующего риска развития метаболических и ССЗ, СД 2-го типа.
- При выраженных признаках гиперандрогении необходимо направление к эндокринологу для уточнения причины и назначения патогенетической терапии. При наличии клинических признаков гиперандрогении целесообразно добиваться антиандрогенного эффекта.
- Следует учитывать, что эстрогены обладают уникальной кардиопротективной ролью и прогрессирующее снижение их выработки ассоциировано с повышением риска развития ССЗ.
- МГТ оказывает благоприятное влияние на состав тела за счет уменьшения висцерального ожирения.
- В сочетании с применением МГТ у женщин с ожирением рекомендуется проводить образовательные беседы с целью коррекции привычного образа жизни и снижения массы тела.
- У женщин с сохраненной маткой следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы. Своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД 2-го типа.
- Пациенткам с СД 2-го типа может быть назначена МГТ. Выбор режима, состава и пути введения МГТ осуществляется на основе персонифицированного подхода.
- МГТ оказывает положительное влияние на гликемический профиль у женщин как без СД, так и с СД 2-го типа.

Таблица 4. Совместимость МГТ и других фармакологических групп в эндокринологии

Группа препаратов	Комбинированная МГТ		Только эстроген-содержащая МГТ		Тиболон	Локальная МГТ (эстриол или прастерон)
	ПО Э/Г	ТД Э/Г	ПО Э	ТД Э		
Пероральная сахароснижающая терапия	1	1	1	1	1	1
Инсулинотерапия	1	1	1	1	1	1
L-T4*	1	1	1	1	1	1
Тиреостатики	1	1	1	1	1	1
Агонисты дофамина**	2	2	2	2	2	1

1 — прием данной терапии на фоне МГТ безопасен, противопоказаний не имеет. 2 — прием данной терапии на фоне МГТ в целом безопасен, может потребоваться подбор дозы одного/двух компонентов. * — при сочетании терапии L-T4 и МГТ может потребоваться коррекция дозировки L-T4 в связи с увеличением нагрузки на глобулин, связывающий половые стероиды, в связи с применением МГТ; ** — прием МГТ не влияет на размер микро/макропролактиномы. МГТ — менопаузальная гормональная терапия; ПО Э/Г — пероральные Эстроген/Гестагены ТД Э/Г — трансдермальные Эстроген/Гестагены — ПО Э пероральные Эстрагены—ТД Э— трансдермальные Эстрагены. L-T4 — левотироксин натрия.

РАЗДЕЛ 5.**МГТ У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЯМИ,
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН, ВЕНОЗНЫМИ ЭМБОЛИЯМИ****5.1. Состав МГТ и риск развития венозных
тромбоэмболических осложнений**

Считается, что МГТ с использованием в ее составе пероральных эстрогенов повышает риск развития ВТЭО — тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочных артерий (ТЭЛА) [71]. Однако этот эффект, отмеченный в РКИ и выполненных на их основе метаанализах, может быть во многом связан с назначением «тромбогенных» препаратов на основе конъюгированных эстрогенов (КЭЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА), а также с несвоевременным началом МГТ [72].

Так, по данным ретроспективного анализа баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода случай—контроль, назначение комбинированной МГТ КЭЭ в сочетании с МПА ассоциировалось с наиболее высоким риском развития ВТЭО. Для перорального эстрадиола отмечено достоверное повышение риска развития ВТЭО и этот эффект был дозозависимым. В то же время для комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном риск развития ВТЭО не увеличивался вне зависимости от режима и дозы эстрадиола. Назначение трансдермального эстрадиола не было связано с увеличением риска развития ВТЭО как при монотерапии, так и в составе комбинированной МГТ. Вне зависимости от ИМТ назначение перорального эстрадиола в комбинации с дидрогестероном, трансдермального эстрадиола как в монотерапии, так и в комбинации с гестагеном, не было связано с увеличением риска развития ВТЭО. В когорте женщин, имевших в анамнезе эпизоды ВТЭО и/или получающих терапию антикоагулянтами, отмечено достоверное снижение риска развития ВТЭО при назначении трансдермального эстрадиола в монорежиме, а также отсутствие увеличения риска развития ВТЭО при комбинированном использовании трансдермального эстрадиола с гестагеном и перорального эстрадиола с дидрогестероном [73].

По данным наблюдательных исследований, на фоне применения трансдермального эстрадиола как в низких (<50 мкг/сут), так и в более высоких дозах в монорежиме, а также его сочетания с любым гестагеном в циклическом или непрерывном режимах, риск развития ВТЭО не увеличивался [73–76].

РКИ надлежащего методологического качества или иные клинические исследования по сопоставлению этих подходов пока отсутствуют.

В наблюдательном исследовании EURAS-HRT (более 30 тыс. женщин) был подтвержден долгосрочный профиль безопасности препаратов, содержащих дроспиренон, для МГТ в отношении ВТЭО. Риск развития ВТЭО на фоне МГТ с дроспиреноном был сопоставим, а риск развития клинически значимых артериальных тромбоэмболических осложнений (главным образом острого ИМ и ишемического инсульта) был достоверно ниже, чем при приеме другой МГТ (детальное сопоставление по составу и особенностям другой МГТ не проводилось) [77].

По имеющимся данным, применение трансдермальных эстрогенов не ассоциировано с повышенным риском развития ВТЭО. У женщин с ФР развития ВТЭО использование трансдермальных эстрогенов не повышало риск ВТЭ [78].

Следует отметить, что в ретроспективном исследовании Y. Vinogradova и соавт. (2019) [73] авторы указали на недостаточность данных для оценки современных препаратов для МГТ (эстрадиол с дроспиреноном, эстрадиол с норгестрелом или левоноргестрелом) и их сравнения с трансдермальной терапией. Исследования, показавшие, по мнению авторов, более высокий риск развития ВТЭО при применении пероральных препаратов в сравнении трансдермальными, относятся к периоду до 2012 г. В последнем систематическом обзоре по данной теме M.S. Goldstajn и соавт. (2023) [74] авторы отмечают, что данные, сравнивающие трансдермальный и пероральный способы введения МГТ, ограничены и имеют низкое методологическое качество, что требует проведения дополнительных исследований.

В рекомендациях Североамериканского менопаузального общества (The North American Menopause Society) 2022 г. также отмечается, что на до сих пор неизвестно, связан ли непероральный путь применения препаратов МГТ с более низким риском развития ВТЭО, РМЖ и ССО, при этом выбор прогестагена также может повлиять на риск развития ВТЭО [70].

В целом современная низкодозированная и ультранизкодозированная комбинированная пероральная МГТ с использованием эстрадиола представляется безопасной в отношении ВТЭО и по риску венозных тромбозов сопоставимой с трансдермальной МГТ [70, 73]. Однако оценка пользы и риска при назначении МГТ, выбор лекарственного препарата, его состава и пути введения должны проводиться индивидуально, с учетом особенностей клинической картины и наличия ФР развития ВТЭО.

По данным ретроспективного анализа баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода случай—контроль, не было отмечено увеличения риска развития ВТЭО для тиболона [73].

Локальная терапия эстрадиолом в связи с симптомами ГУМС и прастероном (ДГЭА) — по причине симптомов ВБА не приводит к увеличению риска венозных тромбозов и может использоваться у пациенток всех категорий [65, 79].

ЛНГ-ВМС, содержащая 52 мг микронизированного левоноргестрела, также может быть использована как компонент МГТ. По данным исследований, применение ЛНГ-ВМС не приводило к повышению риска развития ВТЭО [80, 81].

При принятии решения о возможности и составе МГТ следует учитывать, что риск развития ВТЭО нельзя рассматривать отдельно от других рисков развития тромбозов. Так что даже в случаях, когда не исключено некоторое повышение риска развития ВТЭО, этот эффект может нивелироваться снижением частоты артериальных тромбозов и других ССО, что в итоге обеспечит нейтральное или положительное воздействие на смертность [71, 81, 82].

Ключевые положения:

- Современная трансдермальная, содержащая эстрадиол, как в монорежиме, так и в комбинации с геста-

геном, а также низкодозированная и ультранизкодозированная комбинированная пероральная МГТ с использованием эстрадиола безопасна в отношении ВТЭО.

- МГТ обеспечивает положительный баланс между снижением и повышением риска развития различных тромботических осложнений в пользу снижения частоты развития ССО, что обеспечивает нейтральное или положительное воздействие на смертность.

5.2. МГТ в различных клинических ситуациях, связанных с тромбозами

Венозные тромбозы

МГТ при остром ТГВ и/или ТЭЛА противопоказана.

Большинство экспертов рекомендуют отказаться от МГТ и у пациенток с ВТЭО в анамнезе [65, 81, 84]. Есть свидетельства отсутствия увеличения риска рецидива ВТЭО при трансдермальной МГТ на фоне лечения антикоагулянтами, однако данные о безопасности такого подхода после ВТЭО ограничены [76, 78].

При тяжелых менопаузальных симптомах помимо локального применения эстрогенов возможно применение минимальной эффективной дозы трансдермального эстрадиола (<50 мкг/сут). Не исключается возможность применения ультранизкодозированной (0,5 мг эстрадиола) пероральной комбинированной МГТ при соответствующей антикоагулянтной терапии [75, 76, 83, 84]. Не исключено также, что современная МГТ достаточно безопасна после планового прекращения использования антикоагулянтов у больных отдельных категорий с низким риском рецидива венозных тромбозов [76].

Имеющиеся данные не позволяют однозначно судить о риске, связанном с МГТ при остром тромбозе поверхностных вен (ТПВ) голени и ТПВ в анамнезе [85]. Решение о возможности применения современной пероральной и трансдермальной МГТ при ТПВ должно приниматься индивидуально, с учетом особенностей клинической ситуации, наличия ФР развития ВТЭО, а также наличия ТПВ в анамнезе как противопоказания к применению в инструкции к конкретному препарату.

В исследованиях по оценке риска развития ТГВ и/или ТЭЛА после перенесенного ТПВ не проводится разделение между тромбозом неварикозных и тромбозом варикозных поверхностных вен (варикотромбофлебитом). Варикотромбофлебит в первую очередь обусловлен наличием варикозного расширения вен, которое может быть устранено задолго до назначения МГТ.

Варикотромбофлебит в анамнезе следует считать ограничением для назначения МГТ при прямом указании на ТПВ в анамнезе как на противопоказание к применению в инструкции к конкретному препарату для МГТ.

Варикозное расширение вен

Наличие варикозного расширения вен не является противопоказанием к МГТ и не должно влиять на принятие решения о назначении МГТ. В настоящее время нет данных, что МГТ увеличивает риск развития тромбоза варикозно измененных вен (варикотромбофлебита). Проведение ультразвукового исследования вен нижних конечностей перед назначением МГТ не требуется.

Тромбофилии

Данных о безопасности МГТ при антифосфолипидном синдроме очень мало [78]. Из-за высокого риска венозных и/или артериальных тромбозов пероральная и трансдермальная МГТ у больных с антифосфолипидным синдромом не рекомендуется. Потенциально ее возможность не исключена у женщин с невысокой активностью заболевания или бессимптомными изменениями отдельных лабораторных показателей, не имеющих дополнительных ФР тромбозов [85].

Данные о безопасности МГТ при бессимптомных тромбофилиях ограничены. В некоторых исследованиях установлен повышенный риск развития ВТЭО при пероральной МГТ на фоне ряда тромбофилий (дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина, лейденская мутация гена фактора V, мутация гена протромбина G20210A, высокий уровень фактора свертывания крови VIII) [76, 86]. Однако этого недостаточно для однозначного запрета пероральной МГТ на фоне бессимптомной тромбофилии, требуются дополнительные исследования данного вопроса.

Применение трансдермальных эстрогенов не повышает риск для женщин — носительниц генов протромботических мутаций (полиморфизмов фактора V — лейденская мутация, и гена протромбина G20210A) [76, 78, 86].

Решение о возможности назначения и составе МГТ следует принимать индивидуально с учетом сведений о наличии ранее выявленной бессимптомной тромбофилии, тяжести менопаузальных симптомов, наличия дополнительных ФР развития ВТЭО, а также указания определенных тромбофилий в перечне противопоказаний в инструкции к конкретному препарату для МГТ [70, 76]. Обследование в целях выявления тромбофилий перед началом МГТ не рекомендуется.

Семейный анамнез тромбозов (венозный или артериальный тромбоз у родственников I степени родства в возрасте до 50 лет) указывает на повышенный риск развития ВТЭО, однако не служит основанием для запрета МГТ [17, 70]. В рекомендациях NAMS 2022 г. и согласительном документе MHT Eligibility Criteria Group 2022 г. нет ограничений по семейному анамнезу в отношении какой бы то ни было формы МГТ [65, 70].

В рекомендациях ASH 2023 г. в вопросе принятия решения о возможности назначения МГТ выделяются тромбофилии высокого риска развития ВТЭО (дефицит протеинов С, S или антитромбина), рассматриваются сценарии необходимости тестирования на указанные тромбофилии и рекомендуется воздержаться от назначения МГТ при их выявлении [87].

Для пациентки, имеющей родственников I или II степени родства с лабораторно подтвержденным дефицитом протеинов С, S или антитромбина, целесообразно проведение анализа на установленную в семье тромбофилию. При подтверждении наличия этих тромбофилий у обследуемой следует воздержаться от назначения эстрогенсодержащих препаратов. При исключении этих тромбофилий противопоказаний к проведению какой бы то ни было МГТ нет.

Для пациентки с семейным анамнезом тромбозов, в отсутствие в личном анамнезе ситуаций повышенного риска развития ВТЭО, связанных с изменением баланса женских половых гормонов (беременность,

прием пероральных контрацептивов), целесообразно тестирование на дефицит протеинов С, S и антитромбина для принятия решения о возможности проведения МГТ. При выявлении этих тромбофилий следует воздержаться от назначения эстрогенсодержащих препаратов. При исключении этих тромбофилий противопоказаний к проведению какой бы то ни было МГТ нет. Принятие решения о целесообразности тестирования является прерогативой лечащего врача.

По имеющимся данным, трансдермальная МГТ не увеличивает риск развития ВТЭО у женщин с бессимптомной тромбофилией, однако свидетельства в пользу ее безопасности в этой клинической ситуации ограничены [76, 78, 86].

Ограничением для применения конкретного препарата является указание на семейный тромбофобический анамнез и/или наличие определенных тромбофилий как противопоказание к применению в инструкции.

Ключевые положения:

- Хронические заболевания вен, в том числе варикозное расширение вен нижних конечностей, не являются противопоказанием или ограничением для проведения МГТ.
- Абсолютным противопоказанием к проведению пероральной комбинированной МГТ служит острый ТГВ или ТЭЛА.
- Семейный анамнез тромбозов не является противопоказанием к проведению МГТ. Наличие семейного анамнеза тромбозов может быть основанием для проведения тестирования на дефициты протеинов С, S и антитромбина. Принятие решения о целесообразности тестирования является прерогативой лечащего врача.
- Наличие бессимптомной тромбофилии (без тромботического осложнения в личном анамнезе), за исключением дефицита протеинов С, S и антитромбина, не является противопоказанием к проведению МГТ.

5.3. МГТ при хирургических вмешательствах и госпитализации с острым нехирургическим заболеванием

В настоящее время нет доказательств пользы от отмены МГТ перед хирургическими вмешательствами или при госпитализации по поводу острого нехирургического заболевания (кроме тех, при которых МГТ противопоказана) [88].

При стратификации риска развития ВТЭО у подобных больных с помощью соответствующих шкал (например, шкала Каприни для оценки риска послеоперационных ВТЭО, шкалы Падуа (Padua) или IMPROVE VTE у госпитализированных нехирургических пациентов) продолжение МГТ рекомендуется рассматривать как дополнительный ФР развития ВТЭО. Тромбопрофилактика проводится в соответствии с рассчитанным риском и при необходимости обеспечивается назначением антикоагулянтов, которые полностью нивелируют протромботический эффект гормональных препаратов. Отмена МГТ при хирургических вмешательствах не требуется.

Ключевые положения:

- При госпитализации по поводу острого нехирургического заболевания или при проведении планового или экстренного хирургического вмешательства отмена МГТ не требуется.

РАЗДЕЛ 6.

МГТ У ПАЦИЕНТОК С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В 1998 г. исследование HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), первое плацебо-контролируемое РКИ гормональной терапии (ГТ) эстрогенами и прогестином для вторичной профилактики ИБС у женщин в постменопаузе с установленной ИБС, не выявило пользы в отношении развития ССО и общей смертности при использовании ГТ. Результаты этого исследования являются аргументом против начала ГТ для вторичной профилактики ИБС [89].

Более поздний метаанализ 19 РКИ с участием 40 410 женщин в постменопаузе, получавших МГТ, не выявил значительного увеличения смертности от всех причин, от ССЗ или ИМ на фоне МГТ в рамках как первичной, так и вторичной профилактики ССО. Анализ в подгруппах, основанный на сроках начала МГТ, показал следующее [72]:

- у женщин, начавших МГТ в течение 10 лет после менопаузы, была более низкая смертность (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52–0,95) и меньшее число ССО (смерть от ССЗ и неслетельного ИМ; ОР 0,52; 95% ДИ 0,29–0,96);
- у женщин, начавших МГТ >10 лет от начала менопаузы, риск развития инсульта повышался без влияния на смертность или другие исходы ССЗ.

Сравнительных исследований по оценке безопасности тех или иных видов МГТ очень немного. В наблюдательном исследовании EURAS-HRT (более 30 тыс. женщин) при приеме МГТ с дроспиреноном риск развития острого ИМ и ишемического инсульта был достоверно ниже, чем при приеме другой МГТ. Однако детального сопоставления по составу и путям введения МГТ не проводилось [77]. В ретроспективном когортном исследовании с участием 268 596 корейских женщин показано увеличение риска развития ССЗ при приеме тиболона; прием эстрогена как отдельно, так и в комбинации с прогестагеном не увеличивал этот риск; дидрогестерон в составе комбинированной МГТ с эстрогеном был ассоциирован с достоверно более низким риском развития ССО [90]. В настоящее время начало МГТ не рекомендовано женщинам с установленным диагнозом ИБС, включая стенокардию [70], а ИМ служит противопоказанием к МГТ. Манифестация ИБС на фоне приема МГТ, как правило, предполагает ее отмену. Хотя авторы упомянутого исследования HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) по его результатам заключают, что, учитывая благоприятную картину ишемических событий после нескольких лет МГТ, женщинам с ИБС, получающим это лечение, можно его продолжить [91]. Метаанализ, включивший 5766 пациенток с имеющимися ССЗ, показал, что абсолютный риск смерти, развития ИМ, стенокардии или реваскуляризации у больных этой категории на фоне МГТ был низким (табл. 5). Таким образом, у пациенток с развившейся в процессе терапии ИБС, настроенных на продолжение МГТ, вопрос о ее отмене должен быть решен индивидуально совместно кардиологом и гинекологом.

У пациенток с инсультом в анамнезе рекомендуется избегать системной МГТ и требуется рассмотреть альтернативное (негормональное) лечение. В РКИ WHI

Таблица 5. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти при гормональной терапии у пациенток в постменопаузе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (данные метаанализа рандомизированных контролируемых исследований)

Показатель	ОР	95% ДИ
Смерть от всех причин	1,04	0,87–1,24
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	1,00	0,78–1,29
Инфаркт миокарда	0,98	0,81–1,18
Стенокардия	0,91	0,74–1,12
Реваскуляризация	0,98	0,63–1,53
Инсульт	1,09	0,89–1,33

ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

(Women's Health Initiative) повышенный риск развития ишемического инсульта отмечен как в группе комбинированной МГТ (ОР 1,37; 95% ДИ 1,07–1,76), так и в группе монотерапии эстрогенами (ОР 1,35; 95% ДИ 1,07–1,70), независимо от исходного риска [91, 92]. В мета-анализе 4 исследований, включивших 719 участниц без ССЗ, риск развития инсульта повышался на МГТ (ОР 1,32; 95% ДИ 1,12–1,56) по сравнению с плацебо. В метаанализе исследований, выполненных в рамках вторичной профилактики ССЗ (5172 участницы в 5 исследованиях), отмечена тенденция к увеличению риска развития инсульта (см. табл. 6.1) [72]. Неатеросклеротическая/нетромботическая ИБС чаще встречается у женщин, однако в настоящее время нет достаточно данных для стратификации риска, связанным с применением МГТ, по подтипам заболевания. Для женщин 50–59 лет с ИМ в анамнезе без обструктивного поражения коронарных артерий (КА), спонтанной диссекции КА, коронарной микрососудистой дисфункции или коронарного вазоспазма требуется индивидуальный подход к назначению МГТ. Рекомендуется избегать системной МГТ при спонтанной диссекции КА из-за предполагаемой патофизиологической связи с уровнем женских половых гормонов. Эта рекомендация исходит из того, что >90% пациентов со спонтанной диссекцией КА — женщины.

При симптомах ГУМС у женщин с ССЗ может применяться локальная терапия эстриолом [4, 21, 70]. Необходимо обратить внимание, что в инструкциях к эстрогенам для локального применения содержатся те же противопоказания, что и к эстрогенам для системной МГТ. Это предупреждение основано не на данных научных исследований, а связано с международными требованиями обязательного указания единых противопоказаний для препарата, независимо от путей его введения [83]. Эстриол при локальном применении характеризуется минимальной системной абсорбцией и не метаболизируется в более активные формы эстрогенов (эстрадиол и эстрон), а уровни циркулирующего эстриола, эстрадиола и эстрона сохраняются в пределах нормальных значений для постменопаузы [93, 94]. Результаты нескольких крупных обсервационных исследований подтвердили отсутствие повышенного риска неблагоприятных последствий для здоровья, включая ССЗ, ВТЭО и рак при использовании локальной МГТ эстриолом [95, 96].

Ключевые положения:

- МГТ не рекомендована пациенткам с ИБС, а также с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атакой.

Для лечения вазомоторных симптомов у этих пациенток должна применяться негормональная терапия.

- У пациенток с ИБС, развившейся в процессе МГТ, настроенных на ее продолжение, вопрос об отмене МГТ должен быть решен индивидуально в рамках консилиума, включающего кардиолога и гинеколога.
- Отсутствуют ограничения при назначении локальной МГТ для лечения симптомов ГУМС.

РАЗДЕЛ 7.

МГТ У ПАЦИЕНТОК С ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

7.1. Дислипидемии

Клинические исследования показали, что по сравнению с плацебо или отсутствием лечения МГТ может значительно повысить уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), а также снизить уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛНП) и липопротеида-а — Лп(а) [97, 99]. Следует отметить, что Лп(а) является независимым ФР развития ССЗ и, в частности повторного ишемического инсульта [100,101]. Статинотерапия оказывает слабое влияние на уровень этого проатерогенного липопротеида, о влиянии на него МГТ данные ограничены. В рамках анализа данных 90 тыс. пациенток в первичной профилактике не обнаружено достоверных различий по снижению уровня Лп(а) у пациенток, получавших и не получавших МГТ [102]. Противоречивые данные имеются в отношении действия МГТ на уровень триглицеридов (ТГ). В части исследований имело место достоверное повышение уровня ТГ [103], а в других работах не было обнаружено существенной разницы уровня ТГ между двумя группами, принимающих плацебо и МГТ [97, 103–112].

В целом МГТ рассматривается как терапия, связанная с благоприятными изменениями параметров липидного обмена как при кратковременном, так и при длительном применении у женщин в постменопаузе. Однако есть особенности, связанные с дозами препаратов и способом их доставки.

Показано, что пероральная МГТ увеличивает концентрацию ТГ по сравнению с трансдермальной МГТ [99]. Умеренное, но достоверное повышение уровня ТГ даже на фоне терапии фенофибратом и/или полиненасыщенными жирными кислотами может оказать клинически значимое воздействие как на прогрессирование атеросклероза, так и на развитие панкреатита. Таким образом,

для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная или низкодозированная МГТ либо тиболон.

В то же время пероральная МГТ связана с положительным влиянием на уровень ХС ЛНП, а концентрация именно этого проатерогенного фактора в наибольшей степени влияет на развитие атеросклероза и дестабилизацию атеросклеротических бляшек.

Вопрос о том, может ли МГТ в низких дозах оказывать такое же влияние на липидный состав крови, как и стандартные дозы МГТ, все еще остается неясным. Одно исследование показало, что по сравнению со стандартными дозами низкие дозы МГТ были связаны с более высокими уровнями ОХС и ХС ЛНП, более низким уровнем ТГ [113]. Другие исследования показали аналогичное преимущество в отношении ТГ в группе низких доз эстрогенов в составе МГТ, но не выявили существенных различий по уровням ОХС и ХС ЛНП между двумя группами (высоких и низких доз).

Кроме того, обнаружено, что низкие дозы эстрадиола в составе МГТ могут снижать уровень ХС ЛВП. Эпидемиологически низкий уровень ХС ЛВП в плазме был связан с повышенным риском развития ишемических ССЗ [114]. В совокупности преимущество низких доз МГТ и трансдермального пути введения эстрадиола в отношении липидного состава крови, возможно, ограничивается только уровнем ТГ.

Существуют противоречивые данные о влиянии тиболона на липидный состав крови. Метаанализ, проведенный в 2021 г., показал, что тиболон снижает уровни ОХС, ХС ЛВП и ТГ. Концентрации ХС ЛНП значительно снижаются, если прием тиболона длится ≥ 26 нед [115]. В отношении влияния на Лп(а) различий между обычной МГТ и тиболоном не наблюдалось [116].

Имеются данные о повышенном риске развития ИБС у женщин, получавших комбинированную эстроген-гестагенную терапию, в отличие от женщин, получавших монотерапию эстрогенами [117]. К сожалению, ни в одном крупном РКИ липидный состав крови не оценивался в зависимости от типа используемого прогестагена. Одно из обсервационных исследований показало, что добавление прогестагенов ослабляет благоприятное влияние эстрогена на липидный состав крови [118], а метаанализ, проведенный в 2017 г., выявил отсутствие существенной разницы в снижении концентрации Лп(а) [115].

Хотя результаты ряда исследований продемонстрировали положительное влияние МГТ на липидный состав крови, необходимо подчеркнуть, что МГТ не рекомендуется для терапии дислипидемии и снижения риска развития ССЗ [119].

Ключевые положения:

- МГТ положительно влияет на липидный состав крови у женщин в пери- и постменопаузе.
- МГТ не рекомендуется в качестве терапии дислипидемии, поскольку изменения липидного состава крови на фоне МГТ минимальны и не сопоставимы с эффектами гиполипидемических препаратов.
- Пероральная МГТ может быть предпочтительным выбором у женщин с повышенным уровнем ХС ЛНП.
- Для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная, ультра-низкодозированная МГТ или тиболон.

7.2. Артериальная гипертензия

Специфичные для женщин ФР развития АГ и ССЗ в более позднем возрасте включают время наступления менархе, указания в анамнезе на нарушения менструального цикла и репродуктивной функции, миому матки, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, неблагоприятные исходы беременности, ПНЯ и менопаузу. Повышенный риск в течение репродуктивного периода жизни может способствовать более значительному увеличению риска развития ССЗ в пери- и постменопаузе [120–124].

При АГ, как и при других заболеваниях, выделяют половые и гендерные различия, которые оказывают влияние на эпидемиологию, патофизиологию и клиническое ведение.

В 2019 г. стандартизированная по возрасту распространенность АГ (систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., или прием антигипертензивной терапии) во всем мире у женщин составила 32% [125]. При этом в Восточной Европе распространенность АГ у женщин в возрасте 30–79 лет колебалась между 34 и 46% [125]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом [126], но имеет более выраженную тенденцию к снижению до наступления менопаузы у женщин по сравнению с таковой у мужчин того же возраста, с заметным повышением у женщин после наступления менопаузы [14]. После 65 лет распространенность АГ у женщин выше, чем у мужчин [125–127].

Траектории изменения в течение жизни у мужчин и женщин объясняются различиями механизмов регуляции АД, сочетанием половых и гендерных факторов [125, 126]. У женщин до наступления менопаузы эстрогены способствуют снижению АД в контексте их общего вазопрогекторного действия. Защита опосредована различными механизмами, в том числе эндотелиальной вазодилатацией за счет усиления пути выработки оксида азота и ингибирования активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы. Более того, эстрогены уменьшают выработку эндотелина, окислительный стресс и воспаление [124]. Прекращение функции яичников в результате естественного старения или хирургической менопаузы связано с повышенным бременем ФР кардиометаболических нарушений, включая увеличение массы тела, уровней глюкозы и ОХС в плазме крови, АД, что приводит к повышению риска развития ССЗ [123, 124, 128, 129]. После менопаузы заметное снижение уровня эстрогенов частично объясняет, почему уровень АД и риск развития АГ увеличиваются [124, 125]. Кроме того, в связи с резким снижением уровня прогестерона (природного антагониста альдостерона) происходит реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, повышение АД [130].

Выделяют следующие специфичные для женщин патофизиологические характеристики АГ [131]:

- тесная связь ожирения с АГ;
- связь гинекологических нарушений (ановуляция, пролиферативные гинекологические заболевания) и неблагоприятного течения беременности (преэклампсия, гестационный СД) с риском кардиометаболических нарушений и АГ;
- кардиовазопрогективный эффект (в том числе вазодилатирующий) физиологического для репродуктивного возраста уровня эстрогена;

- фармакологическое использование эстрогена при наличии сформировавшейся дисфункции эндотелия может способствовать увеличению АД и риска развития ССЗ, введение экзогенных эстрогенов в дозировках, применяемых для МГТ, не оказывает негативное влияние на АД;
- прогестерон способствует лептин-опосредованной дисфункции эндотелия у женщин с ожирением до наступления менопаузы;
- более выражена чувствительность к натрию;
- более высокая частота развития воспалительных заболеваний, связанных с АГ и ССЗ.

В постменопаузе у женщин наблюдается более быстрое, чем у мужчин такого же возраста, увеличение жесткости артерий. У женщин пожилого возраста отмечается более высокая, чем у мужчин, ригидность аорты. Это, по-видимому, способствует развитию изолированной систолической АГ, неконтролируемой АГ, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), аортальному стенозу, что чаще встречается у женщин [132,133].

Установлено, что менопауза удваивает риск развития АГ даже после поправки на возраст и ИМТ [134]. Хотя МГТ содержит эстрогены, нет убедительных доказательств того, что АД будет значительно повышаться у женщин в менопаузе с АГ или без нее [135]. Однако после начала МГТ необходимо рекомендовать регулярное измерение АД для подтверждения сохраняющегося нормального АД или контроля уровня АД при антигипертензивной терапии [136, 137]. В случае неконтролируемой АГ МГТ следует прекратить. Решение об отмене МГТ целесообразно принимать совместно с кардиологом.

Ключевые положения:

- МГТ может быть назначена при условии контроля АД.
- МГТ не назначается для первичной или вторичной профилактики ССЗ.

7.3. Курение

Курение значительно увеличивает опасность артериальных ССО и является ФР развития злокачественных новообразований.

Курение не является ФР развития ВТЭО при МГТ (включая комбинированную пероральную МГТ). Несмотря на то что курение не служит основанием для отказа от МГТ, в том числе комбинированными пероральными препаратами, необходимо соблюдать осторожность при назначении МГТ курильщицам, информировать их о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на прекращении курения. Женщинам, продолжающим курить, несмотря на все предостережения, следует сообщить, что курение помимо всех своих других негативных эффектов, может также поставить под угрозу успех МГТ [57, 138–140].

Ключевые положения:

- Необходимо информировать женщин о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на его прекращении.
- У курящих женщин решение о возможности применения МГТ следует принимать с учетом совокупности всех ФР.

РАЗДЕЛ 8.

МГТ В ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

8.1. Атеросклероз периферических артерий

Среди женщин в возрасте 45–49 лет распространенность атеросклероза периферических артерий составляет 4,89%, в возрасте 50–55 лет — 5,73%, в возрасте 56–60 лет — 6,73%. Менопауза увеличивает риск развития каротидного атеросклероза в 2 раза [141]. Преждевременная и ранняя менопауза связана с увеличением объема и распространенности атеросклеротических бляшек [142].

Применение монотерапии эстрогенами у женщин в постменопаузе в течение года снижает риск развития атеросклероза периферических артерий на 52%, как показано в наблюдательном исследовании Rotterdam study [142]. В другом наблюдательном исследовании определено, что МГТ независимо от ее выбора снижает риск развития атеросклероза периферических артерий на 20% [144]. В последних наблюдательных исследованиях показан положительное действие эстрогенов на толщину интимы-медии сонных артерий только в ранний период после менопаузы (до 6 лет), в более поздний период, особенно после 10 лет, эстрогены способствуют прогрессированию атеросклероза [145].

МГТ не снижает риск прогрессирования атеросклероза у женщин с установленным атеросклеротическими ССЗ [146].

У больных ИБС в РКИ HERS и HERSII (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) комбинированная пероральная МГТ не обеспечила статистически значимого снижения числа осложнений, связанных с атеросклерозом периферических артерий [89, 147].

В описательном обзоре R.S. Davies и соавт. [148] в качестве механизма, положительного влияния МГТ на течение периферического атеросклероза, обсуждается снижение уровня ХС ЛНП в сыворотке крови, повышение уровня ХС ЛВП и положительное воздействие на функцию эндотелия.

8.2. Хроническая сердечная недостаточность

В Российской Федерации по данным популяционного исследования ЭПОХА-ХСН распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) у женщин в возрасте 50 лет составляет 12,2%, в возрасте 60 лет — 26,2%, преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ [149]. Пятилетняя выживаемость больных с ХСН составляет не более 50% [150].

Ранняя постменопауза увеличивает риск развития ХСН на 33%, как выявлено в метаанализе трех наблюдательных исследований [151].

В РКИ после 10 лет лечения выявлено, что женщины, получающие пероральную терапию эстрогенами или комбинированную МГТ, назначенную в первые 7 мес в среднем после менопаузы, имели значительно ниже риск смерти, развития ХСН, ИМ без увеличения риска развития рака, ВТЭО или инсульта [152].

Пероральная и трансдермальная терапия эстрогенами, а также комбинированная МГТ у пациенток в возрасте 50 лет и старше с ХСН III–IV функционального класса и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ неишемической этиологии обеспечила статистически значимое снижение общей

смертности на 40%, как продемонстрировано в анализе в подгруппах РКИ BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) [152].

Последний метаанализ 6 РКИ и наблюдательных исследований, в который были включены 25 047 женщин, не выявил статистической связи между любым вариантом МГТ и риском развития ХСН у женщин в постменопаузе. При этом снижение смертности от всех причин на 35% наблюдалось среди пациенток с ХСН, которые получали МГТ. В анализе возрастных подгрупп не замечено существенного изменения риска развития ХСН [153].

Анализ в подгруппах РКИ WHI (Women's Health Initiative) показал, что монотерапия пероральными эстрогенами и комбинированная МГТ не увеличивает риск госпитализаций, связанных с ХСН, независимо от ФВ ЛЖ и возраста женщины при назначении МГТ [154].

По данным мониторинга за выпиской рецептов и визитами к врачу системы Medicare среди 10 млн женщин в возрасте 65 лет и старше, монотерапия эстрогенами статистически значимо снижала риск развития ХСН на 5%, комбинированная МГТ — на 4% [155].

8.3. Фибрилляция предсердий

Известно, что женщины во всех возрастных группах имеют более низкую распространенность фибрилляции предсердий (ФП) по сравнению с мужчинами, но смертность от всех причин у женщин выше: ФП независимо связана с двукратным увеличением риска смерти у женщин по сравнению с 1,5-кратным увеличением риска смерти у мужчин [156]. В наблюдательном исследовании ATRIA ежегодная частота развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, не принимающих варфарин, составила 3,5% у женщин по сравнению с 1,8% у мужчин [156]. До 2024 г. считалось, что женщины с дополнительными ФР развития инсульта, особенно в старшем возрасте (>65 лет), подвергаются большему риску развития инсульта, даже если принимают антикоагулянтную терапию, в то время как риск кровотечения при антикоагуляции у мужчин и женщин был одинаковым [157]. В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов принято решение о том, что женский пол является лишь возрастным модификатором риска развития инсульта, а не независимым биологическим ФР [157]. При этом у женщин с ФП более выражены симптоматика и тяжесть инсультов.

В постменопаузе на 82% увеличивается риск формирования ФП [158]. Показано, что эстроген оказывает как защитное, так и проаритмическое действие на сердце [159].

Данные наблюдательного исследования BiomarCaRE Consortium в Европе продемонстрировали, что у женщин в постменопаузе (средний возраст 49,2 года) распространенность ФП составила 4,4%, что было взаимосвязано с увеличением риска развития инсульта на 42%, ИМ на 78%, а частота смертельных исходов увеличивалась более чем в 3,5 раза [159].

По данным анализа в подгруппах РКИ WHI (Women's Health Initiative) и наблюдательных исследований комбинированная МГТ, монотерапия пероральными эстрогенами, применение тиболона увеличивают риск развития ФП [158, 161–163].

Исследования, проведенные в последние годы, демонстрируют противоречивые данные в этом вопросе. В ретроспективном наблюдательном исследовании продемонстрировано, что применение МГТ, за исключением использования монотерапии эстрадиолом в комбинации его с прогестинном, увеличивало риск развития ФП у женщин в менопаузе [164]. У женщин, принимающих ранее эстрадиол в сочетании с прогестинном, отмечалось снижение риска формирования ФП с поправкой на факторы риска ($p=0,027$). Продолжающаяся МГТ представляла повышенный риск развития ФП. Степень риска варьировала в зависимости от конкретного типа эстрогена и прогестина при сочетанном назначении. Результаты исследования указывают на то, что в отношении риска развития ФП пероральная эстрадиолсодержащая МГТ превосходит МГТ, содержащую пероральный лошадиный конъюгированный эстроген или тиболон.

Появились новые сведения мониторинга за выпиской рецептов и визитами к врачу системы Medicare среди 10 млн женщин в возрасте 65 лет и старше, в которых определено, что монотерапия эстрогенами и пероральная комбинированная МГТ статистически значимо снижала риск развития ФП на 4% независимо от вида МГТ [155].

Вклад локальных форм эстрогенов в развитие ФП у женщин в период менопаузы не определен.

8.4. Патология клапанов сердца

Возможность назначения пероральной МГТ у женщин в пери- и постменопаузе с патологией клапанов определяется наличием осложнений:

- при ФП и тромбах в камерах сердца — МГТ противопоказана;
- при ХСН неишемической этиологии и в отсутствие осложнений МГТ может быть назначена в рамках междисциплинарного консилиума [165].

8.5. Легочная гипертензия

Половые различия влияют не только на распространенность легочной гипертензии (ЛГ) независимо от ее патогенеза, но и на ее тяжесть, реакцию на лечение и результаты выживаемости [166]. Хотя женщины более восприимчивы к развитию ЛГ, у них также отмечают лучшую реакцию на лечение и более высокая выживаемость по сравнению с мужчинами [166]. Эти различия были названы «эстрогенный парадокс» с положительным влиянием эстрогена на течение и прогноз [167].

Результаты исследований, касающиеся использования МГТ при ЛГ, противоречивы. В экспериментальных исследованиях выявлено, что МГТ может улучшить состояние правых отделов сердца и снизить давление в легочной артерии [168]. Тем не менее крупное одноцентровое исследование, проведенное в 2020 г., не выявило существенных различий в эндо- или экзогенном воздействии половых гормонов в отношении развития и прогрессирования ЛГ [168].

РАЗДЕЛ 9. МИГРЕНЬ

Мигрень в популяции стран Европы и США встречается у 17% женщин и 8% мужчин. Взрослые женщины болеют в 2,5–3 раза чаще, чем мужчины [169].

Установлена зависимость частоты приступов мигрени от колебаний уровней половых стероидных гормонов.

Выделяют две основные формы мигрени: без ауры (до 80% всех случаев) и с аурой (20% всех случаев) — аура представляет собой преходящие неврологические нарушения (зрительные, чувствительные и/или речевые симптомы), предшествующие головной боли [170]. Мигрень с аурой сопряжена с двукратным увеличением риска развития инсульта [171].

При подозрении на мигрень у женщин в постменопаузе необходима консультация невролога для исключения другой патологии.

Поскольку данные о взаимосвязи между МГТ и мигренью отсутствуют, нельзя сделать вывод, что мигрень служит противопоказанием к МГТ [172].

Мигрень без ауры совместима практически с любыми вариантами и режимами МГТ. Непрерывная комбинированная МГТ в меньшей степени провоцирует головную боль, чем циклический режим, особенно при использовании низких доз эстрогена [173]. Мигрень с аурой не служит противопоказанием к МГТ. При мигрени с аурой следует использовать минимальную дозу эстрогенного компонента, биодентичного натуральному, которая эффективно контролирует вазомоторные симптомы [172]. Возможно использование трансдермальных эстрогенов в качестве монотерапии, которые обеспечивают стабильную плазменную концентрацию эстрадиола без резких пиковых суточных колебаний и позволяют минимизировать риск возникновения приступов мигрени или в комбинации с внутриматочной системой, содержащей 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС) [172, 174].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показания и противопоказания к назначению менопаузальной гормональной терапии определяются актуальными клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.

Свод критериев приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями приведен в Приложении 1. Для унификации рекомендаций были определены следующие категории в соответствии с международной номенклатурой ВОЗ [65].

КАТЕГОРИЯ 1 — нет ограничений для использования МГТ;

КАТЕГОРИЯ 2 — польза от применения МГТ превышает риски;

КАТЕГОРИЯ 3 — возможные риски превышают пользу;

КАТЕГОРИЯ 4 — не рекомендуется применение МГТ.

При обращении женщины с жалобами на приливы, потливость, сердцебиения врачу необходимо провести опрос с целью выявления взаимосвязи жалоб с возможными климактерическими нарушениями. Опрос должен включать сведения о дате последней самостоятельной менструации, нарушении регулярности менструального цикла и текущем приеме гормональной контрацепции или менопаузальной гормональной терапии. В случае подозрения на связь жалоб с климактерическими расстройствами необходимо направить женщину на консультацию к акушеру-гинекологу.

Назначение менопаузальной гормональной терапии, коррекция дозы, смена лекарственного средства, прекращение менопаузальной гормональной терапии, ежегодный динамический контроль за эффективностью/переносимостью лечения, актуализацию целей терапии и оценку баланса польза/риск проводит акушер-гинеколог (Приложения 2 и 3).

При выявлении/подозрении на наличие нежелательных явлений, ассоциированных с приемом менопаузальной гормональной терапии врачом негинекологического профиля пациентке должна быть рекомендована консультация акушера-гинеколога.

При выявлении/подозрении на наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний акушерами-гинекологами пациентке должна быть рекомендована консультация врача терапевтического профиля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 6. Критерии приемлемости назначения МГТ

	Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ Эстриол или прастерон	Примечание
	перорально	трансдермально	перорально	трансдермально			
Нарушения углеводного обмена							
СД	2	2	2	2	НП	1	
ИМТ, кг/м²							2* — отсутствие кардиометаболических заболеваний, связанных с ожирением или нахождение под наблюдением у профильного специалиста, заболевания в стадии компенсации (Приложение 2).
18,5–24,9	1	1	1	1	НП	1	
25–29,9	1	1	1	1	НП	1	
30–34,9	2*/3**	2*/3**	2*/3**	2*/3**	НП	1	3** — наличие одного или нескольких кардиометаболических заболеваний, ассоциированных с ожирением (Приложение 2).
≥35	3***	3***	3***	3***	НП	1	***Нет данных по ИМТ >35 кг/м²
Венозные тромбозы и/или ТЭЛА							
Острый ТГВ/ТЭЛА	4	4	4	4	4	1	Под острыми ТГВ/ТЭЛА понимается период, требующий использования полной лечебной дозой антикоагулянта (основная фаза антикоагулянтной терапии, первые 3–6 мес)
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	4	3	4	3	4	1	При тяжелых менопаузальных симптомах во время лечения антикоагулянтами у отдельных больных можно рассмотреть трансдермальную или ультранизкодозированную пероральную МГТ; в большинстве случаев МГТ не следует использовать после отмены антикоагулянтов
Тромбоз поверхностных вен (острый или в анамнезе)	3	3	3	3	НП	1	
Нетромботические хронические заболевания вен							
Нетромботические хронические заболевания вен (варикозное расширение вен, ретикулярные вены, телеангиэктазии нижних конечностей)	1	1	1	1	1	1	

Продолжение таблицы 6

	Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ Эстриол или прастерон	Примечание
	перорально	трансдермально	перорально	трансдермально			
Тромбофилии							
Бессимптомная тромбофилия с высоким риском развития ВТЭО (дефицит протеина S, дефицит протеина C, дефицит антитромбина)	4	4	4	4	НП	НП	
Бессимптомная тромбофилия лейденская мутация гена фактора V, мутация гена протромбина G20210A, высокий уровень фактора свертывания крови VIII	2	2	2	2	НП	1	Необходимо учитывать ранее выявленную тромбофилию, обследование на тромбофилию перед назначением МГТ не требуется. Решение о возможности назначения и составе МГТ следует принимать индивидуально с учетом сведений о наличии ранее выявленной бессимптомной тромбофилии, тяжести менопаузальных симптомов, наличия дополнительных факторов риска развития ВТЭО, а также указания определенных тромбофилий в перечне противопоказаний в инструкции к конкретному препарату для МГТ. По имеющимся данным, трансдермальные препараты для МГТ не повышают риск венозных тромбозов у пациенток с бессимптомной тромбофилией
Антифосфолипидный синдром	4	3	4	3	4	1	Возможность МГТ не исключена у женщин с низкой или умеренной активностью заболевания, не имеющих дополнительных факторов риска венозных тромбозов
Семейный анамнез тромбозов	2	2	2	2	2	1	Наличие родственника I степени родства, перенесшего венозный или артериальный тромбоз в возрасте моложе 50 лет

Продолжение таблицы 6

	Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ Эстриол или прастерон	Примечание
	перорально	трансдермально	перорально	трансдермально			
Хирургические вмешательства и острые нехирургические заболевания с госпитализацией							
Хирургическое вмешательство	1	1	1	1	1	1	Перед хирургическим вмешательством необходима оценка риска развития ТГВ/ТЭЛА в послеоперационном периоде по шкале Каприни. Рекомендуется при оценке риска развития послеоперационных ТГВ/ТЭЛА учитывать проведение МГТ как 1 дополнительный балл по шкале Каприни. Отмена МГТ при хирургических вмешательствах не требуется. Профилактика венозных тромбозов антикоагулянтами должна проводиться в соответствии с определенной по шкале Каприни категорией риска развития ТГВ/ТЭЛА.
Острые нехирургические заболевания, требующие госпитализации	1	1	1	1	1	1	При госпитализации необходима оценка риска развития ТГВ/ТЭЛА по рекомендуемым шкалам (например, шкала Padua). Рекомендуется при оценке риска развития послеоперационных ТГВ/ТЭЛА учитывать проведение МГТ как 1 дополнительный балл. Отмена МГТ при острых нехирургических заболеваниях, требующих госпитализации, не входящих в состав противопоказаний к МГТ, не требуется. Профилактика венозных тромбозов антикоагулянтами должна проводиться в соответствии с определенной по шкале категорией риска развития ТГВ/ТЭЛА

Продолжение таблицы 6

	Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ Эстриол или прастерон	Примечание
	перорально	трансдермально	перорально	трансдермально			
Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания							
ИБС	3	3	3	3	НП	1	При наличии ИБС начало МГТ не рекомендовано. У пациенток с развившейся в процессе терапии ИБС, настроенных на продолжение МГТ, вопрос о ее отмене должен быть решен индивидуально кардиологом и гинекологом совместно
Инфаркт миокарда (острый или в анамнезе)	4	4	4	4	4	1	
Нарушение мозгового кровообращения, включая транзиторную ишемическую атаку (острое или в анамнезе)	4	4	4	4	4	1	
Факторы риска развития ССЗ							
Гиперлипидемия (кроме гипертриглицеридемии)	1	1	1	1	1	1	
Гипертриглицеридемия	3	2	3	2	2	1	При уровне ТГ >4,5 ммоль/л не рекомендовано начало МГТ, требуется коррекция уровня ТГ
Артериальная гипертензия	1	1	1	1	1	1	МГТ может быть назначена при условии контроля АД
Курение	2/3*	2/3*	2/3*	2/3*	2/3*	1	3*При наличии любых других факторов риска развития ССЗ или ССЗ направление на консультацию терапевта/кардиолога
Другие заболевания/состояния							
Атеросклероз периферических артерий	3	3	3	НП	НП	НП	
Хроническая сердечная недостаточность (неишемического генеза)	3	3	3	НП	НП	НП	
Фибрилляция предсердий	4	4	4	4	4	НП	
Легочная гипертензия	4	4	4	НП	НП	НП	Доказательства получены в одном наблюдательном исследовании
Мигрень без ауры	1	1	1	1	НП	1	
Мигрень с аурой	2	1	2	1	НП	1	

КАТЕГОРИЯ 1 — нет ограничений для использования МГТ;

КАТЕГОРИЯ 2 — польза от применения МГТ превышает риски;

КАТЕГОРИЯ 3 — возможные риски превышают пользу;

КАТЕГОРИЯ 4 — не рекомендуется применение МГТ.

НП — неприменимо из-за отсутствия данных; МГТ — менопаузальная гормональная терапия; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТГ — триглицериды; АД — артериальное давление.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица 7. Кардиометаболические заболевания, связанные с ожирением

Нарушения, связанные с ожирением	Идентификация на основе информации, полученной при первоначальной оценке
Метаболический синдром	Окружность талии, АД, уровень в крови ТГ, ХС ЛВП, глюкозы натощак
Предиабет	Нарушение гликемии натощак/нарушение толерантности к глюкозе
Сахарный диабет 2-го типа	Уровень глюкозы натощак, гликированный гемоглобин
Дислипидемия	Уровень ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ
Артериальная гипертензия	Систолическое и диастолическое АД
Неалкогольная жировая болезнь печени	Функциональные пробы печени (определение активности АлАТ, АсАТ, ГГТ в крови)

АД — артериальное давление ТГ — триглицериды; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамил-транспептидаза.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

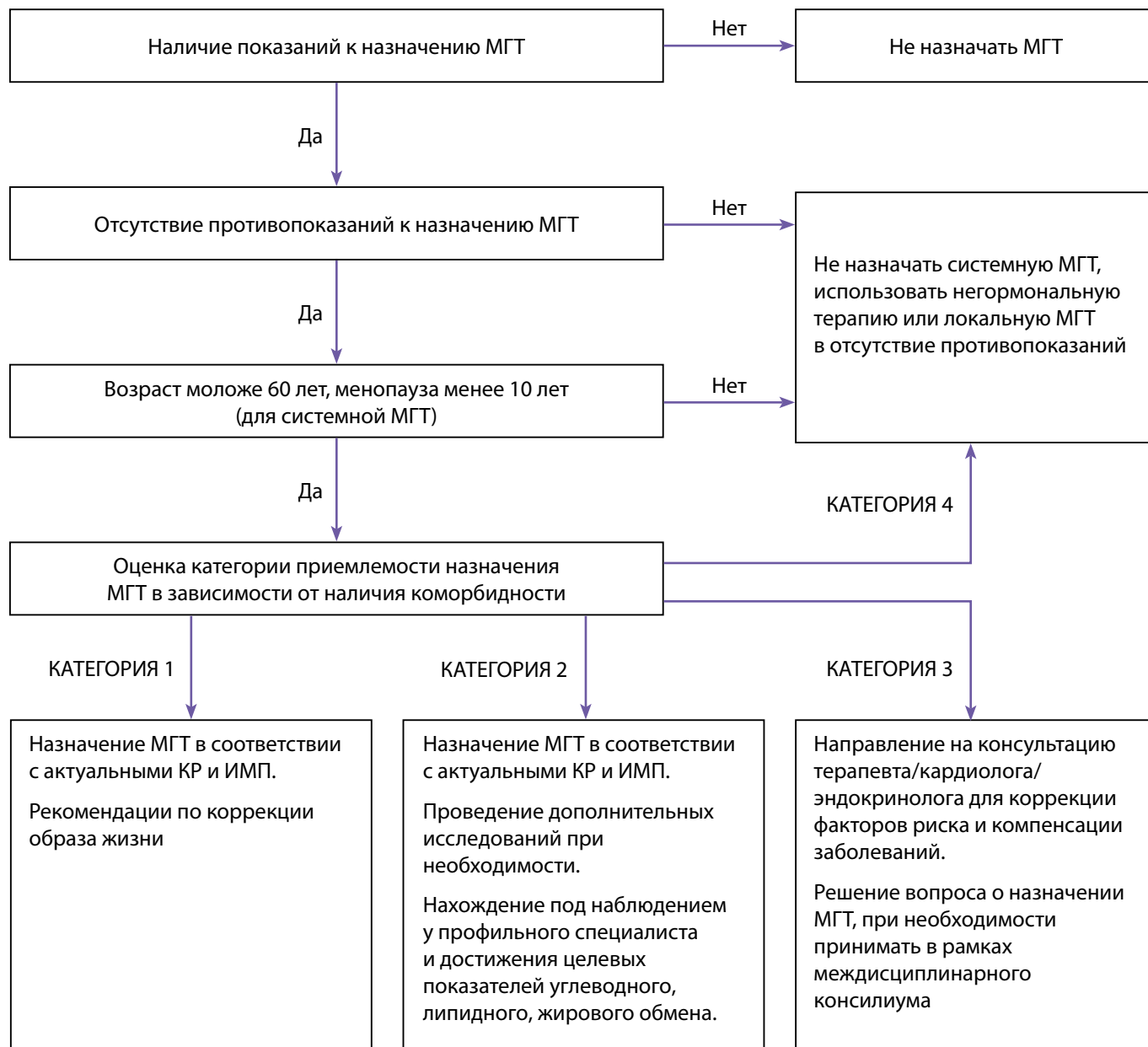


Рисунок 2. Алгоритм принятия решения о назначении МГТ

МГТ — менопаузальная гормональная терапия; КР — клинические рекомендации; ИМП — инструкции медицинских препаратов

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

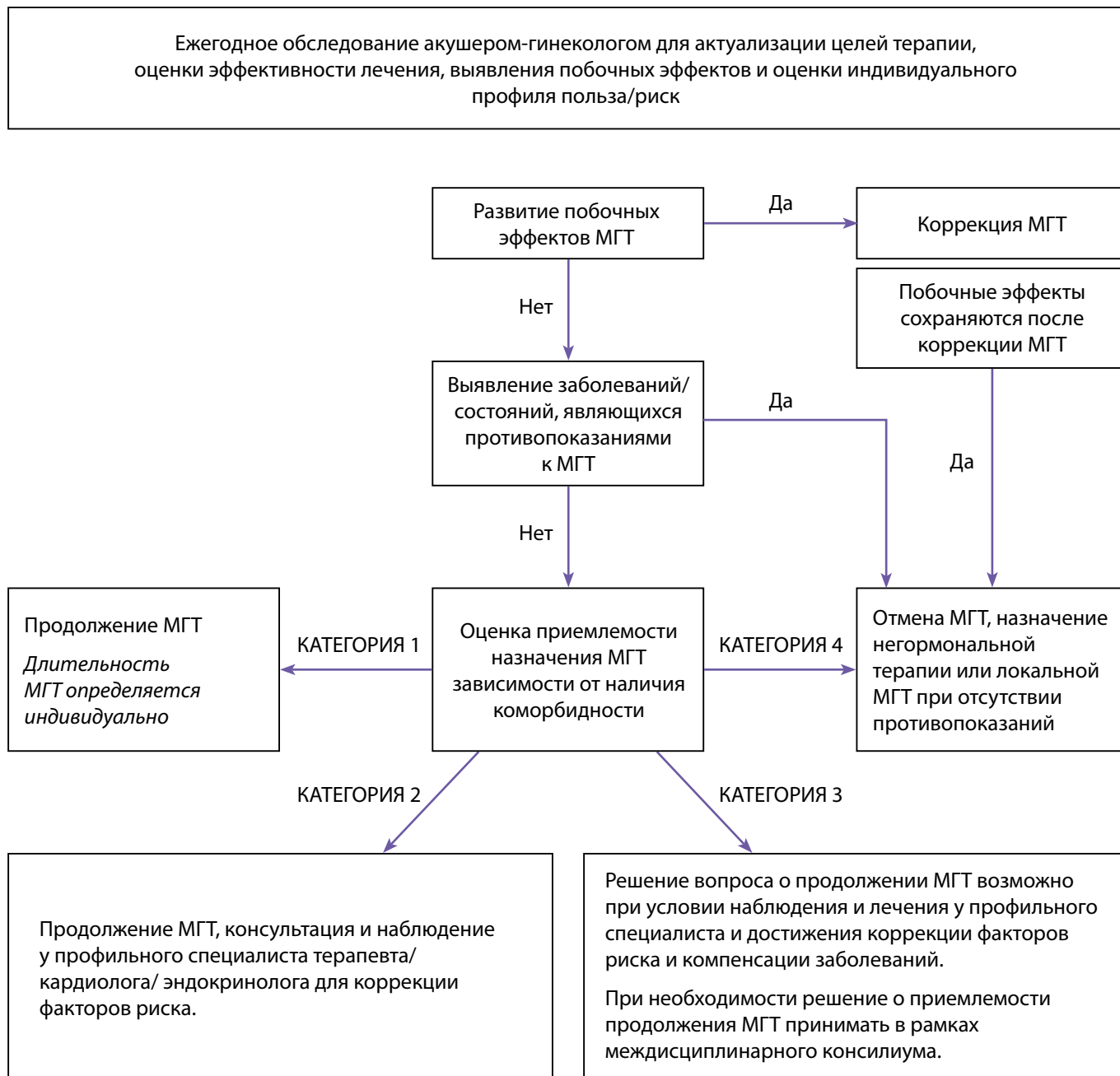


Рисунок 3. Алгоритм принятия решения об отмене МГТ

МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Правительство Российской Федерации. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29.12.2022 № N 4356-р "Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023—2030 годы". Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436691 [Government of the Russian Federation. Order of the Government of the Russian Federation dated 29.12.2022 No. 4356-p "Approval of the National Strategy for Women's Action for 2023-2030". Av.at:https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436691]
2. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. 2020;6(4(22)):23–53]. [Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effects of menopause hormonal therapy. Healthcare Management. News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ. 2020;6(4(22)):23–53] doi: <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14002>
3. Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*. 2022;163:1–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.04.008>
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/previewcr/117_2 [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines. Menopause and female climacteric states. 2021. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/117_2]
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–95. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
6. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *SpringerPlus*. 2015;4(1):65. doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0808-y>
7. Schnatz PF, Romegialli A, Abrantes J, Marakovits K, Cunningham D, O'Sullivan DM. The North American Menopause Society: from abstract to publication. *Menopause*. 2008;15(5):996–1001. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318166f026>
8. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, Greendale GA, Santoro N, Crawford SL et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2017;24(2):142–9. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000736>
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. 2015. Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073 [Ministry of Health of Russian Federation. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. Clinical Guidelines. 2015. Av. at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073]
10. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *International Journal of Epidemiology*. 2014;43(5):1542–62. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ije/dyu094>
11. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924–32. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000196>
12. Costanian C, Zangiabadi S, Bahous SA, Deonandan R, Tamim H. Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors. *Climacteric*. 2020;23(3):213–23. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1711051>
13. Prior JC. Progesterone for Symptomatic Perimenopause Treatment - Progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. *Facts, Views & Vision in ObGyn*. 2011;3(2):109–20. PMID: 24753856
14. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015;44(3):497–515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
15. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392–426 [Mel'nicenko G.A., Belaya J.E., Rozhinskaya L.Ya., Toropectsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>
16. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157417. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>
17. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
18. Kaufman MR, Ackerman AL, Amin KA, Coffey M, Danan E, Faubion SS et al. The AUA/SUFU/AUGS Guideline on Genitourinary Syndrome of Menopause. *Journal of Urology*. 2025;214(3):242–50. doi: <https://doi.org/10.1097/JU.00000000000004589>
19. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–92. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
20. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo OI. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321–30. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>
21. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55–61. doi: [10.1016/j.maturitas.2021.04.005](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005)
22. Weidlinger S, Schmutz C, Janka H, Gruetter C, Stute P. Sustainability of vaginal estrogens for genitourinary syndrome of menopause – a systematic review. *Climacteric*. 2021;24(6):551–9. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1891218>
23. Matarazzo MG, Sarpietro G, Fiorito D, Di Pasqua S, Ingrassano S, Panella MM et al. Intravaginal 6.5 mg prasterone administration in postmenopausal women with overactive bladder syndrome: A pilot study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;263:67–71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.009>
24. Duarte PR, Maroto Martín MT, Mar Martín Moya MD, Prados PA. Quality of life analysis measured with the Cervantes 16 scale in treated menopausal women with genitourinary syndrome. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2022;11(18):1365–74. doi: <https://doi.org/10.2217/ce-2022-0086>
25. Labrie F. Intracrinology and menopause: the science describing the cell-specific intracellular formation of estrogens and androgens from DHEA and their strictly local action and inactivation in peripheral tissues. *Menopause*. 2019;26(2):220–4. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.00000000000001177>
26. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2018;25(11):1339–53. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.00000000000001238>
27. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017;24(11):1246–56. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000910>

28. Cappola AR, Auchus RJ, El-Hajj Fuleihan G, Handelsman DJ, Kalyani RR, McClung M et al. Hormones and Aging: An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;108(8):1835–74. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad225>
29. Серов В.Н., Баранов И.И., Андреева Е.Н., Абашова Е.И., Аганезова Н.В., Беженарь В.Ф. и др. Объединенная позиция российских экспертов по вопросу клинического значения гиперандрогении у женщин в ранней постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2025;5:201–6 [Sеров V.N., Baranov I.I., Andreeva E.N., Abashova E.I., Aganezova N.V., Bezhenar V.F. et al. Joint position of Russian experts on the clinical significance of hyperandrogenism in early postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology*. 2025;5:201–6]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2025.118>
30. Gluvic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak D et al. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Current Vascular Pharmacology*. 2016;15(1):30–9. doi: <https://doi.org/10.2174/1570161114666161007164510>
31. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Advances in Clinical Chemistry*. 2015;72:1–75. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.07.001>
32. Hirschberg AL. Hyperandrogenism and Cardiometabolic Risk in Preand Postmenopausal Women – What Is the Evidence? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024;109(5):1202–13. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad590>
33. Hirschberg AL. Approach to Investigation of Hyperandrogenism in a Postmenopausal Woman. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;108(5):1243–53. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac673>
34. Frederiksen H, Johannsen TH, Andersen SE, Petersen JH, Busch AS, Ljubicic ML et al. Sex- and age-specific reference intervals of 16 steroid metabolites quantified simultaneously by LC-MS/MS in sera from 2458 healthy subjects aged 0 to 77 years. *Clinica Chimica Acta*. 2024;562:119852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119852>
35. Torrens JI, Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Matthews K, Brockwell S, Sowers M et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16(2):257–64. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318185e249>
36. Alemany M. The Roles of Androgens in Humans: Biology, Metabolic Regulation and Health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11952. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911952>
37. Galmés-Pascual BM, Martínez-Cignoni MR, Morán-Costoya A, Bauza-Thorbrügge M, Sbert-Roig M, Valle A et al. 17 β -estradiol ameliorates lipotoxicity-induced hepatic mitochondrial oxidative stress and insulin resistance. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;150:148–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.016>
38. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Falcon De Vargas A, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin Stimulates Testosterone Biosynthesis by Human Thecal Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome by Activating Its Own Receptor and Using Inositolglycan Mediators as the Signal Transduction System. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(6):2001–5. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4886>
39. Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment. *International Journal of Women's Health*. 2022;14:91–105. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S344542>
40. Dicker A, Rydén M, Näslund E, Muehlen IE, Wirén M, Lafontan M et al. Effect of testosterone on lipolysis in human pre-adipocytes from different fat depots. *Diabetologia*. 2004;47(3):420–8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1324-0>
41. Zang H, Rydén M, Wählen K, Dahman-Wright K, Arner P, Hirschberg AL. Effects of testosterone and estrogen treatment on lipolysis signaling pathways in subcutaneous adipose tissue of postmenopausal women. *Fertility and Sterility*. 2007;88(1):100–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.088>
42. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(2):399–404. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0513>
43. Hu G, The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(5):608–17. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1096-6>
44. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2 [Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults. 2022. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2]
45. Zhang L, Bao L, Li Y, Wang C, Dong X, Abdulai T et al. Age at menopause, body mass index, and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal Chinese women: The Henan Rural Cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(8):1347–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.003>
46. Opoku AA, Abushama M, Konje JC. Obesity and menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2023;88:102348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102348>
47. Vishram JKK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T et al. Impact of Age and Gender on the Prevalence and Prognostic Importance of the Metabolic Syndrome and Its Components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e107294. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107294>
48. Lizcano F, Guzmán G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *BioMed Research International*. 2014;2014:757461. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/757461>
49. Zhu J, Zhou Y, Jin B, Shu J. Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2023;14:20420188231199359. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188231199359>
50. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):5–232. [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in Of the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):5–232] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>
51. Юренева С.В. Ожирение в период менопаузального перехода: как прервать негативные связи и предупредить последствия? *Акушерство и гинекология*. 2024;11:56–65. [Yureneva S.V. Obesity during the menopausal transition: how to break negative connections and prevent consequences? *Obstetrics and Gynecology*. 2024;11:56–65] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2024.291>
52. Chen G-C, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, WassertheilSmoller S et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *European Heart Journal*. 2019;40(34):2849–55. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz391>
53. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations. Obesity. 2024. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Ожирение. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3]
54. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/62_3 [Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2024. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/62_3]
55. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059–62. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
56. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sciences*. 2019;236:116940. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116940>
57. Cushman M. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573–80. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.13.1573>

58. Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н. Ожирение у женщин. под ред. Мельниченко Г.А., Никифоровского Н.К. - М.: ООО Медицинское информационное агентство; 2017. - 272с ISBN 978-5-9986-0296-2 [Troshina E.A., Pokusaeva V.N., Andreeva E.N. Obesity in women. edited by Melnichenko G.A., Nikiforovskii N.K. - M.: Medical Information Agency LLC; 2017. - 272p]
59. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, Muscat A, Mammi C, Marzolla V et al. Antiadipogenic Effects of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Drosiprenone: Potential Implications for the Treatment of Metabolic Syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113–25. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0674>
60. Сметник А.А., Иванов И.А., Ермакова Е.И., Табеева Г.И. Особенности использования менопаузальной гормональной терапии в России: результаты масштабного опроса женщин в пери- и постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2025;8:196–208. [Smetnik A.A., Ivanov I.A., Ermakova E.I., Tabeeva G.I. Characteristics of menopausal hormone therapy use in Russia: results of a largescale survey of peri- and postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology*. 2025;8:196–208] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2025.200>
61. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Шляхто Е.В., Дедов И.И., Арутюнов Г.П., Ткачева О.Н. и др. Менопаузальная гормональная терапия у пациенток с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями: междисциплинарный дельфийский консенсус среди российских гинекологов, кардиологов, эндокринологов, геронтологов и гериатров, флебологов, клинических фармакологов. *Терапевтический архив*. 2026;98(1):6–27. [Sukhikh G.T., Serov V.N., Shlyakhto E.V., Dedov I.I., Arutyunov G.P., Tkacheva O.N. et al. Consensus Menopausal hormone therapy in patients with cardiovascular and metabolic diseases: an interdisciplinary Delphi consensus among Russian gynecologists, cardiologists, endocrinologists, gerontologists and geriatricians, phlebologists, and clinical pharmacologists. *Therapeutic Archive*. 2026;98(1):6–27] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2026.01.203470>
62. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–21. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204–21] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
63. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(5):538–54. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>
64. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1–2):171–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.11.013>
65. Mendoza N, Ramírez I, De La Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llana P et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.008>
66. De Filippis A, Ullah H, Baldi A, Dacrema M, Esposito C, Garzarella EU et al. Gastrointestinal Disorders and Metabolic Syndrome: Dysbiosis as a Key Link and Common Bioactive Dietary Components Useful for their Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(14):4929. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21144929>
67. Zuvarox T, Goosenberg E, Belletieri C. Malabsorption Syndromes. In: *StatPearls-Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2025. PMID: 31971746
68. Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:1059825. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1059825>
69. Xie X, Song J, Wu Y, Li M, Guo W, Li S et al. Study on gut microbiota and metabolomics in postmenopausal women. *BMC Women's Health*. 2024;24(1):608. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03448-7>
70. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–94. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>
71. Kim J-E, Chang J-H, Jeong M-J, Choi J, Park J, Baek C et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Scientific Reports*. 2020;10(1):20631. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77534-9>
72. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué I Figuls M, Bonfill Cosp X et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(8):CD002229. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
73. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
74. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;307(6):1727–45. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06647-5>
75. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;35(6):101578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101578>
76. Morris G, Talaulikar V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis or a thrombophilia. *Post Reproductive Health*. 2023;29(1):33–41. doi: <https://doi.org/10.1177/20533691221148036>
77. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drosiprenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349–56. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1183624>
78. Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review. *Menopause*. 2022;29(4):483–90. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001938>
79. Roetker N, MacLehose R, Hoogeveen R, Ballantyne C, Basu S, Cushman M et al. Prospective Study of Endogenous Hormones and Incidence of Venous Thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118(11):1940–50. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673613>
80. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678–700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.04.014>
81. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4944>
82. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Heart & Vasculture*. 2019;22:123–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.01.001>
83. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147(7):597–610. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559>
84. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, Samuelson Bannow B, Shatzel J, DeLoughery TG. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2022;6(6):e12763. doi: <https://doi.org/10.1002/rth2.12763>
85. Roach REJ, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood*. 2013;122(26):4264–9. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-518159>
86. Straczek C, Oger E, Yon De Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G et al. Prothrombotic Mutations, Hormone Therapy, and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495–500. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556>

87. Middeldorp S, Nieuwlaar R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Advances*. 2023;7(22):7101–38. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010177>
88. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):75–475. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.141253>
89. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605–13. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.7.605>
90. Yuk J-S, Kim GS, Kim D-G, Byun YS, Kim M-H, Yoon S-H et al. Association of menopausal hormone therapy with risk of cardiovascular disease in Korean women. *European Journal of Endocrinology*. 2025;192(2):73–80. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lae161>
91. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673–84. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2673>
92. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113(20):2425–34. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077>
93. Te West NID, Day RO, Hiley B, White C, Wright M, Moore KH. Estriol serum levels in new and chronic users of vaginal estriol cream: A prospective observational study. *Neurology and Urodynamics*. 2020;39(4):1137–44. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.24331>
94. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361–70. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
95. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shiffen JL et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2019;26(6):603–10. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>
96. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11–20. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>
97. Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Долгушин Г.О., Кириллова К.И., Михеев Р.К., Андреева Е.Н. Связь длительной менопаузальной гормональной терапии и показателей сосудистого и репликативного старения у женщин. Профилактическая медицина. 2023;26(7):96–102. [Orlova Ya.A., Plisyuk A.G., Dolgushin G.O., Kirillova K.I., Mikheev R.K., Andreeva E.N. Correlation between prolonged menopausal hormone therapy and indicators of vascular and replicative aging in women. *Prevention Medicine*. 2023;26(7):96–102] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20232607196>
98. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: Impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;11(6):835–42. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110615>
99. Nie G, Yang X, Wang Y, Liang W, Li X, Luo Q et al. The Effects of Menopause Hormone Therapy on Lipid Profile in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:850815. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.850815>
100. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250–97. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250–97] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
101. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*. 2010;31(23):2844–53. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>
102. Honigberg MC, Trinder M, Natarajan P. Lipoprotein(a), Menopausal Hormone Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Individuals. *JAMA Cardiology*. 2022;7(5):565–8. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0716>
103. Stevenson JC, Chines A, Pan K, Ryan KA, Mirkin S. A Pooled Analysis of the Effects of Conjugated Estrogens/Bazedoxifene on Lipid Parameters in Postmenopausal Women From the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(6):2329–38. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2649>
104. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G, Smith-Roth A et al. Effects of Estrogen or Estrogen/ Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995;273(3):199–208. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520270033028>
105. Binder EF, Birge SJ, Kohrt WM. Effects of Endurance Exercise and Hormone Replacement Therapy on Serum Lipids in Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(3):231–6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb00907.x>
106. Bunyavejchevin S, Limpaphayom KK. The metabolic and bone density effects of continuous combined 17-beta estradiol and norethisterone acetate treatments in Thai postmenopausal women: a doubleblind placebo-controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2001;84(1):45–53. PMID: 11281499
107. Çayan F, Gen R, Akbay E, Dilek U, Dilek S. The Effect of Hormone Therapy and Tibolone on Glucose and Lipid Metabolism in Healthy Postmenopausal Women. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2011;14(1):19–25. [Av. at: <https://geriatri.dergisi.org/abstract.php?id=534>]
108. Cheng GJ, Liu JL, Zhang Q, Fan W, Ye HF, Wang ZQ et al. Nylestriol replacement therapy in postmenopausal women. A three-year prospective study. *Chinese Medical Journal*. 1993;106(12):911–6. PMID: 8198628
109. Conard J, Basdevant A, Thomas J-L, Ochsenbein E, Denis C, Guyene TT et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol. *Fertility and Sterility*. 1995;64(5):957–62. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57909-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57909-6)
110. Conard J, Gompel A, Pelissier C, Mirabel C, Basdevant A. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. *Fertility and Sterility*. 1997;68(3):449–53. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)00220-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)00220-3)
111. Davidson MH, Maki KC, Marx P, Maki AC, Cyrowski MS, Nanavati N et al. Effects of Continuous Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Regimens on Cardiovascular Risk Markers in Postmenopausal Women. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(21):3315–25. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3315>
112. Duvernoy CS, Rose PA, Kim HM, Kehrer C, Brook RD. Combined Continuous Ethinyl Estradiol/Norethindrone Acetate Does Not Improve Forearm Blood Flow in Postmenopausal Women at Risk for Cardiovascular Events: A Pilot Study. *Journal of Women's Health*. 2007;16(7):963–70. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.0321>
113. Casanova G, Dos Reis AM, Spritzer PM. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric*. 2015;18(1):86–93. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.940309>
114. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Ali Qayyum A, Schou J, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. LCAT, HDL Cholesterol and Ischemic Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study of HDL Cholesterol in 54,500 Individuals. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):E248–56. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1846>
115. Lv C, Zhang W, Tan X, Shang X, Găman M-A, Salem H et al. The effect of tibolone treatment on lipid profile in women: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*. 2021;169:105612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105612>

116. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinoudaki I et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;99:27–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.009>
117. Falkeborn M, Persson I, Adami H-O, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992;99(10):821–8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb14414.x>
118. Shufelt CL, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(5):1245–54. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab042>
119. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2020;135:82–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.007>
120. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, Fonarow GC, Warner JJ, Alger HM et al. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(23):e1059–71. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001071>
121. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *The Lancet*. 2021;397(10292):2385–438. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X)
122. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2018;27:176–81. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000404>
123. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(20):2602–18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.060>
124. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C et al. Sex differences in arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(46):4777–88. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>
125. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957–80. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
126. O'Keefe LM, Simpkin AJ, Tilling K, Anderson EL, Hughes AD, Lawlor DA et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: A prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018;278:190–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.030>
127. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen J, Claggett BL, Bairey Merz CN et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiology*. 2020;5(3):19–26. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5306>
128. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, Van Dijken D, Hamoda H et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *European Heart Journal*. 2021;42(10):967–84. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>
129. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506–32. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>
130. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20(4):306–12. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>
131. Chapman N, Ching SM, Konradi AO, Nuyt AM, Khan T, Twumasi-Ankrah B et al. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps. *Hypertension*. 2023;80(6):1140–9. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448>
132. Coutinho T. Arterial Stiffness and Its Clinical Implications in Women. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(7):756–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.020>
133. Picone DS, Kodithuwakku V, Mayer CC, Chapman N, Rehman S, Climie RE. Sex differences in pressure and flow waveform physiology across the life course. *Journal of Hypertension*. 2022;40(12):2373–84. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003283>
134. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women – 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243–62. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8>
135. Issa Z, Seely EW, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause*. 2015;22(4):456–68. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000322>
136. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874–2071. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
137. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
138. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM et al. Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(7):772–80. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.7.772>
139. Blondin M, Wiggins KL, Van Hylckama Vlieg A, McKnight B, Psaty BM, Rice KM et al. Smoking, postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thrombosis: a population-based, case-control study. *British Journal of Haematology*. 2013;163(3):418–20. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12508>
140. Ruan X, Mueck AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. *Climacteric*. 2015;18(1):38–46. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929106>
141. Schreinlechner M, Noflatscher M, Reinstadler SJ, Sommer P, Lener D, Reiser E et al. Early onset of menopause is associated with increased peripheral atherosclerotic plaque volume and progression Atherosclerosis. 2020;297:25–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.023>
142. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Adelman MA, Riles TS. Hormone Replacement Therapy is Associated With a Decreased Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Postmenopausal Women. *Annals of Vascular Surgery*. 2012;26(3):411–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.10.012>
143. Westendorp I, In'T Veld BA, Grobbee DE, Pols H, Meijer WT, Hofman A et al. Hormone Replacement Therapy and Peripheral Arterial Disease: The Rotterdam Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(16):2498–502. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.16.2498>
144. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(13):1221–31. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505241>
145. Chen IJ, Stanczyk FZ, Sriprasert I, Karim R, Shoupe D, Kono N et al. Sex steroid hormones and subclinical atherosclerosis progression in postmenopausal women. *European Journal of Endocrinology*. 2025;192(3):248–56. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf032>
146. Anagnostis P, Mikhailidis DP, Blinc A, Jensterle M, Ježovnik MK, Scherthaner G-H et al. The Effect of Menopause and Menopausal Hormone Therapy on the Risk of Peripheral Artery Disease. *Current Vascular Pharmacology*. 2023;21(5):293–6. doi: <https://doi.org/10.2174/0115701611263345230919122907>
147. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49–57. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.1.49>

148. Davies RSM, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. The Impact of Hormone Replacement Therapy on the Pathophysiology of Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;34(5):569–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.06.002>
149. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. [Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCHCHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
150. Appiah D, Schreiner PJ, Demerath EW, Loehr LR, Chang PP, Folsom AR. Association of Age at Menopause With Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(8):e003769. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003769>
151. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e6409>
152. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Khan S, Adams K, Goldman S et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1238–45. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00938-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00938-0)
153. Liu L, Klein L, Eaton C, Panjraht G, Martin LW, Chae CU et al. Menopausal Hormone Therapy and Risks of First Hospitalized Heart Failure and its Subtypes During the Intervention and Extended Postintervention Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(1):2–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.09.006>
154. Baik SH, Baye F, McDonald CJ. Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses. *Menopause*. 2024;31(5):363–71. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002335>
155. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
156. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG et al. Gender Differences in the Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Embolism in Atrial Fibrillation: The AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *Circulation*. 2005;112(12):1687–91. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438>
157. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314–414. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
158. Antoun I, Layton GR, Abdelrazik A, Eldesouky M, Zakkar M, Somani R et al. The Pathophysiology of Sex Differences in Stroke Risk and Prevention in Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review. *Medicina*. 2025;61(4):649. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina61040649>
159. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, Virnig BA, Cochrane B, Curb JD et al. Effects of Postmenopausal Hormone Therapy on Incident Atrial Fibrillation: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trials. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(6):1108–16. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.972224>
160. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588–97. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981>
161. Tsai W-C, Haung Y-B, Kuo H-F, Tang W-H, Hsu P-C, Su H-M et al. Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Scientific Reports*. 2016;6(1):24132. doi: <https://doi.org/10.1038/srep24132>
162. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, Moorthy MV, Conen D, Albert CM. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(24):1954–61. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311002>
163. Lee J, Kim Y, Park H, Kim C, Cho S, Kim J. Clinical Impact of Hormone Replacement Therapy on Atrial Fibrillation in Postmenopausal Women: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(23):5497. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235497>
164. Fleury M-A, Clavel M-A. Sex and Race Differences in the Pathophysiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes of Valvular Heart Diseases. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(7):980–91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.003>
165. Rodriguez-Arias JJ, García-Álvarez A. Sex Differences in Pulmonary Hypertension. *Frontiers in Aging*. 2021;2:727558. doi: <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.727558>
166. Hye T, Dwivedi P, Li W, Lahm T, Nozik-Grayck E, Stenmark KR et al. Newer insights into the pathobiological and pharmacological basis of the sex disparity in patients with pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2021;320(6):L1025–37. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00559.2020>
167. Liu A, Schreier D, Tian L, Eickhoff JC, Wang Z, Hacker TA et al. Direct and indirect protection of right ventricular function by estrogen in an experimental model of pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014;307(3):H273–83. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00758.2013>
168. Badlam JB, Badesch D, Brittain E, Cordell S, Ding T, Fox K et al. Sex hormone exposure and reproductive factors in pulmonary arterial hypertension: a case-control study. *Pulmonary Circulation*. 2020;10(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1177/2045894020908786>
169. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Мигрень. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4 [Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations. Migraine. 2024. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4]
170. Nappi R, Tiranini L, Sacco S, De Matteis E, De Icco R, Tassorelli C. Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*. 2022;11(8):1355. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11081355>
171. Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong S-H et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *Journal of Menopausal Medicine*. 2020;26(2):69–98. doi: <https://doi.org/10.6118/jmm.20000>
172. Australasian Menopause Society. Migraine headaches, menopause and MHT/HRT. Available at: <https://menopause.org.au/hp/information-sheets/migraine-headaches-menopause-and-mht-hrt>
173. British Menopause Society. Migraine and HRT. Av. at: <https://thebms.org.uk/publications/tools-for-clinicians/migraine-and-hrt/>
174. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JL, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. *Endocrine Practice*. 2014;20(9):977–89. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14280.PS>

Рукопись получена: 13.11.2025. Одобрена к публикации: 30.11.2022. Опубликовано online: 30.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Орлова Яна Артуровна, д.м.н. [Yana A. Orlova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>;
e-mail: 5163002@bk.ru

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; e-mail: info@scardio.ru

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор [Gennady T. Sukhikh, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>; e-mail: secretariat@oparina4.ru

Драпкина Оксана Михайловна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор [Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>; e-mail: drapkina@bk.ru

Серов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [Vladimir N. Serov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>; e-mail: v_serov@oparina4.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; e-mail: info@rae-org.ru

Арутюнов Григорий Павлович, д.м.н., профессор [Grigory P. Arutyunov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>; e-mail: arut@ossn.ru

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., профессор [Igor A. Suchkov, MD, PhD, Professor]; e-mail: suchkov_med@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; SPIN-код: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; SPIN-код: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор [Igor I. Baranov, MD, Dr. Sc. (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>; SPIN-код: 4224-0437; e-mail: l_baranov@oparina4.ru

Дудинская Екатерина Наильевна, д.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; SPIN-код: 6453-5835; e-mail: katharina.gin@gmail.com

Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., профессор [Igor S. Yavelov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2816-1183>; e-mail: yavelov@yahoo.com

Виллевалде Светлана Вадимовна, д.м.н. [Svetlana V. Villevalde, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7652-2962>; e-mail: villevaldes@mail.ru

Илюхин Евгений Аркадьевич, к.м.н. [Evgeniy A. Ilyukhin, MD, PhD]; e-mail: iluhin-e@yandex.ru

Козиолова Наталья Андреевна, д.м.н., профессор [Natalya A. Koziolova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7003-5186>; e-mail: nakoziolova@mail.ru

Сергиенко Игорь Владимирович, д.м.н., профессор [Igor V. Sergienko MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1534-3965>; e-mail: igorcardio@mail.ru

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор [Olga N. Tkacheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; SPIN-код: 677476; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Иртюга Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Irtyuga], ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8656-3191>; e-mail: olgir@yandex.ru

Золотухин Игорь Анатольевич, д.м.н, профессор [Igor A. Zolotukhin, MD, PhD, Professor], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6563-0471>

Сметник Антонина Александровна, к.м.н. [Antonina A. Smetnik, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0627-3902>; e-mail: asmetnik@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Шляхто Е.В., Дедов И.И., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Арутюнов Г.П., Сучков И.А., Драпкина О.М., Ткачева О.Н., Орлова Я.А., Баранов И.И., Андреева Е.Н., Юренева С.В., Ярмолинская М.И., Сметник А.А., Виллевалде С.В., Козиолова Н.А., Сергиенко И.В., Явелов И.С., Иртюга О.Б., Григорян О.Р., Дудинская Е.Н., Золотухин И.А., Илюхин Е.А. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, АФР, РНМОТ, РАГГ// *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.108-137. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13694>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shlyakhto E.V., Dedov I.I., Serov V.N., Sukhikh G.T., Arutyunov G.P., Suchkov I.A., Drapkina O.M., Tkacheva O. N., Orlova Ya.A., Baranov I.I., Andreeva E.N., Yureneva S.V., Yarmolinskaya M.I., Smetnik A.A., Villevalde S.V., Koziolova N.A., Sergienko I.V., Yavelov I.S., Irtyuga O.B., Grigoryan O.R., Dudinskaya E.N., Zolotukhin I.A., Ilyukhin E.A. Russian eligibility criteria for prescription of menopausal hormone therapy to patients with cardiovascular and metabolic diseases. Agreement document of RKO, ROAG, RAE, EAT, AFR, RNMOT, RAGG. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):108-137. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13694>