

Перевод: РНИМУ им Н.И. Пирогова 6 курс лечебный факультет 2020 Эстрина А.С., Астапова Д.Д., Молова Э.А., Можаровская Е.С., Синев Д.С., Ставинский А.Д.

Клинические рекомендации по менопаузальной гормональной терапии 2020 года

Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Sa Ra Lee , Moon Kyoung Cho , Yeon Jean Cho, Sungwook Chun, Seung-Hwa Hong, Kyu Ri Hwang , Gyun-Ho Jeon , Jong Kil Joo, Seul Ki Kim , Dong Ock Lee, Dong-Yun Lee , Eun Sil Lee , Jae Yen Song, Kyong Wook Yi , Bo Hyon Yun , Jung-Ho Shin , Hee Dong Chae , Tak Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea, 2 Department of Obstetrics and Gynecology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea, 3 Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University Medical Center, Busan, Korea, 4 Department of Obstetrics and Gynecology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea, 5 Department of Obstetrics and Gynecology, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea, 6 Department of Obstetrics & Gynecology, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea, 7 Department of Obstetrics and Gynecology, Pusan National University Hospital, Busan, Korea, 8 Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea, 9 Center for Gynecologic Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea, 10 Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Seoul, Korea, 11 Department of Obstetrics and Gynecology, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea, 12 Department of Obstetrics and Gynecology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea, 13 Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea, 14 Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

На основе анализа, проведенного Всемирной организацией здравоохранения по оценке ожидаемой продолжительности жизни в 35 странах входящих в Организацию экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), ожидаемая продолжительность жизни в Южной Корее, которая для женщин достигнет 90,82 года, займет первое место в мире к 2030 г. Другими словами, важность здоровья женщины и качество жизни после менопаузы повышается. Наиболее эффективное лечение вазомоторных симптомов (ВМС) и мочеполовой синдром менопаузы (МСМ) - менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая также эффективна для предотвращения остеопороза. МГТ – это эффективная терапия, которая предлагает больше преимуществ, чем недостатков для женщин в возрасте до 60 лет или тех, у кого менопауза наступила менее 10 лет назад. Следовательно, цель этих рекомендаций – помочь обмену точными знаниями методами лечения относи-

тельно МГТ на основе результатов недавних исследований.

1. Обследования, необходимые для назначения менопаузальной гормональной терапии

Перед тем, как начать МГТ, следует учесть следующее: проверка показаний и противопоказаний к МГТ, которые требуют записи в истории болезни, медицинского осмотра и других тестов. Потому что симптомы менопаузы разнообразны, индивидуальные тесты должны проводиться для каждого фактора риска на основе базового обследования, проводимого в соответствии с жизненным циклом, необходимым для женщины.

Базовое обследование, которое представляет собой общее исследование, проводимое в соответствии с жизненным циклом, должно определить через сбор анамнеза такой образ жизни, как курение и употребление алкоголя; психические заболевания, такие как депрессия; и с се-

мейным анамнезом таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, остеопороз, диабет, рак эндометрия, рак молочных желез, заболевания печени, заболевание щитовидной железы, сердечно-сосудистые заболевания и венозная тромбоэмболия. К тому же, базовое обследование должно включать физикальный осмотр на предмет роста, веса и артериального давления, а также осмотр таза, молочных желез и щитовидной железы. Анализы крови включают анализы для определения функционирования печени, почек, анемии, уровень сахара в крови, а также исследование липидов. В последующем маммография, тест на минеральную плотность костной ткани (МПК) и мазок по Папаниколау. Кроме того, разумно рассматривать УЗИ органов малого таза как часть основного обследования в Корее с учетом его экономической эффективности. Дополнительные обследования, такие как проверка функции щитовидной железы, УЗИ молочных желез и биопсия эндометрия адаптированы к индивидуальным факторам риска. В зависимости от клинических проявлений и индивидуальных факторов риска основные и дополнительные обследования проводятся с интервалом 1–2 года. МГТ используется для предотвращения и лечения симптомов и физических изменений, вызванных дефицитом эстрогена: вазомоторные симптомы, симптомы атрофии мочеполовой системы, постменопаузальная остеопения и остеопороз. В случае преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) можно использовать МГТ по крайней мере до среднего возраста менопаузы, независимо от симптома. В случае недиагностированного вагинального кровотечения эстроген-зависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия), рак груди, активная тромбоэмболия, активные заболевания печени и заболевания желчного пузыря, не следует использовать МГТ. Симптомы менопаузы широко варьируются в зависимости от индивидуальных физических, умственных, социальных, культурных и расовых особенностей, поэтому врачу рекомендуется провести индивидуальную консультацию и обследование менопаузы до МГТ, основываясь на общих принципах

клинического обследования и учитывая индивидуальные особенности.

Ключевые моменты: Обследования, необходимые для назначения МГТ

1. Обследования, которые необходимо провести до МГТ, - это сбор анамнеза, физикальное обследование и обследования функции печени и почек, выявление анемии, определение уровня сахара в крови натощак и липидного профиля сыворотки крови с последующей маммографией, тестом на МПК и скринингом мазка по Папаниколау.
2. Дополнительные обследования, которые необходимо провести до МГТ, - это проверка функции щитовидной железы, УЗИ молочных желез и биопсия эндометрия. Они проводятся как индивидуальные тесты в соответствии с индивидуальными факторами риска. В зависимости от клинических проявлений и индивидуальных факторов риска, основные и дополнительные обследования проводятся с интервалом 1–2 года.

2. МГТ для женщин в период менопаузы

Менопаузальный переход относится к периоду от момента увеличения вариации менструального цикла до момент непосредственно перед последним днем менструации. Он варьируется у разных людей и является периодом, который часто включает вазомоторные симптомы, такие как жар, приливы при частых или чрезмерных менструациях. Приливы различаются у разных людей, но могут появляться от 1 до 3 лет до последнего дня менструации и особенно тяжелы примерно в последний день менструации. Они могут длиться даже несколько лет. Примерно 75% женщин возрасте от 45 лет до 55 лет страдают симптомами менопаузы, что может привести к заниженной самооценке, нарушению сна и чувству упадка энергии. Чтобы оценить овариальный резерв во время менопаузального перехода, измеряется уровень анти-

мюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол (E2) и производится подсчет антральных фолликулов яичников (АФЯ) с использованием УЗИ органов малого таза, но они не используются в качестве индикаторов для прогнозирования менопаузы. Кроме того, поскольку функция яичников меняется в этот период, не рекомендуют проводить гормональный тест для диагностики менопаузы.

Прохождение лечения при менопаузальном переходе в первую очередь следует выбирать в зависимости от частоты и выраженности симптомов менопаузы. Даже в случае менструации, если наблюдается сильный прилив крови, рекомендуется проконсультироваться, чтобы обсудить необходимое лечение для улучшения симптомов. Также можно попробовать облегчить симптомы с помощью улучшения образа жизни, например, похудание, уменьшение стресса, гипноз и когнитивно-поведенческая терапия. Лекарства, такие как омега-3, витамин E, цимицифуга, рацемоза, изофлавоны и соя могут быть эффективными, но они не более эффективны, чем плацебо. Напротив, S-эвкол, метаболит изофлавоны сои, по-видимому, несколько более высокой эффективности, чем плацебо.

Гормональная терапия для лечения симптомов менопаузы во время менопаузального перехода представляет собой комбинированную терапию высвобождающим левоноргестрел внутриматочной системой (ЛНГ-ВМС) с пероральным или чрескожным эстрогеном, низкими дозами комбинированных пероральных контрацептивов (КОК) и эстроген-прогестагенная терапия (ЭПТ).

ЭПТ эффективна не только для лечения женщин после менопаузы, но и для контроля симптомов у женщин в период менопаузы. Однако доза, используемая при общей МГТ, очень низка по сравнению с дозой, применяемой для лечения женщин до менопаузы, и, следовательно, нередко могут возникать прорывные кровотечения. Если одновременно необходима контрацепция, рекомендуется использование низких доз КОК. Низкие дозы КОК эффективны для

контроля нерегулярных кровотечений и облегчения симптомов приливов.

В случае использования низких доз КОК, поскольку симптомы менопаузы могут ухудшиться в течение 7-дневного периода без таблеток, рекомендуется использование непрерывных КОК или КОК, таких как Qlaira®, с более коротким периодом без таблеток. Что касается безопасности КОК в низких дозах, при отсутствии факторов риска, таких как ожирение, курение, высокое кровяное давление и другие сердечно-сосудистые заболевания, его можно использовать с осторожностью с 40 до 55 лет. Однако важен тщательный скрининг факторов риска каждой пациентки.

Использование пероральной или чрескожной терапии эстрогенами (ЭТ) вместе с ЛНГ-ВМС эффективно не только для облегчения симптомов менопаузы, но и для предотвращения гиперплазии эндометрия. Даже в случае нормального менструального цикла, если симптомы менопаузы тяжелые, использование комбинированной терапии низкими дозами чрескожного эстрогена и ЛНГ-ВМС может эффективно контролировать приливы. Кроме того, в некоторых отчетах показано, что она может помочь улучшить симптомы, которые появляются во время менопаузального перехода, такие как депрессия, снижение качества сна и повышенное беспокойство.

Однако, как упоминалось ранее, остается неясным, как ЭТ, инициированная на этой стадии, повлияет на сердечно-сосудистые заболевания и рак груди в долгосрочной перспективе. Следовательно, лечение в переходный период менопаузы должно основываться в первую очередь на частоте и тяжести симптомов, и для улучшения симптомов следует применять различные методы лечения в соответствии с индивидуальными факторами риска.

Ключевые моменты: МГТ для женщин в период менопаузы

1. Не рекомендуется проводить тест на гормоны, чтобы диагностировать менопаузу во время менопаузального перехода.
2. Гормональная терапия во время менопаузального перехода должна в первую очередь проводиться с учетом частоты и тяжести симптомов, а коррективка образа жизни и использование адъювантной терапии могут быть частично эффективными.
3. ЭПТ, низкие дозы КОК и комбинированная терапия ЛНГ-ВМС пероральным или чрескожным эстрогеном могут использоваться в качестве индивидуализированного лечения в зависимости от индивидуальных факторов риска с целью улучшения симптомов.

3. Вазомоторные симптомы и качество жизни

3-1. Вазомоторные симптомы

Горячий прилив, вызванный ВМС, внезапно появляется на лице и верхней части тела и распространяется на остальную часть тела. Обычно это длится примерно 2–4 минуты. Одновременно могут возникать тревога, дрожь, сердцебиение или потоотделение, а ночная потливость связана с нарушением сна.

Распространенность ВМС зависит от региона и расы. Среди азиатов показатель распространенности ВМС ниже, чем среди жителей Запада. Уровень распространенности в Европе составляет 74%, в Северной Америке - 36–50%, в Центральной и Южной Америке - 45–69% и в Азии - 22–63%. Известно, что ВМС тесно связаны со снижением физической активности, низким социально-экономическим статусом, симптомами тревоги и депрессии, гистерэктомией и курением, и симптомы усиливаются по мере увеличения жировых отложений.

Наиболее тяжелые ВМС появляются в течение 1-2 лет с последнего дня менструации и обычно продолжаются около 4-5 лет. Однако

есть случаи, когда симптомы сохраняются более 12 лет, что, по сообщениям, составляет 10% от общего числа случаев; поэтому продолжительность симптомов сильно различается.

Сообщается, что, как и стандартная МГТ, низкие дозы МГТ эффективны для лечения ВМС.

В исследовании с многоэтапным планом стратифицированной случайной выборки, проведенном в 2010 году, нацелены на 40–60-летних южнокорейских женщин в период менопаузы или менопаузального перехода, 41,6% женщин в период менопаузы, 53,1% женщин в ранней фазе менопаузы и 36,5% женщин в поздней фазе менопаузы испытывали ВМС. В случае наличия ВМС у многих женщин в возрасте до 45 лет (50%) было показано, что приливы являются моносимптомом, тогда как у женщин в возрасте 45–60 лет наблюдались как приливы, так и потливость. увеличился до 70%. Результаты опроса, проведенного Корейским эпидемиологическим исследованием Gallup в 2001 году и нацеленного на женщин в возрасте 50–59 лет в период менопаузы, показали, что основной причиной приема МГТ были симптомы менопаузы, и 62,7% женщин сообщили, что это было полезно. Что касается степени улучшения ВМС в зависимости от дозы, плацебо показало уменьшение симптомов на 20-40%, а также эффект от терапии крайне низкими дозами, терапии с низкими дозами и терапии со стандартной дозой в облегчение симптомов составило 55%, 60–70% и 80–90%, соответственно, при МГТ.

Что касается степени улучшения ВМС для негормональной терапии, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) / ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (ИОЗСН) показал 40-65%, габапентин (900 мг / день) показал 50%, и прегабалин (150 мг / день) показали улучшение симптомов на 65%. Известно, что прогестаген (медроксипрогестерона ацетат [МПА] 10 мг / день, пероральный мегестрола ацетат 20 мг / день и МР 300 мг / день) облегчает ВМС с минимальным риском и очень эффективен в случае тяжелой степени ВМС. При прекращении прогестагенной терапии вероятность повторе-

ния симптомов ниже, чем при прекращении продолжительной терапии эстрогенами.

В случае прекращения МГТ отчет показал что ВМС повторялись от 50% до 87%; тем не менее, тяжесть ВМС в случае рецидива была не такой серьезной, как до начала МГТ. Нет никакой разницы в частоте рецидивов симптомов, независимо от того, прекращают ли МГТ внезапно или постепенно, в конечном итоге снижая дозу.

3-2. Качество жизни

Оценка QoL (quality of life, качество жизни) может быть разделена на следующие критерии: QoL, связанное со здоровьем (HRQoL), QoL, специфичное для менопаузы (MSQoL) и глобальное QoL (GQoL).

Сообщается, что МГТ не только улучшает MSQoL за счет улучшения симптомов менопаузы, но также увеличивает GQoL. В частности, МГТ улучшает качество жизни и качество жизни женщин, испытывающих тяжелые симптомы менопаузы.

Корейское эпидемиологическое исследование качества жизни и симптомов менопаузы у женщин в период менопаузы также показало аналогичную корреляцию между ними, но было показано, что женщины, получающие МГТ, имеют высокое качество жизни в таких аспектах, как ВМС, психосоциологические изменения и физические изменения. При оценке качества жизни с использованием вопросника SF-36 было показано, что группа, получавшая МГТ, имела более высокий показатель качества жизни, чем группа, не получавшая МГТ. В другом исследовании наблюдалось повышение баллов в опроснике по женскому здоровью (WHQ -women's health questions) и улучшение физических симптомов, симптомов депрессии и нарушений сна в группе лечения, получавшей МГТ.

На основании анализа показателей WHQ сообщалось, что низкие дозы МГТ (E2 1 мг / норэтиндронацетат [NETA] 0,5 мг) и тиболон улучшают качество жизни. Тиболон в основном улучшал сексуальную функцию, демонстрируя эффективность в улучшении ВМС. МГТ улучшает качество сна и снижает ВМС и,

таким образом, помогает улучшить нарушение сна. В исследовании с использованием низких доз пероральной или чрескожной МГТ (0,5 мг 17β-эстрадиола и 0,1–0,25 мг NETA) в течение 24 недель нарушение сна улучшилось на 40–50% [24]. При пероральном приеме гестагена может уменьшиться вероятность пробуждения и усилиться седативный эффект.

Кроме того, когда женщина в пременопаузе достигает менопаузы при использовании СИОЗС для лечения депрессии, по сравнению с терапией только СИОЗС, СИОЗС в сочетании с эстрогеном более эффективны для лечения депрессии и демонстрируют более высокую скорость лечения.

В отличие от распространенных взглядов, МГТ не ассоциируется с увеличением веса и фактически помогает лечить накопление абдоминального жира во время менопаузального перехода. В экспериментах на животных недостаток эстрогена приводил к накоплению центрального жира в брюшной полости, который улучшался с помощью инъекции эстрогена. Во многих рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что МГТ снижает абдоминальное ожирение. В исследовании EPT, проведенном организацией Women's Health Initiative (WHI), поддержание МГТ в течение 3 лет помогает поддерживать вес и предотвращает ожирение по абдоминальному типу. ЭТ улучшает накопление абдоминального жира, поскольку улучшает чувствительность к инсулину и снижает частоту возникновения диабета 2 типа, тем самым уменьшая общий жир тела.

Ключевые моменты: вазомоторные симптомы и качество жизни

1. Поскольку ВМС появляются в связи со снижением уровня эстрогена в центральной нервной системе, МГТ является наиболее эффективным методом лечения.
2. ВМС - это основные показания МГТ.
3. Помимо ВМС, МГТ может лечить другие симптомы менопаузы, такие как нарушение сна, депрессия и скелетно-мышечная боль, а также улучшать общее качество жизни женщин в период менопаузы.
4. МГТ не связана с увеличением веса; наоборот, это помогает улучшить накопление брюшной жир.

4. Урогенитальная атрофия и сексуальная дисфункция

4-1. Урогенитальная атрофия

Урогенитальная атрофия недавно была переименована в ГУМС (генитоуринарный менопаузальный синдром). Этот термин включает все симптомы и признаки, вызванные изменениями мочевого пузыря, уретры, влагалища и гениталий из-за снижения уровня эстрогена во время менопаузы и атрофии влагалища. Основные симптомы данного расстройства являются сухость влагалища, ощущение жжения и дискомфорта; проблемы во время полового акта, такие как боль из-за уменьшения смазки; и мочевые симптомы, такие как болезненное мочеиспускание, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и императивные позывы к мочеиспусканию.

ГУМС хронически прогрессирует и требует длительного лечения, поскольку симптомы возвращаются при отмене терапии. Принцип данного лечения - облегчить симптомы за счет нормализации физиологической среды мочеполовых органов. Для терапии умеренной или тяжелой атрофии влагалища эффективны как системные, так и локальные препараты эстрогенов. Они помогают восстановить нормальную микрофлору влагалища, увеличивают количество выделений из влагалища за счет улучшения разделения вагинального эпителия, вызывают разрастание капилляров и улучшают индекс созревания эпителия влагалища. В частности, низкие дозы вагинального эстрогена эффективны и безопасны, хотя количество абсорбции во всем организме минимально. Все виды эстрогеновых препаратов местного действия (крем, вагинальные таблетки и вагинальное кольцо) эффективны для уменьшения симптомов и признаков вагинальной атрофии. Однако, поскольку существует потенциальный риск даже незначительного повышения уровня эстрогена в крови у женщин с раком груди, особенно тех, кто использует ингибитор ароматазы для снижения уровня эстрогена, необходимо проконсультироваться с онкологом относительно применения низких доз вагинальных

эстрогенов. Так как нет клинических данных, гарантирующих безопасность эндометрия при длительном применении более 1 года, продолжительность использования низких доз вагинального эстрогена должна быть ограничена менее чем 1 годом, а затем необходимо использоваться вместе с контролем эндометрия.

Вагинальные препараты оспемифен и де-гидроэпиандростерон (ДГЭА) не относятся к препаратам эстрогенов и улучшают симптомы атрофии влагалища и диспареунии. Оспемифен, который является селективным модулятором рецепторов эстрогена (СМРЭ), более эффективен, чем лубрикант, в снижении симптома диспареунии при лечении умеренной или тяжелой атрофии влагалища у женщин в период менопаузы. Следовательно, его можно рассматривать для женщин, которым не подходит лечение вагинальными эстрогенами.

Влагалищный ДГЭА получил одобрение FDA (Food and Drug Administration) как лекарство для лечения ГУМС, поскольку он снижает сухость влагалища и диспареунию, а также кислотность влагалища за счет восстановления толщины и защиты эпителиальных клеток и увеличения количества выделений из влагалища.

Североамериканское общество изучения менопаузы (NAMS) рекомендует использовать увлажняющий крем или лубрикант в качестве основного средства лечения атрофии влагалища. Если часто используются лубрикант и увлажняющий крем, они улучшают симптомы сухости влагалища, уменьшают дискомфорт и поддерживают выделения из влагалища во время полового акта, но не изменяют внутреннюю среду влагалища. Использование влагалищного увлажняющего крема, лубриканта и регулярный половой акт способствуют лечению атрофии влагалища. Некоторые исследования показывают, что увлажняющий крем для влагалища имеет эффект, аналогичный действию локального эстрогена; таким образом, его можно рекомендовать женщинам, которые избегают использования МГТ (менопаузальная гормональная терапия).

Недавно было показано, что терапия с помощью углекислотного лазера улучшает сексуальную функцию и облегчает такие симптомы, как диспареуния, зуд, чувство жжения и сухость, за счет увеличения количества гликогена в эпителиальных клетках влагалища и стимулирования ремоделирования соединительных тканей влагалища у женщин, страдающих вагинальной атрофией. Предполагается, что он станет адекватным лечением пациентов, которые одновременно страдают от симптомов ГУМС, что вызывает огромную озабоченность по поводу МГТ. Поскольку после лазерной терапии были сообщения о хронической боли, жжении и диспареунии, а в июле 2018 года FDA США предупредило о безопасности и эффективности лазерной терапии, следует обратить внимание на результаты будущих исследований.

Тренировка мышц тазового дна, введение вагинального кольца и местное лечение эстрогенами улучшают функцию вагинальных эпителиальных клеток и ускоряют прорастание соединительной ткани. Вагинальный эстроген снижает императивные позывы к мочеиспусканию, частоту мочеиспусканий, гиперактивность мочевого пузыря и недержание мочи за счет уменьшения сокращения мышц мочевого пузыря ввиду усиления кровотока вокруг шейки мочевого пузыря и уретры. Напротив, системная ЭТ увеличивает частоту возникновения императивного недержания мочи и стрессового недержания мочи. В случае женщин с существующими симптомами недержания мочи терапия ухудшает симптомы, что может привести к снижению качества жизни. Для лечения симптомов гиперактивного мочевого пузыря очень важны изменения в образе жизни и тренировка мочевого пузыря, которые рекомендуются в качестве основных методов лечения. Системная ЭТ показывает эффект, анало-

гичный эффекту плацебо в отношении лечения симптомов никтурии и частоты мочеиспускания, но он более эффективен, чем плацебо для лечения симптомов. Комбинированное введение вагинального эстрогена и антиму斯卡ринового препарата является более подходящим, и считается, что местный эстроген играет важную роль в лечении гиперактивного мочевого пузыря. Следовательно, комбинированная терапия антиму斯卡риновым препаратом и эстрогеном местного действия является основной лекарственной терапией для женщин в менопаузе с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Было показано, что местная ЭТ эффективна в предотвращении рецидивов ИМП за счет восстановления микробиологических изменений, произошедших во влагалище после начала менопаузы, и за счет снижения кислотности влагалища, но системная ЭТ не была эффективной для предотвращения повторных ИМП.

Ключевые моменты: урогенитальная атрофия

1. Урогенитальная атрофия была переименована в GSM, которая включает все симптомы, вызванные изменениями сокращения мочевого пузыря, уретры, влагалища и гениталий из-за снижения уровня эстрогена во время менопаузы и атрофии влагалища.
2. Для лечения GSM и рецидивирующих ИМП рекомендуется местное применение эстрогенов.
3. Смазки, влагалищные увлажнители, оспемифен и вагинальный ДГЭА не являются эстрогенами, доступными для лечения урогенитальной атрофии, но лазерную терапию можно рассматривать как дополнительную терапию.
4. Для женщин в период менопаузы с симптомами гиперактивного мочевого пузыря первичной медикаментозной терапией является комбинированная терапия антиму斯卡риновым препаратом и эстрогеном местного действия.
5. Системная ЭТ эффективна для лечения атрофии влагалища, но неэффективна для лечения рецидивирующих ИМП, гиперактивного мочевого пузыря и недержания мочи.

4-2. Сексуальная дисфункция

Возраст и снижение уровня эстрогенов пагубно сказываются на сексуальной функции и снижают половое влечение и сексуальную активность, а также вызывают сухость влагалища и диспареунию. Они также вызывают сексуальную дисфункцию даже в большей степени в случае хирургической менопаузы, и весьма вероятно, что гипоактивное расстройство сексуального влечения (PCB, HSDD) развивается в результате различных эндокринных изменений.

Измерение уровня половых гормонов не эффективно. Тест на андрогены в сыворотке крови использовался для диагностики дефицита андрогенов у здоровых женщин, но он также не рекомендуется, поскольку в большинстве случаев существует противоречивая корреляция между уровнем андрогенов и конкретными симптомами и признаками. Особенно в случае сексуальной дисфункции всегда следует учитывать роль атрофии влагалища, поскольку наиболее частыми симптомами атрофии влагалища являются сухость влагалища и диспареуния, которые значительно влияют на другие аспекты сексуальной реакции (сексуальное желание, возбуждение, оргазм и удовлетворение). Поскольку женский пол обладает множеством основных характеристик, влияние МГТ на сексуальную дисфункцию у женщин не может быть однозначно доказано, а ЭТ или ЭПТ приводят к улучшению сексуальной функции и особенно эффективны для уменьшения диспареунии у женщин в ранней менопаузе или с симптомами менопаузы. Тиболон очень ценен для лечения сексуальной дисфункции у женщин, поскольку, как известно, он оказывает значительное влияние на уменьшение сухости влагалища, сексуального влечения, сексуального возбуждения и частоты полового акта по сравнению с использованием эстрогена или прогестогена.

Системная МГТ и вагинальная ЭТ в низких дозах эффективны при лечении урогенитальной атрофии и улучшают сексуальную функцию за счет увеличения вагинальной смазки, кровотока и сенсорной функции. Хотя ЭТ эф-

фективен для лечения симптомов менопаузы, он не увеличивает половое влечение, возбуждение и оргазм. В случае женщин, которые нуждаются в системной МГТ, выражающей снижение полового влечения, чрескожная терапия предпочтительнее пероральной терапии, поскольку пероральный прием эстрогена снижает свободный тестостерон за счет увеличения глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Инъекция тестостерона женщинам, страдающим сексуальной дисфункцией из-за снижения полового влечения, улучшает сексуальное удовлетворение, желание, возбуждение и оргазм; таким образом, он эффективен как для женщин в естественной менопаузе, так и для женщин в период хирургической менопаузы и эффективен независимо от того, получает ли женщина МГТ. Тестостерон также эффективен для лечения расстройства сексуального влечения и расстройства сексуального возбуждения, которые связаны с антидепрессантами. Поскольку побочные эффекты вирилизации из-за терапии тестостероном возникают пропорционально введенному количеству, их можно уменьшить, используя минимальное количество и лекарства, подходящие для отдельных женщин. Вагинальная терапия тестостероном, которая является еще одним вариантом лечения ГУМС, улучшает диспареунию, сексуальное желание, смазку и удовлетворение при назначении отдельно или одновременно с вагинальным эстрогеном три раза в неделю по сравнению с плацебо.

Комбинированная терапия конъюгированным эстрогеном лошадей (КЭЛ) и базедоксифеном также улучшает определенные сексуальные функции, лечит мочеполовую атрофию и диспареунию у женщин в менопаузе.

Ключевые моменты: сексуальная дисфункция

1. Возраст и снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови приводят к пагубным последствиям для сексуальной функции и вызывают диспареунию и снижение полового влечения и сексуальной реакции.
2. Измерение уровня полового гормона в сыворотке не оказывает особого влияния на диагностику и лечение сексуальной дисфункции, а проведение анализа крови на тестостерон для диагностики дефицита андрогенов у здоровых женщин не рекомендуется.
3. При рассмотрении сексуальной дисфункции всегда следует учитывать роль атрофии влагалища.
4. Системная МГТ и вагинальная ЭТ в низких дозах эффективны для лечения урогенитальной атрофии и улучшения сексуальной функции за счет увеличения вагинальной смазки, кровотока и сенсорной функции, а также, в частности, для улучшения диспареунии.
5. Что касается женской МГТ для женщин с РСВ, чрескожная терапия предпочтительнее пероральной терапии, а тиболон эффективен для лечения женской сексуальной дисфункции за счет увеличения сексуального желания и возбуждения женщины.

5. Ишемическая болезнь сердца

Основываясь на метаанализе существующих наблюдательных исследований, гормональная терапия снижает риск ишемической болезни сердца на 28% и риск смерти на 38%. В исследовании «Сердце и заместительная терапия эстрогеном и прогестином» (HERS), посвященном влиянию гормональной терапии на вторичную профилактику ишемической болезни сердца, комбинированная терапия КЭЛ / МПА (конъюгированным эстрогеном лошадей / медроксипрогестероном ацетата) не показала профилактического эффекта, и риск увеличился на 50% в первый год лечения, но снизился после этого. Кроме того, в исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI, Women's Health Initiative) о влиянии на первичную профилактику ишемической болезни сердца комбинированная терапия КЭЛ / МПА не показала эффекта первичной профилактики, и риск значительно увеличился на 80% в первый год лечения, но после

этого имел тенденцию к снижению. Напротив, в другом исследовании WHI, только КЭЛ не показал профилактического эффекта, но не наблюдалось увеличения риска на ранней стадии.

Учитывая, что гормональная терапия не предотвратила ишемическую болезнь сердца в крупномасштабных рандомизированных контрольных исследованиях, в отличие от наблюдательных исследований, важно отметить, что средний возраст участников был старше 60 лет. Было высказано предположение, что результаты могут не применяться к женщинам моложе 60 лет, недавно пережившим менопаузу.

Следовательно, их характеристики, отличные от характеристик здоровых женщин в ранней менопаузе, в наблюдательных исследованиях считаются важными аспектами. Таким образом, женщины, которые относительно старше или у которых прошло много времени после менопаузы (средний возраст 63,2 года) в исследовании WHI, возможно, не испытали какого-либо значительного влияния на защиту сердечно-сосудистую систему от гормональной терапии, как женщины в ранней менопаузе, у которых нет сердечно-сосудистых патологий. В последующем анализе WHI риск ишемической болезни сердца фактически показал различия в зависимости от начального периода гормональной терапии после менопаузы. Для женщин, которые начали терапию в течение 10 лет после наступления менопаузы, наблюдалась тенденция к снижению риска, тогда как для женщин, которые начали терапию более чем через 20 лет после наступления менопаузы, риск значительно увеличился.

Основываясь на результатах анализа 23 других клинических тестов, риск ишемической болезни сердца снизился на 32% для женщин в ранней менопаузе, находящихся в менопаузе менее 10 лет, или женщин моложе 60 лет; однако у женщин в возрасте 60 лет и старше такой кардиозащитный эффект не проявлялся. Согласно недавним результатам метаанализа 19 рандомизированных контролируемых исследований, начало гормональной терапии в течение первых 10 лет менопаузы привело к снижению общего риска смертности на 30% и риска сер-

дечно-сосудистой смертности на 48%. Кроме того, женщины в возрасте 50 лет, которые ранее были включены в группу ЭТ исследования WHI, показали значительно более низкие показатели кальцификации коронарных артерий, чем те, кто получал плацебо.

В датском исследовании профилактики остеопороза, когда гормональная терапия проводилась в течение 10 лет с 1000 молодых женщин в период менопаузы со средним возрастом 50 лет, наблюдалось снижение показателя на 52%, что представляет собой сочетание смертности, сердечной недостаточности или инфаркта миокарда. С другой стороны, в исследовании Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), когда гормональная терапия проводилась в течение примерно 4 лет молодым женщинам со средним возрастом 52 года и все в течение 3 лет до их последней менструации, не было значительной разницы в скорости прогрессирования толщины сонной артерии между группами лечения и плацебо. Однако наблюдалась незначительная тенденция к меньшему накоплению коронарного кальция в группах гормональной терапии, чем в группах плацебо. В исследовании раннего и позднего вмешательства с использованием эстрадиола использование гормональной терапии в течение примерно 5 лет для более молодых женщин в постменопаузе, прошедших менопаузу менее 6 лет, показало, что толщина сонной артерии значительно уменьшилась по сравнению с использованием плацебо, но не показали никаких различий по сравнению с использованием плацебо для женщин, у которых на момент рандомизации прошло 10 или более лет после менопаузы. Таким образом, результаты таких исследований настоятельно подразумевают («гипотеза времени» или «окно возможностей»), что эффект гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему может различаться в зависимости от времени начала лечения.

С другой стороны, учитывая различия в эффекте гормональной терапии на заболевание коронарной артерии между КЭЛ и комбинированной терапией КЭЛ / МПА, следует обратить

внимание на тип используемого гормона, в частности, прогестагена.

Напротив, Международное общество по менопаузе (IMS) (2016) заявило, что гормональная терапия снижает частоту впервые возникшего сахарного диабета и благотворно влияет на функцию сосудов, уровень липидов и метаболизм глюкозы, которые являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются доказательства того, что уровень смертности и заболеваемость ишемической болезнью сердца снижаются, если начинать лечение примерно в период менопаузы, в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы. Комбинированная терапия прогестинном также демонстрирует аналогичную тенденцию. Соответственно, гормональная терапия не увеличивает риск ишемической болезни сердца у молодых и здоровых женщин в период менопаузы, но неэффективна, если они уже болеют.

Смертность от ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда и стенокардия) у южнокорейских женщин составила 25,0 смертей на 100000 человек в 2017 году, но среди женщин старше 65 лет уровень смертности был очень высоким, достигнув 148,8 смертей на 100000 человек. Более значимым фактором является то, что уровень смертности от ишемической болезни сердца в странах ОЭСР снизился на 52% в 2016 г. по сравнению с 1990 г.; в Южной Корее он увеличился на 43%. Растет не только уровень смертности, но и экономическое бремя болезней, поскольку количество пациентов, прошедших курс лечения от ишемической болезни сердца, почти удвоилось с 510 000 в 2004 г. до 860 000 в 2016 г., что привело к более чем четырехкратному увеличению сборов за медицинское страхование. с 2 900 миллиардов вон до 1 триллиона 2400 миллиардов вон; поэтому требуется внимание.

Ключевые моменты: ишемическая болезнь сердца

1. У женщин в возрасте до 60 лет и / или в течение 10 лет после менопаузы без признаков сердечно-сосудистых заболеваний можно ожидать, что начало гормональной терапии снизит частоту ишемической болезни сердца и смертность .
2. Эффект гормональной терапии при ишемической болезни сердца может различаться в зависимости от использования прогестогена и времени нача-

6. Церебральный инсульт

Мета-анализ, включающий исследование WHI, не выявил повышенного риска инсульта у женщин в возрасте до 60 лет или у женщин, у которых до начала менопаузы менее 10 лет.

В исследовании WHI, в случае ЭПТ, риск инсульта у женщин, которые начали гормональную терапию в возрасте до 60 лет и /или у которых до начала менопаузы менее 10 лет, был редким (<1/1000) и статистически незначимым.

В случае ЭТ, если женщины начали гормональную терапию в возрасте 50–59 лет, риск снижался на 1/100 000 человек-год, но для женщин, у которых до начала менопаузы было менее 10 лет, наблюдалась тенденция к увеличению риск на 1/100 000 человек в год. Эти результаты были противоречивыми, но не были статистически значимыми.

С другой стороны, у женщин, которые начинают ГТ в возрасте старше 60 лет и / или которые более 10 лет от начала менопаузы, гормональная терапия увеличивает риск инсульта. Риск различается в зависимости от возрастного диапазона; в случае ЭПТ HR составлял 1,45 (95% ДИ, 1,00–2,11) для женщин в возрасте 60 лет и 1,22 (95% ДИ, 0,84–1,79) для женщин в возрасте 70 лет; следовательно, не было статистической значимости. В случае ЭТ HR составлял 1,55 (95% ДИ, 1,10–2,16) для женщин в возрасте 60 лет и 1,29 (95% ДИ, 0,90–1,86) для женщин в возрасте 70 лет.

По результатам длительного 13-летнего исследования WHI, риски инсульта существенно не различались между женщинами, ранее принимавшими гормоны, и женщинами, ранее принимавшими плацебо, и не было статистических доказательств того, что риски различались в зависимости от возраста или времени .

По результатам наблюдательных исследований, пероральная гормональная терапия и трансдермальная терапия в более низких дозах оказывает меньшее влияние на риск инсульта . Повышенный риск инсульта из-за гормональной терапии может ограничиваться ишемическим инсультом и не влияет на геморрагический инсульт.

Согласно эпидемиологии Кореи и данным Национального статистического управления (2017 г.), цереброваскулярные заболевания занимают третье место среди причин смерти обоих полов, а уровень смертности от цереброваскулярных заболеваний у женщин составляет 46,1 смертей на 100000 человек. В национальной статистике, опубликованной Корейским обществом по инсульту в 2018 г., ишемический церебральный инсульт составил 76,3%, а геморрагический церебральный инсульт составил 23,4% от общего числа цереброваскулярных заболеваний. Заболеваемость инсультом в 2013 г. была аналогична показателю 2004 г., но смертность от инсульта снижается.

Ключевые моменты: церебральный инсульт

1. Риск инсульта у более молодых женщин в постменопаузе встречается редко, и мета-анализ, включающий исследование WHI, не выявил повышенного риска инсульта у женщин в возрасте до 60 лет или у женщин, у которых до начала менопаузы менее 10 лет.
2. Риск церебрального инсульта различается в зависимости от возрастного диапазона, и МГТ увеличивает риск ишемического инсульта у женщин старше 60 лет.
3. Пероральная гормональная терапия в низких дозах или трансдермальная гормональная терапия может относительно снизить риск инсульта.

7. Венозная тромбоэмболия

Венозная тромбоэмболия имеет ежегодную частоту заболевания 5,4 на 100 000 взрослого населения в Европе и США независимо от пола. С возрастом некоторые факторы свертывания и активации повышаются, что приводит к увеличению риска тромбоза; однако это редко наблюдается в возрасте до 60 лет. У женщин он встречается 1-2 на 1000 женщин в год. Факторы риска венозной тромбоэмболии включают возраст, ожирение, личный анамнез тромбоза и генетическую тромбофилию. В целом, у азиатских женщин частота венозной тромбоэмболии ниже, чем у западных женщин.

В исследовании Целевой группы профилактических служб США (USPSTF), в котором мета-анализ проводился с исследованиями WHI, HERS и другими исследованиями, риск венозной тромбоэмболии из-за гормональной терапии примерно удвоился, при этом риск был выше во время первого года перорального приема эстрогенов с прогестагеном или без него (Таблица 1).

Абсолютный риск ВТЭ был значительно повышен у женщин, начавших гормональную терапию более чем через 10 лет от начала менопаузы. В исследовании WHI, основанном на возрастном анализе, использование ЭТ у женщин в возрасте 50–59 лет не показало значительного увеличения риска. Поскольку пероральный эстроген увеличивает активность тромбина при одновременном снижении активности плазмينا, что приводит к более высокой тенденции к тромбообразованию, чем трансдермальный эстроген. Использование трансдермального эстрогена может быть лучше в случае женщин, имеющих историю болезни или факторы риска венозной тромбоэмболии. Трансдермальный эстроген имеет преимущество для пациентов с диабетом, высоким артериальным давлением и другими факторами риска сердечно-сосудистой системы, так как он не проходит метаболизм в печени, что приводит к меньшей стимуляции синтеза ГСПГ.

Что касается риска венозной тромбоэмболии в зависимости от типа эстрогена, существует

мнение, что применение КЛЭ было связано с более высоким риском возникновения ВТЭ, чем использование эстрадиола. На риск ВТЭ может влиять тип прогестагена, МПА может быть связан с повышенным риском венозной тромбоэмболии. Однако микронизированный прогестерон может быть безопасным при тромботическом риске.

Риск ВТЭ был выше у лиц, принимавших пероральный эстроген с прогестагеном, чем у пероральной терапии только эстрогеном. Согласно исследованию WHI, гормональная терапия для женщин с лейденской мутацией V фактора увеличивает относительный риск венозной тромбоэмболии до 6,69 по сравнению с таковым для женщин без каких-либо мутаций, которые не получают никакой гормональной терапии. У женщин с индексом массы тела более 25 ЭПТ значительно увеличивает риск венозной тромбоэмболии.

Согласно обзору отечественных справочников, частота ВТЭ ниже в азиатском населении, чем в западном. Лейденской мутации V фактора у корейских субъектов с высоким риском тромбофилии не сообщалось. Был один случай венозной тромбоэмболии после применения МГТ в Южной Корее, но даже в этом случае лейденской мутации V фактора не было [92].

Таблица 1. Относительный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у лиц, принимающих гормональную терапию (RR или HR с 95% доверительным интервалом)

Результат	USPSTF	WHI	HERS
ВТЭ в целом	2.14 (1.64–2.81)	2.11 (1.26–3.55)	2.06 (1.26–3.36)
ВТЭ первый год	3.49 (2.33–5.59)	3.6 (не ДИ)	3.28 (1.07–10.1)

8. Рак молочной железы

Были споры относительно связи между МГТ и раком молочной железы. Сообщается о различных результатах в зависимости от форм и типов гормонов, таких как ЭТ, ЭПТ и КЛЭ – базедоксифен, дозы, даты начала приема ле-

карств, периода и индивидуальных характеристик [93–98]. Согласно результатам недавнего рандомизированного контролируемого исследования по МГТ и возникновению рака молочной железы и консультационной инструкции британского общества менопаузы, ЭТ не увеличивал риск развития рака молочной железы, в то время как ЭПТ показал тенденцию к значительному росту рака молочной железы.

Основываясь на 5,6-летнем наблюдении в исследовании WHI, группа ЕРТ показала увеличение риска развития инфильтративного рака молочной железы примерно в 1,24 раза (абсолютный риск: ежегодное увеличение на девять случаев на 100000 человек), а увеличение риска наблюдалось с третьего года МГТ. Тем не менее, рост заболеваемости раком молочной железы был ограничен у женщин, которые в анамнезе получали МГТ до участия в исследовании WHI, а у женщин с таким анамнезом увеличение не происходило в течение семи лет, увеличение заболеваемости раком молочной железы не наблюдалась даже в течение 11-летнего периода наблюдения.

В случае ЭТ, основанная на 7,2-летнем наблюдении, наблюдалась тенденция к снижению риска рака молочной железы (абсолютный риск: ежегодное снижение на семь случаев на 100 000 человек), хотя это не было статистически значимым. В частности, в случае женщин, не получавших МГТ в анамнезе, или тех, кто получал ее более 80% непрерывно, наблюдалось статистически значимое снижение (снижение на 33–35%). В кумулятивном последующем наблюдении в течение 13,2 года после прекращения ЭТ частота рака молочной железы значительно снизилась на 21%. Более того, в расширенном исследовании (в среднем 5,9 года использования, 11,8 года наблюдения), проведенном после исследования WHI, нацеленного на женщин, которые хотели непрерывное однократное использование терапии эстрогенами, риск развития рака молочной железы значительно снизился. Согласно исследованию здоровья медсестер, значительного увеличения риска рака молочной железы в группе ЭТ до 15-летнего возраста не наблюдалось.

Нет достоверных результатов исследований о том, увеличивает ли комбинированная терапия низкими дозами эстроген-прогестаген риск развития рака молочной железы. В случае длительного использования прогестагена сообщалось о возможности увеличения частоты возникновения рака молочной железы. Однако, согласно когортному исследованию E3N-EPIC, проведенному во Франции, есть отчет о том, что естественное употребление прогестерона не увеличивает риск рака молочной железы. Следовательно, ожидается, что риск развития рака молочной железы будет зависеть от принимаемого прогестагена.

В небольшом количестве обсервационных исследований МГТ не увеличивала риск развития рака молочной железы у женщин с семейным анамнезом рака молочной железы или у женщин, перенесших овариотомию и имеющих BRCA 1/2. Таким образом, поскольку МГТ может увеличивать рецидивы у пациентов с раком молочной железы, МГТ не рекомендуется. Однако в случае вагинальной ЭТ с низкой дозой его можно рассматривать как эффективную терапию после попытки негормональной терапии при уриногенитальной атрофии из-за минимальной системной абсорбции.

Однако следует учитывать отличие корейской эпидемиологии от западной эпидемиологии при указании связи между раком молочной железы и МГТ после наступления менопаузы. Риск возникновения рака молочной железы у американских женщин начинается в возрасте 15 лет и увеличивается в возрасте 40–49 лет, а наибольшая частота встречаемости наблюдается в возрасте 70–74 лет, которая впоследствии постепенно снижается. В случае Южной Кореи средний возраст на момент постановки диагноза составляет 50 лет, а 40 - это возрастной диапазон, в котором произошло наибольшее количество случаев рака груди. Порядок частоты заболеваний по возрасту, следующий: 40, 50, 60, 30 и 70 лет.

По сравнению с прошлыми результатами, наблюдается общая тенденция увеличения возраста возникновения рака молочной железы, и с 2010 года наблюдается рост числа пациентов

в возрасте от 50 лет, у которых диагностирован рак груди. Заболеваемость раком груди продолжает расти, но все еще остается относительно низкой, поскольку составляет 1/2–1/3 случаев на западе. В случае западных женщин частота рака молочной железы увеличивается с возрастом, тогда как у корейских женщин частота увеличивается до 50-летнего возраста, а затем постепенно снижается. Процент заболеваемости раком молочной железы до наступления менопаузы значительно выше, чем на западе. Высокий уровень заболеваемости наблюдается у молодых пациентов в возрасте от 40 лет, пациенты в возрасте до 40 лет составляют около 13% случаев, что более чем в два раза выше, чем на Западе.

Уровень заболеваемости среди американских женщин составляет 126,4 случая на 100 000 человек, тогда как уровень смертности от рака молочной железы составляет 20 случаев на 100 000 человек. Частота в Южной Корее составляет 75,1 случая (2015 г.), а уровень смертности - 9,6 случая (2016 г.), что является значительно низким уровнем заболеваемости и смертности, поэтому с эпидемиологической точки зрения это совершенно иной аспект.

Ключевые моменты: рак молочной железы

1. После использования ЭПТ в среднем в течение 5,6 лет риск развития рака молочной железы увеличился, но для женщин, впервые начавших МГТ, риск развития рака молочной железы не увеличивался в течение 7 лет.

2. В случае ЭТ риск развития рака молочной железы снизился после лечения в течение 7,2 лет и значительно снизился после 13,2 лет при последующем наблюдении.

3. МГТ не рекомендуется пациентам с раком молочной железы.

4. Поскольку эпидемиология рака молочной железы в Южной Корее сильно отличается от эпидемиологии в США, нецелесообразно применять результаты исследований в США именно к случаям в Южной Корее.

9. Рак яичников, рак эндометрия, колоректальный рак и рак легких

9-1. Рак яичников

Рак яичников, 9-й по распространенности тип рака на Западе, встречается каждые 27 случаев на 100 000 человек среди женщин в возрасте старше 50 лет, а средний возраст на момент постановки диагноза составляет примерно 64 года, причем более 80% женщин в возрасте старше 50 лет. Более того, в Южной Корее число больных раком яичников имеет тенденцию к постоянному увеличению (смена местоположения).

До сих пор нет надежных данных, которые могли бы подтвердить связь между МГТ и возникновением рака яичников. Согласно 5,6-летнему наблюдению в исследовании WHI, которое является единственным рандомизированным контролируемым исследованием, которое могло бы проанализировать связь между раком яичников и МГТ, риск развития рака яичников не увеличился значительно ни в группе ЭТ, ни в группе ЭПТ (HR, 1,24 ; 95% ДИ 0,83–1,87, ОР 1,41; 95% ДИ 0,75–2,66).

Однако несколько обсервационных исследований сообщили о повышенном риске: исследование здоровья медсестер сообщило об увеличении относительного риска развития рака яичников в 1,41 раза (95% ДИ, 1,07–1,86) при использовании эстрогенов более 5 лет; Исследование диеты и здоровья NIH-AARP сообщило о повышенном относительном риске развития рака яичников в 2,15 раза (95% ДИ, 1,30–3,57) при использовании ЭТ более 10 лет и в 1,68 раза (95% ДИ, 1,13–2,49) при использовании ЭПТ более 10 лет. Однако, даже если МГТ увеличивает риск развития рака яичников, это увеличение составляет примерно 0,8 случая на 10 000 человек ежегодно, что считается очень редким явлением.

На основании мета-анализа у больных раком яичников МГТ не увеличивает смертность или частоту рецидивов рака яичников, но почти нет данных о серозном раке низкой степени злокачественности, а также о гранулезно-клеточной опухоли или раке, которые связаны с рецепто-

рами эстрогена, такими как опухоль Сертоли-Лейдига.

Ключевые моменты: рак яичников

1. Комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами не увеличивает риск развития рака яичников.

2. Имеются сообщения, показывающие, что длительная терапия эстрогенами увеличивает риск эпителиального рака яичников, но абсолютное количество случаев встречается редко, поскольку оно составляло около 0,7 случая на 1000 человек в течение 5 лет.

9-2. Рак эндометрия

У женщин с маткой введение эстрогена само по себе увеличивает риск рака эндометрия пропорционально его дозе и продолжительности. Поэтому при наличии матки эстроген и прогестаген следует применять в комбинации. В исследовании WHI непрерывная комбинированная терапия ЭПТ показала аналогичные результаты для группы сравнения относительно рака эндометрия.

Согласно недавним исследованиям среди пациентов с раком эндометрия, у пациенток, принадлежащих к подтипам эндометритов I и II, было иссечение матки с двусторонним иссечением придатков и рецепторы эстрогенов и рецепторы прогестерона отрицательные, частота рецидивов и смертность от рака эндометрия не увеличиваются даже при применении МГТ. Тем не менее,

даже в случае раннего рака эндометрия терапия рекомендуется через 5 лет после полного выздоровления. Для пациентов с раком эндометрия III и IV стадии, светлоклеточной карциномой или серозной папиллярной карциномой МГТ не рекомендуется.

Заболеваемость раком эндометрия в Корее имеет быстрый темп роста, увеличившись более чем в 10 раз со 132 случаев в 1991 г. до 1 619 случаев в 2009 г. и достигнув 2404 случаев в 2015 г. В зависимости от возрастной группы, женщины в возрасте от 50 показали самый вы-

сокий уровень заболеваемости (38,4%), за ними следуют женщины в возрасте от 40 (до 25,2%) и те, кому за 60 (17,9%).

Ключевые моменты: рак эндометрия

1. Женщинам, имеющим матку, следует назначать комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами для защиты эндометрия.

2. Достаточная доза введенного прогестагена на достаточный период 12–14 дней в месяц приводит к небольшому увеличению риска эндометрия рака, а постоянный прием комбинированной терапии приводит к снижению риска рак эндометрия.

3. МГТ может рассматриваться, если негормональная терапия неэффективна у пациентов с ранним раком эндометрия с иссеченной маткой и двусторонним иссечением придатков, при проявлении симптомов менопаузы.

4. В случае пациентов с раком эндометрия III и IV стадии или раком эндометрия высокого риска, негормональная терапия должна использо-

9-3. Колоректальный рак

Наблюдательные исследования, включая исследование здоровья медсестер показали, что прием гормональной терапии во время менопауза значительно снижает риск колоректального рака. В исследовании WHI, которое представляет собой крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование, в котором сообщается, что комбинированная терапия снижает риск колоректального рака на 38% по сравнению с плацебо (ОР 0,62; 95% ДИ 0,43–0,89). Тем не менее, при прекращении терапии эффект, снижающий риск колоректального рака, исчезает. Отдельная терапия эстрогенами не влияет на развитие инвазивного колоректального рака или смертность от инвазивного колоректального рака.

У корейских женщин колоректальный рак является третьим по распространенности типом рака (10,7%) среди 10 846 женщин в 2015 г. Чаще всего он встречался среди женщин старше 65 лет. Смертность от колоректального рака занимает второе место после рак легких.

Ключевые моменты: колоректальный рак

1. Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном снижает риск колоректального рака.
2. Терапия эстрогенами не влияет на колоректальный рак.
3. Не рекомендуется выполнять МГТ только с целью предотвращения колоректального рака.

9-4. Рак легких

В исследовании WHI ни индивидуальная эстрогеновая терапия, ни комбинированная эстроген-прогестагенная терапия не увеличивали частоту возникновения рака легких. Однако в случае комбинированной терапии эстрогеном и прогестагеном уровень смертности от рака легких увеличивался у бывших или нынешних курильщиками в возрасте старше 60 лет. Абсолютный риск также был очень низким, так как уровень смертности составил 4 случая на 10 000 человек, а индивидуальная терапия эстрогенами не оказала никакого влияния на уровень смертности от рака легких.

IMS заявила, что на основании анализа результатов многих наблюдательных исследований, МГТ оказывает защитное действие против возникновения рака легких у пациентов в возрасте до 60 лет. В Южной Корее рак легких является пятым по величине типом рака у жен-

Напротив, согласно результатам исследования MIRAGE, в котором сравнивали 426 пациентов с болезнью Альцгеймера с пациентами без болезни Альцгеймера, риск болезни Альцгеймера в группе, получавшей МГТ, был на 30% ниже, чем в контрольной группе, для всех возрастных групп. Точно так же в случае исследования округа Кэш, которое охватило 1889 женщин, риск болезни Альцгеймера в группе МГТ был значительно ниже в 0,41 раза (95% ДИ, 0,17–0,86) по сравнению с контрольной группой. Такие результаты наблюдательного исследования оказались отличными от результатов исследования WHIMS; это могло быть связано с влиянием разницы в возрасте и начальной точки МГТ (таблица 2). Целью исследова-

ний (7,2%), от которого в 2015 году пострадали 7 298 женщин и имеет самый высокий уровень смертности.

Ключевой момент: рак легких

1. МГТ не увеличивает риск рака легких.

10. Когнитивные функции и болезнь Альцгеймера.

Исследование памяти WHI (WHIMS — Изучение инициативы памяти здоровья женщин), дополнительное исследование к исследованию WHI, сообщило о значительном увеличении риска (2,05) вероятной деменции в группе ЭПТ с женщинами в возрасте старше 60 лет каждый год, а риск увеличился до 1,49 в ЭТ группе, но статистической значимости не наблюдалось [126,127]. Исследование когнитивного старения WHI, еще одно дополнительное исследование когнитивной функции, выявило небольшое улучшение невербальной эпизодической памяти в группе ЭПТ, но снижение вербальной эпизодической памяти, однако особого эффекта в группе ЭТ не наблюдалось [128]. Другое дополнительное исследование (WHIMS-Magnetic Resonance Imaging) показало уменьшение объема некоторых областей мозга, особенно лобной доли и гиппокампа у пациентов с МГТ по сравнению с контрольной группой.

Исследования WHIMS были женщины старше 65 лет, у которых был относительно повышенный риск болезни Альцгеймера. Таким образом, у пациентов, которых была диагностирована болезнь Альцгеймера во время исследования, могли проявляться симптомы болезни Альцгеймера, которые не были клинически выявлены на начальном этапе исследования. В отличие от WHIMS, в недавно опубликованном исследовании KEEPS МГТ не оказала никакого влияния на память или когнитивные функции. Это также могло быть связано с тем, что исследование было направлено на молодых женщин, только что достигших менопаузы [133]. «Гипотеза критического окна» относится к концепции, которая касается того, что влияние МГТ

на когнитивные функции может различаться в зависимости от времени выполнения МГТ [134,135]. Хотя наибольший эффект улучшения когнитивной функции можно ожидать, если МГТ будет начата сразу же в момент снижения функции яичников из-за естественной менопаузы или овариотомии, если МГТ начать у пожилых женщин в период менопаузы, это может

фактически оказать вредное воздействие на когнитивные функции.

В Исследовании женского здоровья в разных странах лучший показатели были достигнуты в случае начала МГТ перед последней менструацией, тогда как в случае начала МГТ после последней менструации наблюдалось

Таблица 2. Рассмотрение относительно несовпадающих результатов между большинством наблюдательных исследований МГТ и рандомизированными исследованиями МГТ WHIMS

Факторы	Наблюдательные исследования	WHIMS испытания
Восприимчивость к предвзятости или ошибочности	Большая	Маленькая
Первичный результат	Болезнь Альцгеймера	Деменция любой этиологии
Состав МГТ	Часто КЛЭ; последовательный прогестин	Только КЛЭ; непрерывный прогестин
Симптомы менопаузы	Типичные	Нетипичные
Возраст на момент исследования	Различный; обычно пожилые	Пожилые (65+ лет)
Возраст при воздействии МГТ	Обычно молодые	Пожилые (65+ лет)
Ближе к менопаузе	Время начала МГТ	Отдаленно от менопаузы
Общие результаты	В целом полезно	В целом вредно

снижение когнитивной функции. Другое наблюдательное исследование показало, что, хотя начало МГТ в среднем возрасте помогло предотвратить когнитивные расстройства, начало МГТ в более позднем возрасте оказало негативное влияние на когнитивные функции [134]. Согласно результатам исследования MIRAGE, хотя риск болезни Альцгеймера был снижен на 65% в возрастном диапазоне 50–63 года при использовании МГТ, в возрастном диапазоне 64–71 и 72–89 лет такие эффекты не проявлялись, а эффект МГТ при болезни Альцгеймера казалась лучше в более молодом возрасте [130]. Основываясь на результатах исследования женщин со средним возрастом 74 года, Zandi et al. [131] также предположили возмож-

ность периода, в течение которого МГТ влияет на когнитивные функции, и сообщили, что если применение МГТ длилось более 10 лет, но в настоящее время прекращена, риск возникновения болезни Альцгеймера снижается на 83%, а в случае назначения МГТ ранее риск возникновения болезни Альцгеймера снижался на 41% [6]. Однако в клинических данных пока отсутствует такая «гипотеза критического окна» [90]. Например, в исследовании WHIMS of Younger Women, которое нацелено на молодых женщин в менопаузе в возрасте от 50 до 59 лет и проанализировало влияние МГТ на когнитивные функции, МГТ с использованием СЕЕ (КЛЭ — конъюгированные лошадиные эстрогены) не привела к улучшению общей ко-

гнитивной функции независимо от сочетания с прогестинном.

В последнее время вместо существующей «гипотезы критического окна» часто вводится «гипотеза смещения здоровых клеток» о разнице в влиянии когнитивной функции на время выполнения МГТ. Это означает, что с точки зрения эффекта МГТ здоровье женщины является более важным фактором, чем физиологический возраст. Даже пожилая женщина может получить пользу от использования МГТ, если ее когнитивные функции «здоровы». Однако обе гипотезы имеют одно общее ограничение - они не были подтверждены крупномасштабными случайными слепыми исследованиями.

При хирургической менопаузе, поскольку концентрация эстрогена быстро снижается, влияние на когнитивные функции может отличаться от такового при естественной менопаузе. Чем быстрее будет проведена хирургическая менопауза, тем выше риск болезни Альцгеймера или когнитивного расстройства. Рекомендации Североамериканского общества менопаузы и IMS рекомендуют, чтобы терапия эстрогенами сразу после хирургической менопаузы могла помочь улучшить когнитивные функции.

В нескольких небольших исследованиях, проведенных в 1980–1990-х годах, по вопросу о том, может ли инъекция женского гормона помочь улучшить когнитивные функции у женщин с болезнью Альцгеймера, сообщалось об улучшении когнитивной функции при введении женского гормона пациенту с болезнью Альцгеймера. Однако положительный эффект в наблюдательном исследовании мог быть связан с тем, что испытуемыми были относительно молодые женщины и могла произойти неправильная трактовка результата. В опубликованном в 2000 году случайном двойном слепом исследовании не наблюдалось никаких изменений когнитивной функции при назначении индивидуальной женской МГТ в течение 1 года, нацеленной на 120 женщин с болезнью Альцгеймера, перенесших гистерэктомию в истории болезни.

По данным корейской эпидемиологии, 4,2% пожилых людей старше 65 лет страдают болез-

нью Альцгеймера. В исследовании, нацеленном на южнокорейских пациентов с болезнью Альцгеймера, МГТ применялась в течение 1 года, и было сообщено, что оценка MMSE не снизилась, хотя она показала аналогичные эффекты с репрезентативным лекарством от болезни Альцгеймера, такрином, в отношении когнитивной функции, и что МГТ улучшил способность ежедневной активности. Таким образом, сообщалось о положительном эффекте МГТ.

Ключевые моменты: когнитивные функции и болезнь Альцгеймера

1. Если МГТ начинают у женщин в ранней менопаузе, можно ожидать профилактического эффекта в отношении снижения когнитивной функции, хотя данные рандомизированных контролируемых исследований отсутствуют.

2. Не рекомендуется выполнять МГТ только с целью предотвратить ухудшение или лечить текущие когнитивные функции.

11. Депрессия

Распространенность депрессивного расстройства у женщин в возрасте 50 лет и старше составляет 4,0–5,4% в Южной Корее, что примерно в три раза выше, чем у мужчин (1,3–2,4%). Большинство женщин (более 85%) в переходный период менопаузы не испытывают симптомов начала депрессии, и риск депрессии аналогичен риску до или после менопаузы. Однако гормональные изменения и вазомоторные симптомы могут привести к появлению новых депрессивных симптомов, а риск развития депрессии может возрасти во время менопаузального перехода или ранней менопаузы. Хотя было показано, что терапия эстрогенами положительно влияет на расстройство настроения у женщин, перенесших хирургическую менопаузу, даже без симптомов менопаузы, остается неясным, оказывает ли МГТ положительное влияние на расстройство настроения у женщин, у которых не диагностирована депрессия.

До сих пор проводилось очень мало рандомизированных контролируемых исследований МГТ у женщин среднего возраста с депрессией. Хотя в некоторых исследованиях сообщалось, что краткосрочная терапия эстрогенами может облегчить симптомы депрессии во время менопаузального перехода у женщин с депрессией, в большинстве исследований не удалось найти положительного эффекта МГТ на депрессию у пожилых женщин в менопаузе. У женщин, у которых депрессивные симптомы улучшились на фоне МГТ, может ухудшиться состояние после прекращения МГТ.

Добавление прогестагена может негативно повлиять на настроение у женщин с депрессией, предменструальным синдромом или предменструальным дисфорическим расстройством в анамнезе. Эффект прогестагена на центральную нервную систему может различаться в зависимости от соотношения эстрогена и прогестагена.

Ключевые моменты: депрессия

1. МГТ может оказывать положительный, хотя и ограниченный эффект, на аффективное расстройство во время менопаузального перехода.
2. У женщин, у которых депрессивные симптомы улучшаются в результате МГТ, состояние может ухудшиться после прекращения лечения.
3. Отсутствуют клинические данные, подтверждающие использование МГТ для лечения депрессии.

12. Остеопороз.

12-1. Плотность костной ткани

Стандартная доза МГТ увеличивает плотность костной ткани, подавляя резорбцию кости и замедляя процесс ремоделирования кости. Реакция плотности костей на эстроген зависит от дозы. В исследовании Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions плотность костной ткани увеличивалась в поясничном от-

деле позвоночника и бедренной кости у женщин, получавших ЭТ или ЭПТ (0,625 мг КЛЭ / МРА (МПА — медроксипрогестерона ацетат) или микронизированный прогестерон) в течение 3 лет по сравнению с контрольной группой [161]. В исследовании WHI плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости увеличилась на 4,5% и 3,7%, соответственно, при применении стандартной дозы ЭПТ (0,625 мг КЛЭ + 2,5 мг МПА) по сравнению с контрольной группой.

Согласно метаанализу, 2 года пероральной МГТ увеличили плотность костей в поясничном отделе позвоночника (6,8%) и бедренной кости (4,1%) по сравнению с контрольной группой. Плотность костной ткани значительно увеличивалась как в поясничном отделе позвоночника, так и в бедренной кости при низких дозах ЭТ или ЭПТ (пероральный КЭЭ 0,3 мг, 17бета-эстрадиол 0,25 мг, пластырь 17бета-эстрадиол 0,014 мг) у молодых (средний возраст: 51–52 года) и пожилых (средний возраст: 67–74 года) женщины в постменопаузе.

12-2. Переломы

В исследовании, проведенном Национальной оценкой риска остеопороза (NORA), риск новых переломов значительно снизился при обследовании 200,160 женщин в постменопаузе, использующих МГТ без остеопороза в анамнезе. У нынешних пользователей ЭТ или ЭРТ риск клинического перелома бедренной кости, позвоночника, плечевой кости, запястья или ребер был снижен, хотя этот положительный эффект не сохранялся после прекращения МГТ в течение 5 лет. В частности, риск перелома бедренной кости, когда женщины прекращали МГТ на 5 лет, был аналогичен риску без лечения.

В исследовании WHI риск переломов значительно снизился на 33% в поясничном отделе позвоночника и на 35% в бедренной кости при использовании ЭРТ, на 38% в поясничном отделе позвоночника и на 39% в бедренной кости при использовании ЭТ. Этот защитный эффект быстро исчез после прекращения МГТ, и долгосрочное последующее исследование WHI по-

казало, что группа ЕТ показала продолжающийся эффект уменьшения процента всех переломов после прекращения терапии, тогда как группа ЕРТ не показала уменьшения всех переломов.

У большинства (82%) женщин в менопаузе с переломами в исследовании NORA сообщалось о остеопении с показателем T score выше -2,5, но даже несмотря на то, что частота переломов бедренной кости была самой высокой в исследовании, только 6,4% пациенток имели T score ниже -2,5. Следовательно, МНТ также необходима для предотвращения потери костной ткани или переломов у женщин с остеопенией.

Не было обнаружено разницы между постоянным и циклическим применением прогестерона, и не было доказано, что при терапии низкими и сверхнизкими дозами эстрогенов эффект снижения риска переломов отсутствует.

NAMS сообщило, что МНТ предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой, и уменьшает остеопоротические переломы, включая переломы позвоночника и бедра в группе низкого риска. МНТ является подходящим препаратом первой линии у женщин в менопаузе в возрасте до 60 лет с повышенным риском переломов, но МНТ не рекомендуется исключительно для профилактики переломов у женщин старше 60 лет. МНТ также предотвращает потерю костной массы у женщин с преждевременной недостаточностью яичников.

Уровень распространенности остеопороза среди лиц старше 50 лет составлял 7,5% у мужчин и 35,5% у женщин по данным Корейского национального исследования здоровья и питания в 2008–2009 годах. Частота переломов бедренной кости увеличилась с 99,6 случаев на 100 000 у мужчин и 209,9 случаев на 100 000 у женщин в 2008 году до 110,5 случаев на 100 000 у мужчин и 243,1 случая на 100 000 у женщин в 2012 году по данным Национальной службы медицинского страхования. В многоцентровом ретроспективном наблюдательном исследовании, проведенном Корейским обществом менопаузы в 2012 году, пациенты, у которых плотность костной ткани снизилась после первого года МНТ, показали повышенную

плотность костной ткани на втором году МНТ. Напротив, пациенты, у которых плотность костной ткани заметно увеличилась после первого года МНТ, продемонстрировали относительно более низкую или пониженную плотность костей на втором году МНТ. Этот результат был аналогичен для пользователей ЕРТ, ЕТ и тиболона. Был сделан вывод, что даже если плотность костной ткани временно снижается после МНТ, это не должно быть единственной причиной изменения терапии.

Ключевые моменты: остеопороз

1. Поскольку МГТ предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой, и снижает риск переломов, она является подходящей терапией для профилактики и лечения остеопороза у молодых женщин в период менопаузы в возрасте менее 60 лет или у женщин с менопаузой менее 10 лет.
2. Костно протективный эффект быстро теряется после прекращения МГТ.
3. Стандартная доза МГТ снижает вероятность переломов бедренной кости, позвоночника и внепозвоночных переломов у женщин без остеопороза.
4. Эффективность снижения риска переломов не была доказана при терапии низкими и сверхнизкими дозами эстрогенов.
5. МГТ необходима женщинам с преждевременной недостаточностью яичников (преждевременная менопауза) или остеопенией для предотвращения потери костной массы.

13. Саркопения

Уровень распространенности саркопении среди пожилых людей, проживающих в обществе, составил 35,3% у женщин и 13,4% у мужчин в возрасте старше 65 лет по данным корейского лонгитюдного исследования здоровья и старения. В другом эпидемиологическом исследовании, посвященном пожилым людям в районе Гангбук в Сеуле, уровень распространенности саркопении составил 6,3% у мужчин и 4,1% у женщин. Кроме того, согласно совокупным

данным более чем за 10 лет Корейского национального исследования здоровья и питания, 19,5% женщин в возрасте 50 лет, 16,6% женщин в возрасте 60 лет, 23,7% женщин в возрасте 70 лет и 30,8% женщин в возрасте 80 лет страдали саркопенией.

Несколько исследований показали, что МНТ может сохранить мышечную силу и восстановить быстро потерянную мышечную силу. Сила мышц увеличивалась в течении 24 месяцев при использовании МНТ, а максимальная произвольная сила также увеличивалась в группе МНТ, в отличие от снижения в контрольной группе. Аналогичным образом, высота вертикального прыжка и максимальная скорость ходьбы были значительно выше при МНТ у монозиготных близнецов. При совмещении МНТ и упражнений эффект улучшения мышечного тонуса, мышечной массы и мышечной силы усиливался. Эти результаты показывают, что МНТ может помочь увеличить мышечную силу и предотвратить сокращение мышц и ограничение движений; кроме того, метаанализ показал, что МНТ помогает улучшить энергию мышц. Однако этот положительный эффект не был обнаружен при использовании МНТ у пожилых женщин в возрасте старше 60 лет или при использовании менее 6 месяцев.

В отличие от постоянного эффекта в отношении мышечной силы, влияние МНТ на мышечную массу остается спорным. В исследовании WHI эффект сохранения массы тела, за исключением жира, наблюдался в течение первых 3 лет МНТ, но этот эффект уменьшился и исчез в течение 3 лет после этого. Это означает, что эффект МНТ может зависеть от возраста.

Таким образом, МНТ отдельно или в сочетании с упражнениями может увеличить мышечную массу, облегчить ее сокращение и улучшить мышечную функцию и регенерацию скелетных мышц. Однако, поскольку большинство исследований небольшие и различаются возрастом, состоянием здоровья и программой упражнений, это может повлиять на интерпретацию результатов. Поэтому необходимы дополнительные исследования, чтобы сделать

однозначный вывод. С другой стороны, несмотря на отсутствие исследований, считается, что гормоны растений, такие как изофлавоны, не влияют на саркопению.

Ключевые моменты: саркопения

1. МНТ, особенно в сочетании с упражнениями, по-видимому, эффективна для увеличения мышечной массы, облегчения ее сокращения и улучшения функции мышц и силы мышц.
2. Отсутствуют данные об использовании МНТ в первую очередь для лечения и профилактики саркопении.

14. Заболевания желчного пузыря и мигрень

ЖКБ (или заболевание желчного пузыря) встречается в 10–15% случаев в США и ежегодно увеличивается на 1 миллион человек. Возникновение заболеваний желчного пузыря тесно связано с терапией эстрогенами. В Южной Корее частота камней в желчном пузыре составляет около 2–4%, а количество пациентов с камнями в желчном пузыре увеличилось на 49% с 129 226 человек в 2014 г. до 192 551 человек в 2018 г., согласно данным Службы обзора и оценки медицинского страхования. Это из-за вестернизации пищевых привычек. Камни в желчном пузыре чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Сообщается, что в Южной Корее он встречается у женщин в 1,1 раза чаще, чем у мужчин, и частота увеличивается у представителей обоих полов в возрасте от 40 до 50 лет.

Эстроген увеличивает риск образования желчных камней за счет ускорения увеличения секреции и насыщения холестерина в желчном пузыре, что приводит к повышению концентрации холестерина и снижению активности желчного пузыря. Помимо МНТ, такие факторы, как использование комбинированных оральных контрацептивов и беременность, также увеличивают риск образования холестериновых желчных камней. В исследовании WHI относительный риск холецистита и холецистэктомии был увеличен как в случае ЭТ

(79%), так и в случае ЭПТ (61%). Однако МГТ не была связана с другими операциями на желчных протоках. В метаанализе, касающемся возникновения холецистита, относительный риск увеличился до 1,8 у женщин, которые использовали МГТ менее 5 лет, тогда как он увеличился до 2,5 у женщин, которые использовали МГТ более 5 лет. Частота холецистэктомии была ниже при не пероральной МГТ, чем при пероральной МГТ.

Отсутствуют данные о связи между МГТ и мигренью, а доказательства запрета использования МГТ только из-за мигрени очень редки.

Ключевые моменты: заболевание желчного пузыря и мигрень

1. ЭТ или ЭПТ увеличивает риск заболеть желчного пузыря.
2. Женщинам, принимающим пероральную МГТ, необходимо тщательное наблюдение за заболеванием желчного пузыря.
3. Не пероральная МГТ рекомендуется женщинам с заболеванием желчного пузыря.
4. Поскольку данных о взаимосвязи между МГТ и мигренью нет, нельзя сделать вывод, что мигрень является противо-

15. Меры предосторожности при ГТ

15-1. Индикация прогестагена

Женщинам с интактной маткой эстроген необходимо вводить вместе с прогестагеном, чтобы снизить риск гиперплазии эндометрия и рака. Женщинам без матки прогестаген назначать нельзя, но если в анамнезе имеется эндометриоз или имеются части матки, оставшиеся при гистерэктомии, а также в случае рака яичников эндометриоидного типа, введение прогестагена необходимо. В случае вагинальной терапии эстрогенами из-за атрофии влагалища или получения минимальной дозы трансдермальной терапии эстрогенами для предотвращения исчезновения костей прогестаген нельзя назначать, но долгосрочная безопасность

введения прогестагена в течение более 1 года остается неясной.

15-2. Путь введения

Путь введения может быть пероральным и непероральным, и известно, что непероральное введение не оказывает влияния на печень и почти не влияет на ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны), артериальное давление, нейтральный жир и уровень С-реактивного белка по сравнению с пероральным. В случае наличия только симптомов атрофии влагалища и сухости влагалища рекомендуется местное вагинальное введение эстрогена, тогда как для женщин с высоким риском венозной тромбозной эмболии и высоким содержанием нейтральных жиров, а также для женщин с ожирением и метаболическим синдромом в первую очередь следует выбрать трансдермальную терапию. Женщинам с привычкой к курению и высоким кровяным давлением также рекомендуется трансдермальная терапия.

15-3. Время начала

Лучше начинать МГТ сразу после появления симптомов до или после менопаузы. При диагностировании преждевременной гипогонадотропии или ранней менопаузы (менопауза до 45 лет) рекомендуется начать МГТ независимо от наличия симптомов менопаузы.

15-4. Продолжительность МГТ

Исходя из результатов предыдущих исследований, пока невозможно дать четкие инструкции относительно продолжительности МГТ. Однако нет необходимости вводить ограничение на продолжительность МГТ, пока используется эффективная минимальная доза, если женщины хорошо осведомлены о потенциальных преимуществах и рисках, а также при условии регулярного последующего клинического наблюдения. В частности, для здоровых женщин в возрасте до 60 лет или тех, кто начал МГТ в течение 10 лет после наступления менопаузы, если не возникает новых заболеваний, безопасно продолжать МГТ. Нет необходимости прекращать ежедневную МГТ

в возрасте 60–65 лет, и вместо этого можно рассмотреть возможность оценки сопутствующей патологии, попытки временно прекратить или сократить гормональную терапию или в конечном итоге перейти на более безопасную трансдермальную терапию.

При определении того, следует ли продолжать МГТ, следует учитывать следующие факторы: во-первых, положительный эффект МГТ для лечения постоянных вазомоторных симптомов, снижение плотности костной ткани, предотвращение переломов, уменьшение колоректального рака, а также профилактика и лечение симптомов мочеполовые заболевания; во-вторых, рассмотрение потенциального риска рака груди, который может увеличиваться с увеличением продолжительности МГТ, а также тромботических событий (ВТЭ, ПЭ и инсульт). Кроме того, хотя начало МГТ почти при достижении менопаузы может помочь снизить смертность, связанную с ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями, у женщин, начинающих МГТ, которые уже прошли 10 лет менопаузы, особенно более чем через 20 лет после менопаузы или старше 60 лет. Следует отметить, что абсолютная степень риска тромботических событий (ВТЭ, ТЭЛА и инсульт) и ишемической болезни сердца выше, чем у женщин, начавших МГТ в начале менопаузы.

Преждевременная гипоестрогения или ранняя менопауза не связаны с высоким риском рака груди из-за МГТ, и в этом случае диабет и ишемическая болезнь сердца могут возникнуть преждевременно из-за ранней менопаузы. Поэтому рекомендуется получать МГТ по крайней мере до среднего возраста естественной менопаузы (50–52 года).

15-5. Методы остановки МГТ

Нет существенной разницы в частоте рецидивов вазомоторных симптомов в зависимости от того, прекращается ли МГТ постепенно или внезапно. Однако до сих пор нет единого мнения о том, каким способом лучше прекратить МГТ.

15-6. Биоидентичный МГТ

Биоидентичная МГТ может вводиться в чрезмерных или очень низких дозах, без каких-либо руководящих принципов для введения и стандартных тестов, включая анализы крови. Более того, отсутствуют доказательства его безопасности и воздействия.

15-7. Дополнительная терапия, немедикаментозная терапия, изменение образа жизни

В сообщениях утверждается, что такие методы, как когнитивно-поведенческая терапия, тренировка внимательности, гипноз и блокада звездчатых ганглиев, могут помочь облегчить ВМС, но отсутствуют доказательства эффектов и безопасности дополнительной терапии.

15-8. Другие лекарства

Ежедневное местное использование ДНЕА может быть эффективным при лечении GSM. Оспемифен, факультативный агент рецептора эстрогена, был одобрен для использования при лечении GSM и тяжелой диспареунии у женщин, испытывающих трудности с приемом эстрогена.

Ключевые моменты: меры предосторожности при НТ

1. Женщинам с интактной маткой эстроген необходимо вводить вместе с прогестагеном, чтобы снизить риск гиперплазии эндометрия и рака.
2. Лучше начинать МНТ сразу после появления симптомов до или после менопаузы.
3. Нет необходимости вводить ограничение на продолжительность МНТ, пока используется эффективная минимальная доза, если женщины хорошо осведомлены о потенциальных преимуществах и рисках и сопровождаются регулярным последующим клиническим наблюдением.
4. Биоидентичная МНТ может вводиться в чрезмерных или очень низких дозах, без каких-либо руководящих принципов для введения и стандартных тестов, включая анализы крови.
5. Доказательства эффективности и безопасности дополнительной терапии отсутствуют.
6. ДНЕА и оспемифен могут быть эффективны при лечении GSM.

16. Лечение препаратом Тиболон

Тиболон, производное 19-нортестостерона, а также комбинированный стероид, действует посредством образования 3 метаболитов. После приема в желудке и печени трансформируется в вещество $\Delta 4$ -тиболон, который имеет свойства андрогенов, прогестогена и метаболита эстрогена (3α -, 3β -гидрокситиболон). Он играет схожую роль с эстрогенами посредством влияния на эстрогеновые рецепторы, уменьшая выраженность менопаузальных симптомов и уменьшая скорость развития остеопороза, не раздражая при этом ткани молочной железы и эндометрия, проявляя тканевую селективность из-за изменений в активации ферментов. Была доказана безопасность приема тиболона при лечении рака молочной железы посредством избирательного снижения уровня эстрогенов в тканях этого органа. Тиболон сам по себе не обладает биологической активацией, но поскольку его метаболиты проявляют особые лекарственные эффекты в соответствии с тканями человека, он классифицируется как селективный регулятор активности эстрогена в тканях.

16-1. Влияние на симптомы менопаузы

Тиболон имеет свойства эстрогена, которые эффективны в борьбе с менопаузальными симптомами. Тиболон эффективен в облегчении таких симптомов, как утомляемость, головная боль, бессонница и потливость.

1) Вазомоторные симптомы (ВМС)

Оптимальная суточная доза тиболона для лечения ВМС составляет 2,5 мг, и он проявляет значительный эффект в течение 4 недель приема и показывает максимальный эффект после 12 недель приема.

При приеме более 1,25 мг в течение 12 недель 86% пациентов ощутили уменьшение количества и выраженности приливов. Результаты сравнительного исследования переносимости, в котором изучалось влияние на влажалищную атрофию, ВМС, и патологические маточные кровотечения при приеме препарата тибо-

лон (2,5 мг) в сравнении с приемом низких доз менопаузальной заместительной гормональной терапии (E2/NETA — эстрадиол/норэтистерона ацетат, 1 мг/0,5 мг) в климактерическом периоде у женщин со средним возрастом 55 лет показывают, что выраженность ВМС и влажалищной атрофии снизилась равноценно в обеих группах по сравнению с ранним этапом терапии. Кроме того, частота аномальных маточных кровотечений была значительно ниже в группе, получавшей тиболон в течение первых 3 месяцев терапии. Кроме того, частота болей в груди была значительно ниже в группе, получавшей тиболон, по сравнению с группой E2/NETA.

2) Качество жизни

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) группа пациенток в период менопаузы, получавшая тиболон, показала эффективность препарата в борьбе с ВМС и другими симптомами (расстройства настроения, бессонница, нарушение концентрации внимания, утомляемость, апатия, мигрени) по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо (17 β -эстрадиол (2 мг)).

The International Tibolone Consensus Group в 2005 году и Asia Pacific Tibolone Consensus Group в 2010 году подтвердили, что тиболон может служить препаратом выбора для лечения пациенток в период менопаузы как с частыми переменами настроения, так и с ВМС, так как он показывает положительный эффект в лечении расстройств настроения, сексуальной функции, сна и способствует снижению частоты патологических маточных кровотечений и дискомфорта в груди.

На анализе показателей анкетирования женского здоровья (WHQ, Women's Health Questionnaire) был сделан вывод, что низкие дозы менопаузальной заместительной гормональной терапии и тиболона повышают качество жизни; тиболон в большей мере улучшает сексуальную функцию и показывает хорошие результаты при лечении ВМС. Тиболон увеличивал мышечную массу и уменьшал соотношение талии и бедер у женщин в менопаузе.

В РКИ введение тиболона (2,5 мг) в течение 12 месяцев у женщин в период менопаузы с средним возрастом 54 года показало увеличение мышечной силы. Оценка проводилась с помощью исследования силы сжатия кисти на 12-й месяц. В группе принимавших тиболон показатель был улучшен по сравнению с таковым в контрольной группе.

3) Менопаузальный синдром

Тиболон облегчал проявление менопаузального синдрома. Женщины, получавшие терапию тиболоном, испытывали значительное улучшение симптомов вагинальной сухости, диспареунии и мочевых симптомов.

4) Сексуальная функция

Тиболон способствует повышению либидо путем увеличения биодоступности тестостерона через уменьшение прямого андрогенного эффекта $\Delta 4$ -изомера и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ).

16-2. Остеопороз

В РКИ, целью которого было изучение влияния препарата на остеопению и сравнение плотности костной ткани после введения тиболона (1,25 мг) и ралоксифена (60 мг) в период менопаузы у женщин в возрасте 60-79 лет с остеопенией в течение 2 лет, были получены результаты, демонстрирующие, что плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости в группе, принимавшей тиболон, была значительно выше.

В исследовании действия препарата на частоту переломов у пациенток, получавших тиболон (1,25 мг), было обнаружено снижение риска вертебральных переломов на 45%, а риска невертебральных переломов — на 26%.

16-3. Сердечно-сосудистая патология

При приеме тиболона уровень ЛПВП снижается на 20%, общего холестерина — на 10%, триглицеридов — на 20%; также снижается уровень ЛПНП. Кроме того, тиболон снижает кислотность ЛПНП.

В исследовании Livial Intervention following breast cancer: Efficacy, Recurrence, And Tolerability Endpoints (LIBERATE), которое

было нацелено на пациентов с раком молочной железы, группа тиболона не показала увеличения частоты инсульта, венозной тромбоэмболии и ишемической болезни сердца по сравнению с группой плацебо.

В исследовании LIFT, которое было нацелено на женщин старше 60 лет с риском развития диабета, группа, получавшая тиболон, испытывала повышенную частоту церебрального инсульта, но не наблюдалось существенной разницы для венозной тромбоэмболии и ишемической болезни сердца. IMS также упоминает, что тиболон увеличивает риск инсульта у пациентов в возрасте старше 60 лет, но не увеличивает частоту венозных тромбоэмболий. Однако не было проведено ни одного крупномасштабного исследования с целью изучения возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с приемом тиболона.

16-4. Злокачественные новообразования

1) Рак молочной железы

Тиболон не увеличивает плотность груди при маммографии и вызывает менее выраженные болевые ощущения в груди, чем комбинированная терапия эстроген-прогестогеном. В исследовании LIFT тиболон (1,25 мг) показал способность к снижению риска инвазивного рака молочной железы.

В исследовании LIBERATE риск рецидива рака молочной железы оценивался в клиническом двойном слепом исследовании тиболона, которое сравнивало группу плацебо и пациентов, перенесших операцию по поводу рака молочной железы и имевших ВМС.

Было обнаружено, что рак молочной железы рецидивирует у 15,2% пациентов в группах лечения тиболоном (237 из 1556 пациентов) и у 10,7% пациентов (165 из 1542 человек) в группе плацебо, а при приеме тиболона наблюдалось увеличение частоты развития рака молочной железы в 1,4 раза. Поэтому тиболон не следует применять пациентам с раком молочной железы.

2) Рак эндометрия и колоректальный рак

Тиболон ассоциируется с более низкой частотой нерегулярных аномальных маточных кро

вотечений по сравнению с комбинированной терапией эстроген–прогестогеном. Поскольку он подавляет пролиферацию эндометрия и активацию эстрогена, назначение прогестогена не рекомендовано.

Согласно исследованию Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study, тиболон не вызывает пролиферации эндометрия или рак эндометрия. В исследовании LIFT тиболон (1,25 мг) снижал риск развития колоректального рака на 69%.

В Южной Корее ни одно исследование не оценивало сердечно-сосудистые заболевания, рак молочной железы и переломы, но некоторые исследования оценивали липиды крови и плотность костей. Согласно результатам исследования липидов крови, тиболон уменьшает нейтральные жиры при одновременном снижении уровня ЛПВП по сравнению с менопаузальной заместительной гормональной терапией. Тиболон обычно оказывал положительное влияние на плотность костной ткани, и после сравнения эффектов терапии в течение 1 года сообщалось о повышении плотности костной ткани поясничного отдела, что аналогично таковому при менопаузальной заместительной гормональной терапии. Кроме того, ретроспективно были обследованы пациенты, применявшие тиболон, перенесшие хирургическое лечение эпителиального рака яичников, и 33 пациента, не принимавших его. Не было найдено никаких доказательств того, что тиболон отрицательно влияет на общую выживаемость, а также на выживаемость пациентов с эпителиальным раком яичников. Кроме того, в исследовании, в котором сравнивались 68 пациентов, принимавших терапию тиболоном, получивших хирургическое лечение рака эндометрия, и такое же количество не употребляющих тиболон, не было выявлено каких-либо негативных эффектов в прогнозе пациентов с раком эндометрия.

Ключевые моменты: терапия Тиболоном

1. Тиболон эффективен в облегчении симптомов менопаузы: приливов, вазомоторных симптомов и менопаузального синдрома.
2. Тиболон связан с более низкой частотой аномальных вагинальных кровотечений, а также снижением плотности молочной железы при маммографии и уменьшением боли в груди по сравнению с комбинированной терапией эстроген–прогестагеном.
3. Тиболоне может быть достаточно эффективно использован для лечения сексуальной дисфункции.
4. Тиболон может быть использован для лечения других симптомов, таких как: перепады настроения, бессонница, нарушение концентрации, утомляемость.
5. Тиболон увеличивает плотность костной ткани и уменьшает ломкость костей.
6. Тиболон не способствует развитию инвазивного рака молочной железы и рака эндометрия, но при использовании у пациентов с раком молочной железы может повышать вероятность рецидива.
7. Тиболон не влияет на венозную тромбоэмболию и ишемическую болезнь сердца. При назначении тиболона пациентам старше 60 лет наблюдается повышенная частота развития инсульта.
8. Тиболон способствует увеличению мышечной массы.

17. Инструкции по лечению тканеселективным эстрогеновым комплексом (ТСЭК)

ТСЭК — это недавно разработанная методика лечения, которая включает комбинацию базедоксифена, селективного модулятора рецептора эстрогена (SERM) и конъюгированного эстрогена для улучшения лекарственной переносимости существующего прогестогена, снижения риска рака молочной железы, боли в груди и частоты маточных кровотечений в дополнение к лечению симптомов менопаузы. Комбинированный эстроген/базедоксифен (CE/BZA) используется для лечения климактерических симптомов и остеопороза благо-

даря уникальным фармакологическим свойствам и механизму действия базедоксифена, который действует как агонист к рецепторам эстрогена, расположенным в кости, и как антагонист к тем, которые расположены в матке или груди. Кроме того, сохраняя преимущества эстрогенотерапии, он обеспечивает стабильность в отношении эндометрия. CE/BZA был одобрен Министерством безопасности пищевых продуктов и медикаментов в июле 2014 года для лечения ВМС, связанных с менопаузой и профилактики постменопаузального остеопороза у женщин без иссечения матки.

17-1. Влияние на симптомы менопаузы

CE/BZA значительно улучшает качество жизни, облегчая нарушения сна, снижая выраженность проявлений менопаузального синдрома и приливов, при этом не оказывая влияния на эндометрий.

1) Вазомоторные симптомы

Снижение частоты приливов из-за лечения CE/BZA проявляется ($P = 0,008$) с третьей недели приема. Среднесуточная частота возникновения приливов после 12 недель приема была снижена в группе плацебо на 51%, тогда как в группе CE/BZA она была достоверно снижена на 74% ($p < 0,01$).

2) Менопаузальный синдром

По сравнению с плацебо, прием CE/BZA значительно увеличивал количество вагинальных эпителиальных клеток и уменьшал количество парабазальных клеток. Согласно клиническим результатам, влияние CE/BZA на улучшение сексуальной функции и лечение симптомов, связанных с умеренной и тяжелой генитальной атрофией, а также на облегчение диспареунии.

3) Качество жизни в зависимости от расстройства сна

При сравнении с группой плацебо было изучено, что CE/BZA значительно улучшает качество жизни, влияя на здоровье и сон. Через 12 месяцев группа CE / BZA испытала значительное улучшение качества сна и уменьшение времени засыпания.

17-2. Остеопороз

CE / BZA увеличивает плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и бедренной кости и улучшает костный метаболизм. В течение 1 года проводилось исследование для сравнения влияния CE / BZA на плотность костной ткани с плацебо и комбинированным эстрогеном/медроксипрогестерона ацетатом (CE/MPA) в целевой группе из 1061 здоровой женщины в менопаузе с яичниками в возрасте 40-65 лет. Согласно полученным результатам, CE / BZA значительно увеличивал плотность костной ткани поясничной и бедренной костей и улучшал маркеры костный метаболизм.

17-3. Safety

Было доказано, что CE/BZA безопасен для эндометрия при очень низком уровне побочных реакций (боль в груди, маточное кровотечение и повышенная плотность груди), которые аналогичны тем, которые могут наблюдаться у группы плацебо. Липидный обмен проявлял аналогичные изменения, как и при использовании других видов гормонозаместительной терапии, и не приводил к негативному влиянию на гемостаз.

1) Увеличенная плотность и болезненность груди

В недавних исследованиях прием CE/BZA не увеличивал частоту рака молочной железы, давление в груди или ее плотность по сравнению с группой плацебо. При сравнении группы плацебо с группой BZA 20 мг/CE 0,45 мг и группой CE 0,45 мг/MPA 1,5 мг в исследовании, нацеленном на 940 здоровых женщин в менопаузе с яичниками в возрасте 40-65 лет, через 12 месяцев было отмечено, что группа CE/MPA имеет заметно увеличенное соотношение плотной ткани молочной железы по сравнению с группой плацебо, в то время как группа CE/BZA не показала существенных различий в изменениях плотности молочной железы по сравнению с группой плацебо. Болезненность груди была такой же, как и в

группе плацебо. В группе СЕ/МРА болезненность груди была значительно выражена.

2) Маточное кровотечение и пролиферация эндометрия

Для женщин в менопаузе, получающих менопаузальную ГЗТ, маточное кровотечение является распространенной побочной реакцией, причиной чего является то, что многие пациенты либо никогда не начинают, либо прекращают ГЗТ. До 1 года от начала терапии СЕ/ВЗА кровоизлияния не регистрировались у 85,3% -99,2% пациентов; этот результат был аналогичен таковому в группе плацебо, но был меньше, чем в контрольной группе СЕ/МРА (48,9%-83,2%; $P < 0,001$). Оценки безопасности СЕ/ВЗА для эндометрия проводилось исследование частоты появления ускоренной пролиферации эндометрия через 12 месяцев после перорального приема плацебо (ралоксифен 60 мг), СЕ 0,625 или 0,45 мг, и ВЗА 10, 20, или 40 мг один раз в день у 1,843 здоровых женщин в менопаузе. Менее 1% пациентов показали пролиферацию эндометрия после 1 года лечения. При этом минимальная доза ВЗА, которая могла бы снизить раздражение эндометрия из-за приема СЕ — 20 мг.

3) Изменения в липидном обмене и свертывающей системах

По сравнению с плацебо, прием СЕ/ВЗА снижал уровень общего холестерина и ЛПНП при одновременном повышении уровня ЛПВП. В отличие от плацебо, СЕ/ВЗА уменьшал активацию фибриногена и антитромбина, а также усиливал активацию плазминогена. Было показано, что СЕ/ВЗА не оказывает отрицательного влияния на баланс липидного обмена и гемостаза.

17-4. Рекомендации из-за рубежа

1) North American Menopause Society (NAMS)

NAMS рекомендует СЕ / ВЗА в качестве эффективной менопаузальной ГЗТ для лечения ВМС и профилактики остеопороза и переломов у женщин в менопаузе без иссечения мат-

ки и утверждает, что прогестоген не требуется, так как базедоксифен защищает эндометрий.

2) Американское Эндокринное Общество

Согласно клиническим рекомендациям Американского Эндокринного общества, СЕ / ВЗА может быть использован для предотвращения потери костной массы и облегчения ВМС у женщин в менопаузе без иссечения матки, а также для лечения побочных эффектов, таких как изменения настроения, болезненность груди и связанные с прогестогеном маточные кровотечения. Кроме того, было показано, что СЕ/ВЗА улучшает качество жизни у пациентов в менопаузе за счет облегчения выраженности нарушений сна и уменьшения диспареунии за счет повышения уровня зрелости влагалища.

Ключевые моменты: инструкции по лечению тканеселективным эстрогеновым комплексом (ТСЭК)

1. СЕ / ВЗА эффективен в облегчении симптомов менопаузы: приливов, вазомоторных симптомов и менопаузального синдрома, а также в борьбе с урогенитальной атрофией
2. СЕ / ВЗА значительно увеличивает плотность костной ткани.
3. СЕ / ВЗА ассоциируется с низкой частотой маточных кровотечений, более в груди и повышенной плотности груди.
4. Безопасность СЕ / ВЗА для эндометрия была доказана.
5. РКИ с раком молочной железы, переломом и сердечно-сосудистыми заболеваниями не проводились.
6. В Южной Корее еще не проводились исследования влияния СЕ / ВЗА на ВМС, повышение плотности груди, болезненность груди, пролиферацию эндометрия, маточные кровотечения и остеопороз, однако, СЕ/ВЗА выбирается в качестве одного из вариантов менопаузальной ГЗТ.

ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on menopause-2017 update. *Endocr Pract* 2017; 23: 869-80.
2. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2018; 25: 1362-87.
3. Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric* 2014; 17: 564-79.
4. The North American Menopause Society. *Clinical Care Recommendations*. Chapter 1-8. Cleveland (OH): The North American Menopause Society [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.menopause.org/publications/clinical-care-recommendations>.
5. Department of Reproductive Health, World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 4th ed. Geneva: World Health Organization Press; 2010.
6. Blümel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Aparicio R, Mamani L. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. *Menopause* 2001; 8: 286-9.
7. Kaunitz AM. Clinical practice. Hormonal contraception in women of older reproductive age. *N Engl J Med* 2008; 358: 1262-70.
8. Santoro N, Teal S, Gavito C, Cano S, Chosich J, Sheeder J. Use of a levonorgestrel-containing intrauterine system with supplemental estrogen improves symptoms in perimenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2015; 22: 1301-7.
9. Geiger PJ, Eisenlohr-Moul T, Gordon JL, Rubinow DR, Girdler SS. Effects of perimenopausal transdermal estradiol on self-reported sleep, independent of its effect on vasomotor symptom bother and depressive symptoms. *Menopause* 2019; 26: 1318-23.
10. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 149-57.
11. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (7): CD004143.
12. Huang KE. Menopause perspectives and treatment of Asian women. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 396-403.
13. Hunter MS, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Burnell M, Lancelley A, Fraser L, et al. Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. *BJOG* 2012; 119: 40-50.
14. Mishra GD, Kuh D. Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: e402.
15. Hemminki E, Regushevskaya E, Luoto R, Veerus P. Variability of bothersome menopausal symptoms over time--a longitudinal analysis using the Estonian postmenopausal hormone therapy trial (EPHT). *BMC Womens Health* 2012; 12: 44.
16. Akhila V, Pratapkumar. A comparison of transdermal and oral HRT for menopausal

symptom control. *Int J Fertil Womens Med* 2006; 51: 64-9.

17. Yum SK, Yoon BK, Lee BI, Park HM, Kim T. Epidemiologic survey of menopausal and vasomotor symptoms in Korean women. *J Korean Soc Menopause* 2012; 18: 147-54.

18. Park HM, Choi H, Lee HK. The HRT awareness and acceptance in Korean postmenopausal women: results of Korean Gallup epidemiologic survey on menopause and HRT. *J Korean Soc Menopause* 2002; 8: 3-18.

19. Heikkinen JE, Vaheeri RT, Ahomäki SM, Kainulainen PM, Viitanen AT, Timonen UM. Optimizing continuous-combined hormone replacement therapy for postmenopausal women: a comparison of six different treatment regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 560-7.

20. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 726-31.

21. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120-31.

22. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109-50.

23. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108-23.

24. Ettinger B, Pressman A, Van Gessel A. Low-dosage esterified estrogens opposed by progestin at 6-month intervals. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 205-11.

25. Lindh-Astrand L, Brynhildsen J, Hoffman M, Hammar M. Vasomotor symptoms usually reappear after cessation of postmenopausal hormone therapy: a Swedish population-based study. *Menopause* 2009; 16: 1213-7.

26. Kim OM, Lee YS. The climacteric symptoms and quality of life in climacteric women

according to hormone replacement therapy. *Korean J Women Health Nurs* 2001; 7: 642-56.

27. Cho HH, Jung JE, Jung IC, Kim MJ, Kim SY, Hwang SJ. Influences of hormone therapy to tissue mineral concentration and quality of life in menopausal women. *J Korean Soc Menopause* 2007; 13: 209-16.

28. Kim JY, Cho JC, Lim SH, Jeong SM, Rhyu CH, Kim JD. Assessment about quality of life in menopausal women with hormone replacement therapy. *Korean J Obstet Gynecol* 1998; 41: 2429-35.

29. Westlund Tam L, Parry BL. Does estrogen enhance the antidepressant effects of fluoxetine? *J Affect Disord* 2003; 77: 87-92.

30. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas* 2015; 82: 308-13.

31. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012; 15: 267-74.

32. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, et al.; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 1147-56.

33. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: CD001500.

34. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888-902; quiz 903-4.

35. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015; 18: 226-32.

36. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al.; VVA Prasterone Research Group. 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* 2016; 23: 243-56.
37. Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO₂ laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2016; 23: 1102-7.
38. U.S. Food and Drug Administration. FDA Warns against use of energy-based devices to perform vaginal 'rejuvenation' or vaginal cosmetic procedures: FDA safety communication. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration, 2018 [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/safetycommunications/fda-warns-against-use-energy-based-devices-perform-vaginal-rejuvenation-or-vaginal-cosmetic>.
39. Gordon C, Gonzales S, Krychman ML. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *Menopause* 2019; 26: 423-7.
40. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Chen YH, Wu CH, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the lower urinary tract of hysterectomized postmenopausal women. *Fertil Steril* 2006; 85: 155-60.
41. Robinson D, Cardozo L, Milsom I, Pons ME, Kirby M, Koelbl H, et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 1086-91.
42. Matsubara S, Okada H, Shirakawa T, Gotoh A, Kuno T, Kamidono S. Estrogen levels influence beta-3-adrenoceptor-mediated relaxation of the female rat detrusor muscle. *Urology* 2002; 59: 621-5.
43. Ismail SI, Bain C, Hagen S. Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD007063.
44. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116-20.
45. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-48.
46. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD001405.
47. Dueñas-García OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological agents to decrease new episodes of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women. A systematic review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2016; 22: 63-9.
48. Appa AA, Creasman J, Brown JS, Van Den Eeden SK, Thom DH, et al. The impact of multimorbidity on sexual function in middle-aged and older women: beyond the single disease perspective. *J Sex Med* 2014; 11: 2744-55.
49. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, Shen S, Cain VS, Ory M, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health across the Nation. *Menopause* 2009; 16: 442-52.

50. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001; 76: 456-60.
51. Lonnèe-Hoffmann RA, Dennerstein L, Leher P, Szoek C. Sexual function in the late postmenopause: a decade of follow-up in a population-based cohort of Australian women. *J Sex Med* 2014; 11: 2029-38.
52. Erekson EA, Martin DK, Ratner ES. Oophorectomy: the debate between ovarian conservation and elective oophorectomy. *Menopause* 2013; 20: 110-4.
53. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3489-510.
54. Nappi RE, Domoney C. Pharmacogenomics and sexuality: a vision. *Climacteric* 2013; 16 Suppl 1: 25-30.
55. Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 875-87.
56. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2012; 15: 213-6.
57. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-E-Silva AC, Figueiredo JB, Martins WP. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD009672.
58. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 804-14.
59. Davis S, Papalia MA, Norman RJ, O'Neill S, Redelman M, Williamson M, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 148: 569-77.
60. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 390-8.
61. Fooladi E, Bell RJ, Jane F, Robinson PJ, Kulkarni J, Davis SR. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Sex Med* 2014; 11: 831-9.
62. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, Khairalseed T, Asi N, Undavalli C, et al. The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3536-42.
63. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008; 359: 2005-17.
64. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, Raz S, Chaudhuri G, GonzalezCadavid NF. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril* 2003; 79: 925-31.
65. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010; 7: 1284-90.

66. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014; 11: 1262-70.
67. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Davidson KW, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2017; 318: 2224-33.
68. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273-84.
69. 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: 605-13.
70. 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: 49-57.
71. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
72. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-65.
73. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
74. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6.
75. 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 Syst Rev* 2015; (3): CD002229.
76. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 161: 249-60.
77. 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.
78. 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. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221-31.
79. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602.
80. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015; 22: 976-83.
81. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes

during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353-68.

82. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519.

83. Kim JY, Kang K, Kang J, Koo J, Kim DH, Kim BJ, et al. Executive summary of stroke statistics in Korea 2018: a report from the Epidemiology Research Council of the Korean Stroke Society. *J Stroke* 2019; 21: 42-59.

84. Archer DF, Oger E. Estrogen and progestogen effect on venous thromboembolism in menopausal women. *Climacteric* 2012; 15:235-40

85. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979-86.

86. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997; 277: 1305-

87. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.

88. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227-31.

89. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al.;

Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.

90. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24: 728-

53.

91. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 680-90.

92. Suh JH, Yoo EH, Yoo MY, Yoo HK, Yoo JH. A case of deep vein thromboembolism and Pulmonary embolism in postmenopausal hormone replacement therapy. *J Korean Soc Menopause* 2000; 6: 162-7.

93. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.

94. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.

95. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498-508.

96. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448-54.

97. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
98. Stahlberg C, Pedersen AT, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, Obel EB, et al. Breast cancer with different prognostic characteristics developing in Danish women using hormone replacement therapy. *Br J Cancer* 2004; 91: 644-50.
99. Marsden J; British Menopause Society. The risks and benefits of HRT before and after a breast cancer diagnosis. *Post Reprod Health* 2019; 25: 33-7.
100. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
101. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103-15.
102. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010; 304: 1684-92.
103. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476-86.
104. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305-14.
105. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-32.
106. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, ClavelChapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 535-43.
107. Domchek SM, Mitchell G, Lindeman GJ, Tung NM, Balmaña J, Isakoff SJ, et al. Challenges to the development of new agents for molecularly defined patient subsets: lessons from BRCA1/2-associated breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4224-6.
108. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al.
- Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1361-7.
109. Gabriel CA, Tigges-Cardwell J, Stopfer J, Erlichman J, Nathanson K, Domchek SM. Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer* 2009; 8: 23-8.
110. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation

carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7804-10.

111. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-5.

112. Dixon JM, Renshaw L, Young O, Murray J, Macaskill EJ, McHugh M, et al. Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1671-6.

113. Korean Breast Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2018.

Seoul: Korean Breast Cancer Society, 2018 [cited 2020 Aug 21]. Available from: <http://www.kbcs.or.kr/journal/file/181030.pdf>.

114. Centers for Disease Control and Prevention; National Cancer Institute. United States cancer statistics: data visualizations. Atlanta (GA), Bethesda (MD): Centers for Disease Control and Prevention; National Cancer Institute, 2017 [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>.

115. National Cancer Institute. Cancer stat facts: female breast cancer. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2020 [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.

116. National Cancer Information Center. Goyang: National Cancer Information Center, 2020 [cited 2020 Aug 21]. Available from: www.cancer.go.kr/

117. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-48.

118. Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 355-62.

119. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996; 275: 370-5.

120. Biliatis I, Thomakos N, Rodolakis A, Akrivos N, Zacharakis D, Antsaklis A. Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 321-5.

121. Wei EK, Colditz GA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Rosner BA. Cumulative risk of colon cancer up to age 70 years by risk factor status using data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*

2. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004.

123. Delellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, Ma H, Clarke CA, Neuhausen SL, et al. Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer: the California Teachers Study. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 415-25.

124. Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 481-9.

125. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a

randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1243-51.

126. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-58.

127. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.

128. Maki PM, Henderson VW. Hormone therapy, dementia, and cognition: the Women's Health Initiative 10 years on. *Climacteric* 2012; 15: 256-62.

129. Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, Hirsch C, Stefanick ML, Murray AM, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009; 72: 135-42.

130. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA; MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 103-5.

131. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123-9.

132. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006; 138: 1031-9.

133. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015; 12: e1001833; discussion e1001833.

134. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011; 69: 163-9.

135. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *JAMA* 2002; 288: 2170-2.

136. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, Seeman T, Luetters C, Avis NE, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009; 72: 1850-7.

137. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, Manson JE, Brown CM, LeBlanc ES, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1429-36.

138. Brinton RD. Investigative models for determining hormone therapy-induced outcomes in brain: evidence in support of a healthy cell bias of estrogen action. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1052: 57-74.

139. Maki PM. Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. *Menopause* 2013; 20: 695-709.

140. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health (Lond)* 2011; 7: 81-93.

141. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al.

Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69: 1074-83.

142. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13: 345-57.

143. Asthana S, Craft S, Baker LD, Raskind MA, Birnbaum RS, Lofgreen CP, et al. Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 657-77.

144. Ohkura T, Isse K, Akazawa K, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N.

Evaluation of estrogen treatment in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocr J* 1994; 41: 361-71.

145. Fillit H, Weinreb H, Cholst I, Luine V, McEwen B, Amador R, et al. Observations in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia-Alzheimer's type. *Psychoneuroendocrinology* 1986; 11: 337-45.

146. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000; 283: 1007-15.

147. Yoon BK, Kim DK, Kang Y, Kim JW, Shin MH, Na DL. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with Alzheimer's disease: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2003; 79: 274-80.

148. Seoul National University College of Medicine. The epidemiological survey of mental

disorders in Korea 2011. Seoul: Korean Ministry of Health and Welfare; 2012.

149. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2238-44.

150. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375-82.

151. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 1988; 14: 177-87.

152. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 991-5.

153. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 414-20.

154. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 529-34.

155. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety* 2015; 32: 539-49.

156. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini

M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406-12.

157. Yalamanchili V, Gallagher JC. Treatment with hormone therapy and calcitriol did not affect depression in older postmenopausal women: no interaction with estrogen and vitamin D receptor genotype polymorphisms. *Menopause* 2012; 19: 697-703.

158. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, Guerrieri GM, Harsh VL, Thompson K, et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 714-26.

159. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-71.

160. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 336-43.

161. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI)

trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.

162. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.

163. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing

osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529-39.

164. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-76.

165. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1042-8.

166. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott TA 3rd, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003; 10: 412-9.

167. Ha YC, Kim TY, Lee A, Lee YK, Kim HY, Kim JH, et al. Current trends and future projections of hip fracture in South Korea using nationwide claims data. *Osteoporos Int* 2016; 27: 2603-9.

168. Chun S, Kim MR, Lee BS, Yoon BK, Kang BM, Choi HH, et al. Bone response to hormone therapy according to basal bone mineral density and previous response to hormone therapy. *J Korean Soc Menopause* 2012; 18: 15-27.

169. Jang HC. How to diagnose sarcopenia in Korean older adults?

Ann Geriatr Med Res 2018; 22: 73-9.

170. Kim JH, Hwang Bo Y, Hong ES, Ohn JH, Kim CH, Kim HW, et al. Investigation of sarcopenia and its association with cardiometabolic risk factors in elderly subjects. *J Korean Geriatr Soc* 2010; 14: 121-30.

171. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, Lim KI, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 885-92.
172. Kwon HJ, Ha YC, Park HM. Prevalence of sarcopenia in the Korean woman based on the Korean National Health and Nutritional Examination Surveys. *J Bone Metab* 2016; 23: 23-6.
173. Park HM. Current status of sarcopenia in Korea: a focus on Korean geripausal women. *Ann Geriatr Med Res* 2018; 22: 52-61.
174. Park HM, Ha YC, Yoo JI, Ryu HJ. Prevalence of sarcopenia adjusted body mass index in the Korean woman based on the Korean National Health and Nutritional Examination Surveys. *J Bone Metab* 2016; 23: 243-7
175. Brooke-Wavell K, Prelevic GM, Bakridan C, Ginsburg J. Effects of physical activity and menopausal hormone replacement therapy on postural stability in postmenopausal women--a cross-sectional study. *Maturitas* 2001; 37: 167-72.
176. Chun SW. Female hormones. In: *The Korean Society of Sarcopenia*, editor. Sarcopenia. Paju: Koonja; 2017. pp 349-60.
177. Chen Z, Bassford T, Green SB, Cauley JA, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition--a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 651-6.
178. Choquette S, Dion T, Brochu M, Dionne IJ. Soy isoflavones and exercise to improve physical capacity in postmenopausal women. *Climacteric* 2013; 16: 70-7.
179. Health Insurance Review & Assessment Service. 2018 Health insurance statistical yearbook. Wonju: Health Insurance Review & Assessment Service, 2019 [cited 2020 Aug 21]. Available from: http://www.hira.or.kr/bbs-Dummy.do?pgmid=HIRAA020045020_000&brd-ScnBltno=4&brdBltNo=2311&pageIndex=1#none.
180. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330-9.
181. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA* 2002; 288: 872-81.
182. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 129-40.
183. Landgren MB, Helmond FA, Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas* 2005; 50: 222-30.
184. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007; 114: 1522-9.
185. Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, Senturk ML. The effect of tibolone versus 17beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study. *Maturitas* 2007; 56: 61-8.
186. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51: 21-8.

187. Sismondi P, Kimmig R, Kubista E, Biglia N, Egberts J, Mulder R, et al. Effects of tibolone on climacteric symptoms and quality of life in breast cancer patients--data from LIBERATE trial. *Maturitas* 2011; 70: 365-72.
188. Odabasi AR, Yuksel H, Kafkas S, Demircan S, Karul A, Kozaci D, et al. Effects of tibolone on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels, and anthropometric indices: a 6-month, prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Adv Ther* 2006; 23: 926-37.
189. Dedeoğlu EN, Erenus M, Yörük P. Effects of hormone therapy and tibolone on body composition and serum leptin levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 91: 425-31.
190. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. Muscle strength and tibolone: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *BJOG* 2002; 109: 77-84.
191. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson PO. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994; 18: 127-33.
192. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, et al.; LISA study investigators. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med* 2008; 5: 646-56.
193. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1153-60.
194. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al.; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697-708.
195. von Eckardstein A, Crook D, Elbers J, Ragoobir J, Ezeh B, Helmond F, et al. Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 49-58.
196. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al.; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135-46.
197. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316-37.
198. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 911-8.
199. Archer DF, Hendrix S, Ferenczy A, Felix J, Gallagher JC, Rymer J, et al.; THEBES Study Group. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007; 88: 866-78.
200. Kim H, Ku SY, Kim SH, Choi YM, Kim JG, Moon SY. The effect of tibolone and estradiol-based hormone therapy on bone mineral density and serum lipid profiles. *J Korean Soc Osteoporos* 2012; 10: 12-9.

201. Lee KB, Lee JM, Yoon JH, Park CY. The safety of tibolone in epithelial ovarian cancer patients. *Maturitas* 2006; 55: 156-61.
202. Lee KB, Lee JM, Lee JK, Cho CH. Endometrial cancer patients and tibolone: a matched case-control study. *Maturitas* 2006; 20;55: 264-9.
203. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass MLS, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on
206. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009; 92: 1018-24.
207. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 1116-24.
208. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/
vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17: 281-9.
209. Pinkerton JV, Pan K, Abraham L, Racketa J, Ryan KA, Chines AA, et al. Sleep parameters and health-related quality of life with bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized trial. *Menopause* 2014; 21: 252-9.
210. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009; 92: 1025-38.
204. Mirkin S, Komm BS, Pan K, Chines AA. Effects of bazedoxifene/ conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric* 2013; 16: 338-46.
205. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, Thompson JR, Ryan KA, Chines AA, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 959-68.
- estrogen complex of bazedoxifene/ conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 92: 1045-52.
211. Thomas AM, Hickey M, Fraser IS. Disturbances of endometrial bleeding with hormone replacement therapy. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl 3: 7-17.
212. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, Pan K, Chines AA, Mirkin S, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E189-98.
213. Skouby SO, Pan K, Thompson JR, Komm BS, Mirkin S. Effects of conjugated estrogens/ bazedoxifene on lipid and coagulation variables: a randomized placebo- and active-controlled trial. *Menopause* 2015; 22: 640-9.
214. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3975-4011.