

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КОМОРБИДНЫХ С НИМ СОСТОЯНИЙ

Д. Т. Каюмова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: климактерий, менопауза, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, фитотерапия, цимитифуга, изофлавоны сои, статины, сибутрамин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, здоровый образ жизни

Таянч сўзлар: менопауза, менопауза синдроми, менопаузал гормонотерапияси, ўсимлик дори-дармонлари, цимитифуга, соя зофлавонолари, статинлар, сибутрамин, серотонин ва норадреналини қайтариб олиш, селектив ингибиторлари, соғлом турмуш тарзи.

Key words: climacteric period, menopause, menopausal syndrome, menopausal hormonal therapy, phytoestrogens, herbal medicine, cimitifuga, soy isoflavones, statins, sibutramine, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, healthy lifestyle

КЛИМАКТЕРИК СИНДРОМ ВА УНИНГ ЁНДОШ ҲОЛАТЛАРИНИ ОЛДИНИ ОЛИШ ВА ДАВОЛАШ АЛТЕРНАТИВ УСУЛАРИ

Д. Т. Каюмова

Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон

ALTERNATIVE VARIANTS OF THE PREVENTIVE MAINTENANCE AND TREATMENTS OF THE CLIMACTERIC SYNDROME AND COMORBID CONDITIONS WITH IT

D. T. Kayumova

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

С целью повышения эффективности оказания медицинской помощи женщинам с полиморфной патологией в перименопаузе, необходимо проведение ее переоценки и усовершенствования, разработать терапевтические и профилактические стратегии, которые эффективно корректировали бы несколько факторов риска, тем самым, уменьшая полипрагмацию [31]. Манифестные проблемы эстрогендефицита значительно ухудшают здоровье женщин в перименопаузе и всей последующей жизни, поэтому поиск оптимальных методов и подходов к профилактике и лечению имеет не только медицинское, но и социальное значение.

На сегодняшний день единственным патогенетически обоснованным методом лечения женщин с климактерическим синдромом (КС) является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Официальными показаниями для назначения МГТ являются ранние, а также выраженные и интенсивные признаки КС – приливы и гипергидроз, а также профилактика остеопороза [21,31,38,44,88]. МГТ также обладает благоприятным превентивным, нейротропным, метаболическим сосудистым действиями [2,4,11,20,24,31,36,80,81,84,85]. «Окно терапевтических возможностей» МГТ не так широко и является период близкий к менопаузе до первых 10 лет постменопаузы. [17,44,61,64,71]. Доля женщин в пре- и постменопаузе, которым противопоказана МГТ, незначительна и составляет лишь порядка 16,8%. Тем не менее, при ограниченном круге противопоказаний и столь очевидных преимуществах МГТ используется все ещё недостаточно широко [22]. Частота и вариант использования МГТ варьируют в значительных пределах (10-40%) и обусловлены как социально-экономическими факторами, так и подготовленностью медицинских работников и населения [13,82]. У 20% пациенток с приливами использование МГТ неэффективно [8]. Кроме того женщинам с КС и факторами тромботического или онкологического риска применяется альтернативная негормональная лекарственная терапия [34], роль которой, как с целью облегчения симптоматики, так и для профилактики отдаленных осложнений, остается противоречивой [44].

Возможной альтернативой МГТ у женщин с осложненной формой КС в настоящее время считаются селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ – в РУз они не зарегистрированы для лечения КС), фитоэстрогены, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [7,10,37,84] и норадреналина СИОЗСиН [7,65],

Согласно заключениям и рекомендациям международных сообществ, фитотерапия оказывается недостаточно эффективной [38,44]. В настоящее время нет достаточной доказательной базы данных, свидетельствующей о большей эффективности фитотерапии, чем эффект плацебо [37,44,58]. Фитоэстрогены связываются селективно с ER- β , находящимися в гранулезной оболочке яичников, головном мозге, аорте, мышцах влагалища, мочевого пузыря, в печени и костях, [68] и не связываются с ER- α , тем самым лишены эстрогенных эффектов на раковые клетки молочной железы и матки [34] и действуют при дефиците эстрогенов как эстрогеноподобные субстанции, а при избытке – конкурируют с эстрогенами за рецептор. Большинство фитоэстрогенов действуют как слабые антиандрогены [28]. Клиническое влияние *Cimicifuga racemosa* реализуется за счет дофаминергического, норадренергического, серотонинергического и ГАМК-ергического эффектов [26,34]. В исследовании, проведенном в Великобритании, 89,7% из 5 060 женщин, прекративших прием МГТ, стали применять альтернативные методы лечения из-за возобновившихся приливов. Использование цимицифуги оказалось эффективным только у 46% женщин, тогда физические занятия и следование здоровому образу жизни – у 57 и 72% соответственно, что оказалось более благоприятным в плане снижения приливов и улучшения самочувствия [37,60]. При тяжелом КС эффективность фитоэстрогенов невысока [87]: они снижают частоту приливов на 20-22%, а их тяжесть – на 26,2% по сравнению с плацебо [29,58,69,70,87], нивелируя также и психоэмоциональные симптомы [9]. Кроме того, *Cimicifuga racemosa* снижает уровни ОХс и ЛПВП, воспаление в сосудистой стенке [12,14].

Кокрейновский обзор 16 систематизированных обзоров и метаанализов, включавших 2027 женщин в пери- и постменопаузе, использовавших 2 вида цимицифуги показал противоречивые результаты ввиду отсутствия стандартной дозировки и больших отличий механизма действия и недостаточных доказательств эффекта терапии [13,37,68,75]. Другое многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ с участием 403 женщин в постменопаузе не показало значимого влияния изофлавонов на вазомоторные симптомы и качество жизни в постменопаузе [41]. Многие врачи и пациентки ошибочно полагают, что отсутствие данных о каком-либо неблагоприятном влиянии альтернативных МГТ-препаратов свидетельствует об их безопасности [83].

Однако исследователи последних лет не столь пессимистичны и отмечают высокую клиническую эффективность стандартизированного экстракта *Cimicifuga racemosa* в отношении снижения ММИК, [53,91], особенно приливов, ночной бессонницы и тревоги [47]. Представлены ряд исследований, свидетельствующих, что изофлавоны сои эффективны в отношении приливов с содержанием генистеина не менее 18,8 мг [34,37,87]. Анализ всех публикаций по экстрактам *Cimicifugae* (более 800 статей) показал, что молекулярные компоненты стандартизированных экстрактов обуславливают их противовоспалительный, противодиабетический, вазодилататорный, гепатопротекторный, спазмолитический, антиатеросклеротический, противоопухолевый фармакологические эффекты [8]. Эффективность цимицифуги при лечении приливов обусловлена сложной модуляцией нейротрансмиссии и метаболизма посредством молекул в составе стандартизированных экстрактов *Cimicifuga racemosa*. Как стандартизированный экстракт *Cimicifuga racemosa* (40 мг/сут), так и ГАМК-ергическое средство флуоксетин через 3 мес уменьшали оценку по менопаузальному индексу Куппермана (приливы - на 85 и 62%, соответственно), и депрессию по шкале Бека [76].

Тиболон – синтетический стероид, производное 19С–нортестостерона, тканеселективный модулятор эстрогенной активности, прогормон, который переходит в два эстрогенных и один прогестагенный метаболита со слабой андрогенной активностью, это препарат «бескровной» МГТ в постменопаузе. [6,25,62]. 2,5 мг тиболона эквивалентно по действию 1 –1,5 мг 17 β -эстрадиола. [55]. Двойное слепое исследование (PLoS) [56] и последние РКИ (LISA, LIFT, LIBERATE) [50,52,66] по изучению действия тиболона на КС в раннюю постменопаузу показало уменьшение проявлений КС, снижению ИМТ, улучшение настро-

ения, когнитивной и сексуальной функций, сопоставимое с МГТ [25,45,56,66,77]. Отмечены превентивные эффекты тиболона от инфаркта миокарда, тромбоэмболии (LIFT, THEBES), ИБС на 21-30% [43,50], ГПЭ [15,43], с открытым вопросом о РМЖ [13,43,45]. В мета-анализе 16 исследований прием тиболона уменьшал уровни ОХс, ТГ, ЛПОНП и нежелательное снижение ЛПВП [2,50]. Не обладая антидепрессивным эффектом, Тиболон снижал предрасположенность к депрессивным расстройствам [59], а также обладал протективным действием на эндометрий [62,42], способствовал улучшению памяти [39].

Преобладание в клинической картине менопаузального метаболического синдрома (ММС) дислипидемии может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии [30]. Эффекты гиполипидемической терапии статинами у женщин изучены недостаточно. Это связано с высокой коморбидностью, высокой концентрацией липидов в крови у женщин, а также генетическими особенностями различных популяций [21]. Как отмечалось выше, риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) заметно растет у женщин с климактерием. Прием статинов (симвастатина 10 мг/сут) и МГТ (конъюгированных конских эстрогенов 1,25 мг и медроксипрогестерона ацетата 5 мг в сутки) снизили показатели повышенного ОХс на 26 и 14%, ЛПНП – на 36 и 24%, увеличили уровни ЛПВП по 7%, МГТ – повысила ТГ на 28%, а статины – понизили на 14% [79]. Согласно рекомендациям National Cholesterol Education Program (NCEP) и Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (АТРIII), статины представляют терапию первой линии профилактически ССЗ, а также кроме гиполипидемического обладают стойким противовоспалительным эффектом, проявляющимся снижением С-реактивного белка [54,55,79,86], однако благоприятное влияние статинов на смертность от ССЗ не доказано [37].

Показанием для медикаментозного лечения ожирения, наряду с немедикаментозным, является: ИМТ ≥ 30 или ≥ 27 в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД 2 типа) [7,89]. Препаратом для лечения ожирения центрального действия является сибутрамин - мощный СИОЗСиН. Механизм его действия близкий к антидепрессантам, он повышает настроение и жизненный тонус у пациентов [7,20], наступает быстрое чувство насыщения, снижается аппетит, увеличивается расход энергии на термогенез, что способствует снижению веса. Уменьшение веса тела на 5–10% от исходного (2–4 кг/мес) является не только безвредным, но и полезным для здоровья а снижение на 10–15% - уменьшает массу атерогенной висцеральной жировой ткани, оказывая влияние на все параметры ММС [7,20]. Таким путем сибутрамин благотворно влияет на обменные процессы при СД 2 типа и улучшает функцию эндотелия при ИБС, снижает АД, [40]. Преимуществом сибутрамина является его разносторонность действия, так как важно одновременно корректировать факторы, связанные с увеличением массы тела, например, депрессию [44,86].

Согласно современным рекомендациям по профилактике сердечнососудистых заболеваний, необходимо оценивать степень риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), разработанной Европейским обществом кардиологов. Оценка риска по SCORE в 12 европейских когортных исследованиях путем определения у 93 298 женщин систолического АД, ОХс, ЛПВП показала, что всем женщинам с повышенным риском смерти от ССЗ показано лечение статинами [17,31,86].

У женщин, имеющих противопоказания к МГТ, особенно при высоком риске венозной тромбоэмболии [21] для купирования климактерических расстройств и при выраженной депрессии рекомендовано применение СИОЗС, СИОЗСиН продолжительностью не менее 6 месяцев [7,13,18,44,65,73,74,75]. Целью медикаментозной психо- и нейротропной терапии является снижение астенической, тревожной, аффективной и депрессивной симптоматики, в частности витальных компонентов депрессии и тревоги, раздражительности, утомляемости, гиперестезий, беспричинных страхов и ипохондрии [27]. В большинстве случаев необходимо купировать диссомнические расстройства, суицидальные мысли, сома-

тизированные проявления депрессии. Несомненно, следует учитывать и специфические проявления патопсихологического типа личности [7]. Особую категорию составляют женщины с комбинацией КС и ММС. В этих случаях актуальным является вопрос борьбы с ожирением и препаратом первой линии выбора является СИОЗСиН пароксетин (7,5 мг/сут) (12,5 мг. и 25 мг.) – препарат сбалансированного действия, одобренный FDA [38,44]. Кроме антидепрессантного, противотревожного действия – он купирует панические атаки, благоприятно воздействует на приступы булимии, способствует снижению аппетита и веса [7,37,44,86], а также уменьшает приливы на 60% [75].

Другими альтернативными препаратами лечения КС являются флуоксетин (20 мг.) - антидепрессант и препарат для снижения массы тела, венлафаксин (37,5 и 75 мг.) – при выраженном тревожном компоненте, циталопрам, габапентин, прегабалин [38,44] и α_2 -адреномиметик, применяющийся при лечении АГ - клонидин (0,1 мг/сут), назначение которых начинают с минимальных доз и при необходимости с возрастанием дозировки [86]. Отечественные исследователи в качестве альтернативной терапии климактерических расстройств у женщин с противопоказаниями к МГТ рекомендовали атипичский нейролептик просульпин [1]. Исследования последних лет показали эффективность мелатонина в лечении климактерических расстройств [35].

Так, Радзинский В.Е. с соавт, (2017) показали снижение тяжести КС после приема МГТ на 52%, а назначение СИОЗС снизило психо-эмоциональные и вазомоторные признаки до 61% [28]. Согласно результатам проведенных масштабных международных исследований эффективность купирования вазомоторных признаков при назначении МГТ достигает 90-95%, фитопрепаратов - 30%, СИОЗС - 50% [44]. Тем не менее, не проведены исследования с комплексным анализом влияния различных препаратов на признаки КС, ММС, депрессию, тревогу, сексуальную функцию, что послужило предпосылкой проведения нашего исследования.

Наряду с фитопрепаратами применяют комплементарную медицину: гомеопатические препараты, резонансную, бальнео-, иглорефлексо- и климатотерапию [26,73,75], хотя акупунктура [48] и дыхательные упражнения [63], йога [49,78], медитация, релаксация и когнитивно-поведенческая терапия имеют ограниченные подтверждения эффективности. Вопросы полипрагмазии у женщин с осложненным, атипичским течением КС, нередко с ММС, стоят особенно остро ввиду полиморбидности в данный период жизни женщины. Многие женщины в пери- и постменопаузе, обратившиеся за медикаментозной помощью к различным профильным специалистам, подвергаются «массивному лекарственному удару» - полифармакотерапии, при этом часть пациенток останавливают либо вообще не начинают назначенного лечения, часть нарушают режим приема препаратов. Поэтому для достижения большего эффекта целесообразно проводить правильное консультирование и применять препараты однонаправленного действия, т.е. соблюдать принцип многоцелевой монотерапии, хотя не исключено одновременное назначение нескольких лекарственных средств [54].

Модификация образа жизни является основополагающим залогом продолжительной здоровой жизни, способствующая поддержанию нормальной массы тела, снижению АД, нормализации липидного спектра, снижению ИР [37], а также отсрочке или даже отказу применения медикаментозных средств в последующем [40]. Важным прогностическим фактором развития КС является предшествующее состояние здоровья, психосоматический и акушерско-гинекологический анамнез, в частности низкая физическая активность, избыточная масса тела, гипертензия при первой беременности [90]. Низкий социально-экономический и образовательный уровень являются независимыми показателями риска развития КС и ССЗ в последующей жизни [78,90]. На сегодняшний день на существует специфических профилактических мероприятий патологического климактерия, но неспецифической действенной мерой является здоровый образ жизни (ЗОЖ), который включает в себя: нормализацию сна, сбалансированное /рациональное питание, активный образ жизни, дозированные физические нагрузки – 150 мин/нед [19,37,52,74,88]. Оптимальным является делать 10 тыс. шагов в

день, а потеря веса на 2-4 кг/мес является безвредной для здоровья [34]. Физическая активность, занятия йогой, финская ходьба приводят к уменьшению числа и интенсивности приливов, снижению ИМТ, улучшению сексуальной составляющей и общего здоровья, а также КЖ в целом [3,8,34,44,67,72, 89]. В то же время, в РКИ A.J. Daley et al., (2015) показали неоднозначность влияния физических упражнений в коррекции вазомоторных симптомов [51], но они улучшают настроение и КЖ [44]. Диета должна быть обогащена растительной клетчаткой (овощами, фруктами и цельными злаками), следует ограничить прием соли, копченостей, маринадов, кофе, алкоголя, включить в рацион нежирное мясо, рыбу. Соотношение белков жиров и углеводов должно быть 20:30:50% [30]. Благоприятная социальная среда, общение, интеллектуальная активность с высокой степенью доказательности способствуют профилактике преждевременной смертности, ССЗ, когнитивных нарушений, развития ММС [23,44]. Несмотря на реальные преимущества ЗОЖ, при консультировании пациентов в перименопаузе следует объяснить ограниченные доказательства его эффективности [23]. Формирование ЗОЖ является главным условием ведения пациентов с МС, причем пожизненно [30].

Стратегической триадой развития системы здравоохранения является: профилактическая медицина, внедрение концепции ЗОЖ, повышение качества медицинских услуг — все это должно обеспечить улучшение здоровья населения Узбекистана в XXI веке [16]. По данным ВОЗ, что гены управляют нашим здоровьем только на 20%, продолжительность и КЖ человека более чем на 50% зависят от образа его жизни с учетом духовного, психологического, физического и медицинского аспектов. Первичная профилактика, основным аспектом которой является популяризация знаний и законодательные меры, приводит к более существенному снижению заболеваемости и смертности, чем лечение [5]. По своему характеру профилактические воздействия можно разделить на общегигиенические и лечебно-профилактические, последние из которых направлены на: предупреждение влияния неблагоприятных факторов на организм женщины; популяризацию и проведение в жизнь принципов ЗОЖ; проведение медицинских индивидуальных и социально-оздоровительных мероприятий (пациент-ориентированная медицинская помощь) [5,23, 54].

И все же, несмотря на достигнутые результаты в совместных усилиях врача и пациента в модификации образа жизни, в реальной практике возникает необходимость присоединения медикаментозной поддержки [30,32]. Отсутствие алгоритма диагностики начальных, потенциально устранимых, нарушений ММС; дифференцированного подхода при назначении терапии; учета системности и патогенеза; учета наличия гинекологической патологии, кроме как онконастороженности — приводит к обычно рутинному традиционному назначению симптоматического лечения женщин с разнообразными клиническими вариантами КС. Кроме того, оценка степени пользы и риска при МГТ хоть и решается индивидуально, но без участия пациентки.

Небезосновательно считать перспективность медико-генетических исследований для персонализации терапевтических подходов к женщинам зрелого возраста, изучение влияния внешних факторов на реализацию генетической предрасположенности, эпигенетические механизмы формирования патологического климакса. Кроме того, доказано, что генетический полиморфизм может быть отнесен к числу факторов, модулирующих как положительное, так и отрицательное влияние МГТ [21,33,34,44]. Внедрение инновационного, персонализированного подхода к ведению женщин начиная с позднего репродуктивного (пременопауза), в пери- и постменопаузальном периодах будет способствовать прогнозированию, профилактике и раннему выявлению патологического климактерия и его отдаленных осложнений, что приведет к уменьшению затрат на лечение как минимум вдвое [33,46]. Изучение полиморфизма генов может определить эффективность либо резистентность целевой терапии. Идентификация однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism (SNP), - поведение фармакогенетического тестирования - разделение пациентов на группы по гомо-, гетерозиготному носительству, либо отсутствию носительства однонук-

леотидного полиморфизма («wild type», или «дикий» генотип) поможет определить генетически обусловленный фармакологический ответ [33]. Оценка значимости различных факторов - социально-экономических, демографических, соматического, репродуктивного анамнеза в генезе патологического течения климактерия, будет способствовать разработке системы профилактических и целевых терапевтических мероприятий, направленных на снижение частоты КС и его отдаленных последствий.

Использованная литература:

1. Агабабян Л.Р., Ахмедова А.Т. Возможности коррекции климактерических расстройств у женщин с противопоказанием к заместительной гормональной терапии //Проблемы репродукции. 2017;23(3): 108-110.
2. Балан В.Е., Ильина Л.М., Тихомирова Е.В., Царькова А.В., Лазарева И.Н., Григорьева Д.В.. Кардиометаболические расстройства и менопаузальная гормонотерапия. Гинекология. 2017; 05: 10-14.
3. Башкирѐва А.С., Богданова Д.Ю., Качан Е.Ю., Шишко А.В., Кулапин М.Э. Уровень физической активности и качество жизни у лиц пожилого и старческого возраста //Клин геронтология. 2018; 11-12: doi.org/10.26347/1607-2499201811-12026-035. <https://kg.newdiamed.ru/issue/id65004/id73310>
4. Бесман И. В., Рудакова Е. Б. Врачебная тактика при осложненной форме климактерического синдрома у женщин в перименопаузе // Омский научный вестник. 2010. № 1 (94). С. 10–13.
5. Бюллетень ВОЗ Выпуск 91, номер 9, сентябрь 2013 г., 621-715 Специальный тематический выпуск: здоровье женщин за пределами репродуктивного здоровья. Переориентация систем здравоохранения на охрану здоровья женщин на протяжении жизненного цикла <http://www.who.int/bulletin/volumes/91/9/ru/index.html>
6. Воронцова А.В., Звычайный М.А. Тканеселективный модулятор эстрогенной активности - адекватность «альтернативы» гормональной терапии в постменопаузе //Уральский медицинский журнал. 2013. № 4. С. 16-21.
7. Григорян О. Р., Андреева Е. Н., Дедов И. И. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. /Научно-практическое руководство (2е издание). М. -2011 –45 с. <http://medi.ru/doc/181904.htm> <http://medi.ru/doc/181904d.htm>
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Федотова Л.Э., Лапочкина Н.П. Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов *Cimicifuga racemosa*. //Гинекология. 2018; 20 (1): 39–46. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.39-46
9. Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса (Обзор литературы) // Вятский мед вестник 2017 №1 (53) 7-16.
10. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г., Гасанзаде П.А. Новости менопаузальной гормональной терапии. Consilium Medicum. 2018; 4 (20): 47–51. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.47-51
11. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И. Клинико-фармакологическое обоснование выбора лекарственного средства для заместительной гормональной терапии в пери- и постменопаузе. // Consilium Medicum Женское здоровье – 2011. –Т. 13. -№6. –С.5-8.
12. Ельчанинов Д. В. Климактерический синдром в ранней постменопаузе: системные метаболические изменения и их негормональная коррекция Автореф дисс... к.м.н. Омск. -2012. -22 с.
13. Журавель А.С., Балан В.Е. Возможности фитотерапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в пери- и постменопаузе //РМЖ. 2017. №15. С. 1116-1120.
14. Зайдиева Я.З., Чечнева М.А., Горенкова О.С. Гормональная терапия климактерических расстройств у женщин с миомой матки в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 3. С. 88–91.
15. Здоровье для всех: Национальный доклад о развитии человека 2006: Основная цель нового тысячелетия для Узбекистана Доклад ПРООН Фикрет А., Ахмедова Д., Задорожная Р. и др. UNDP Ташкент, 2006, 136 с.
16. Ильина Л.М., Юренева С.В., Дубровина А.В., Эбзиева З.Х. Влияние менопаузы на работающих женщин: фактор, которому не придается должного значения //Проблемы репродукции. – 2016. -№1. С. 87-94 doi: 10.17116/repro201622187-94
17. Клинические рекомендации Менопауза и климактерическое состояние женщины. М, 2016. – 45 с.
18. Корнеева Е. В., Коваленко Л. В., Белоцерковцева Л. Д. Патогенетическое обоснование терапии метаболических нарушений у женщин на фоне дефицита эстрогенов //Лечащий врач 2011. - №7. –С. 11 <https://www.lvrach.ru/2011/07/15435240>

19. Кузнецова И.В. Выбор между гормональной и альтернативной терапией в периоде менопаузального перехода и постменопаузе //РМЖ. -2018. - №2(1) – С. 43-47.
20. Лаура Н.Б. Роль гормонозаместительной терапии в коррекции метаболических нарушений у женщин в пери- и постменопаузе: Автореф....канд.мед.наук. Ростов-на-Дону. -2004. –17 с.
21. Лесная О.А., Стуров Н.В., Выхристюк Ю.В. Персонализированная медицина: в фокусе внимания сердечно-сосудистая патология у женщин в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе // Трудный пациент. – 2017. -Т. 15. -№1-2. - С. 30-34.
22. Мадянов И.В., Мадянова Т.С. Менопаузальная гормонотерапия: чего опасаются женщины и врачи-интернисты? //Здравоохранение Чувашии 2018 №1 –С. 46-49.
23. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Проблемы репродукции. 2016; 6: 425–47.
24. Недогада С. В., Барыкина И. Н., Хрипаева В. Ю., Саласюк А. С., Смирнова В. О. Метаболические нарушения у женщин в постменопаузе и способы их коррекции. // Лекарственный вестник -2014. -Том 8 - №3 (55). –С.10-18.
25. Пасман Н.М., Колесникова О.А.Влияние заместительной гормонотерапии препаратом Анжелик и гормональной терапии тиболоном на качество жизни и состояние здоровья женщин с симптомами дефицита эстрогенов в постменопаузе //Проблемы репродукции 2014; 2: 90-93.
26. Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Лестница жизни современной женщины: как сохранить здоровье. Возможности и перспективы фитотерапии //Гинекология. 2019; 21 (2): 12–17. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190376
27. Путилина М.В. Алгоритм назначения антидепрессантов в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 101–107. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.101-107
28. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А., Рыжова Т.Е. Биологическая роль менопаузального перехода и терапевтические возможности фитоэстрогенов // StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. 2015. № 4 (27). С. 77–82.
29. Рафаэлян И.В., Балан В.Е. и др. Оценка эффективности и безопасности длительного применения экстракта *Cimicifuga racemosa* в терапии больных с климактерическим синдромом. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 6: 86–90.
30. Рекомендации экспертов Всероссийского Научного Общества Кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр М. 2009. 32 с.
31. Сметник В.П. Сухих Г.Т., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации М 57 с. Климактерий. 2014; 4: 8.
32. Соснова Е.А. Метаболический синдром. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016; 3 (4): 172—180. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180>
33. Сычев Д.А., Шуев Г.Н, Торбенков Е.С., Адриянова М.А.. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. // Consilium Medicum. Гинекология – 2017. -№1. –С. 61-68.
34. Унанян А.Л., Кузенкова Н.Н., Сидорова И.С., Никитина Н.А., Чушков Ю.В., Кудрина Е.А., Сиordia А.А., Гадаева И.В., Бабурин Д.В. Менопаузальная терапия: преимущества и риски применения // РМЖ. 2017. №15. С. 1128-1134.
35. Усольцева Е.Н. Качество жизни женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе при лечении гормоном эпифиза мелатонином //Акуш. и гинек. -2017. -№ 6. –С. 104-110. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.104-10>
36. Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Смирнов В. В., Никитина Е. А. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. // Вестник СПбГУ. Сер. 11. 2013. Вып. 3. –С. 39-56.
37. Юренева С.В., Ильина Л.М., Эбзиева З.Х. Альтернативные методы лечения вазомоторных симптомов в свете доказательной медицины //Акушерство и гинекология -2016. -№6. –С. 32-38. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.32-38>
38. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol., 2014; 123(1): 202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78
39. Albertazzi P., Natale V., Barbolini C. et al. The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood of postmenopausal women: a pilot study. Maturitas 2000;36:3:223-229.
40. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120: 1640-1645.
41. Amato P, Young RL, Steinberg FM, et al. Effect of soy isoflavone supplementation on menopausal quality of life. Menopause 2013, 20: 443-447.

42. Archer D.F, Hendrix S., Gallagher J.C. et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92:3:911-918.
43. Archer D.F, Hendrix S., Gallagher J.C. et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92:3:911 —918.
44. Baber R.J., Panay N., Fenton A. the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. // *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-150.
45. Biglia N, Maffei S., Lello S., Nappi R.E. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. // *Gynecoll Endocrinol.* - 2010. -Vol. 26, -P 804-814. doi.org/10.3109/09513590.2010.495437
46. Blobel B. Translational medicine meets new technologies for enabling personalized care. *Stud Health Technol Inform* 2013; 189: 8–231.
47. Cappelli V., Morgante G., Di Sabatino A. et al. Evaluation of the efficacy of a new nutraceutical product in the treatment of postmenopausal symptoms // *Minerva Ginecol*. 2015. Vol. 67(6). P. 515–521.
48. Chiu H.Y., Pan C.H., Shyu Y.K., Han B.C., Tsai P.S. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2015; 22(2): 234-244.
49. Cramer H, Peng W, Lauche R. Yoga for menopausal symptoms-A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2018 Mar;109:13-25. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.005. Epub 2017 Dec 6. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.12.005
50. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD. for the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359:697-708.
51. Daley AJ, Thoma A, Roalfe AK et al. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomized controlled trial. *BJOG* 2015; 122:565-575.
52. Davis S. R., Mijland E. A., Weijmar Schultz W. C. M. Tibolone vs transdermal continuous combined estrogen plus progestin in the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results from the LISA trial // *Maturitas* -2006. -Vol. 554, suppl. -P.S1–112.
53. Drewe J., Bucher K.A., Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients // *Springerplus*. 2015. Vol. 4. P. 65. doi: 10.1186/s40064-015-0808-y. eCollection 2015.
54. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology American/Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013 Published online before print November 12, 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
55. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*: 2001;285(19):2486-2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486.
56. Formoso G., Perrone E., Maltoni S. et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Vol. 2. CD008536.
57. Gass MLS, Maki P, Shifren JL, et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older // *Menopause*. 2015; 22(7): 685-686. doi: 10.1097/GME.0000000000000491.
58. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*, 2009, 16: 1156-1166.
59. Genazzani A.R., Pluchino N., et al. Beneficial effect of tibolone on mood, cognition, wellbeing, and sexuality in menopausal women. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2006;2(3) 299–307.
60. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C, Glazer C, et al. Use and perceived efficacy of complementary and alternative medicines after discontinuation of hormone therapy: a nested United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening cohort study. *Menopause* 2015, 22(4): 000/000. DOI: 10.1097/gme.0000000000000330.
61. Gleason C.E., Dowling N.M., Wharton W. 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. Vol. 12. P. e1001833.
62. Hammar M.L., van de Weijer P., Franke H.R. et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *Bjog* 2007;114:12:1522-1529.
63. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet* 2005;366:409-21.[CrossRef][ISI][Medline]
64. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, MD, et al. Methods and Base-line Cardiovascular Data From the Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol Testing the Menopausal Hormone Timing Hypothesis // *Menopause*. 2015;22(4):391-401. doi: 10.1097/GME.0000000000000343.
65. Joffe H., Guthrie K.A., LaCroix A.Z. et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial // *JAMA Intern Med*. 2014. Vol. 174. P. 1058–1066.

66. Kenemans P., Bundred N.J., Foidart J.M. et al. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breastcancer patients with vasomotor symptoms: a doubleblind, randomised, non-inferiority trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. P. 135–146.
67. Kim MJ, Cho J, Ahn Y, Yim G, Park HY. Association between physical activity and menopausal symptoms in perimenopausal women. *BMC Women Health.* 2014;14:122.
68. Leach MJ, Moore V. Black Cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD007244.
69. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
70. Li L., Lv Y., Xu L., Zheng Q. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 79(4): 593-604.
71. Lobo RA. The hope for KEEPS. *Climacteric.* 2015;18:108-109. doi: 10.3109/13697137.2015.1007428.
72. Mansikkamäki K, Raitanen J, Mailla N, et al. Physical activity and menopause-related quality of life - A population-based cross-sectional study. *Maturitas* 2015, 80: 69-74.
73. Mintziori G, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Et al. EMAS position statement: non-hormonal management of menopausal vasomotor symptom. // *Maturitas.* 2015;81:410-413.
74. Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015;81:88–92.
75. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(11):1155-1174.
76. Oktem M, Eroglu D, Karahan HB et al. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized trial. *Adv Ther* 2007; 24 (2): 448–461.
77. Pinto-Almazán R., Segura-Urbe J.J., Farfán-García E.D., Guerra-Araiza C. Effects of Tibolone on the Central Nervous System: Clinical and Experimental Approaches *Biomed // Res Int.* 2017. Vol86. P. 307-364.
78. Reed SD, Guthrie KA, Newton KM et al. Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise, and omega-3 supplements. *Am J Obstet Gynecol.* 2014, 210: 244.
79. Ridker, P. M. Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease. // *Clin. Cardiol.* 2003. 26 (Suppl. 3), 39-44.
80. Schenck-Gustafsson K., Brincat M., Erel C.T. et al. EMAS position statement: Managing the menopause in context of coronary heart disease. // *Maturitas.* -2011. -№68 (1). -P.94-97.
81. Sood R., Faubion S.S., Kuhle C.L. et al. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach // *Int J Womens Health.* 2014. Vol. 6. P. 47–57.
82. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol* 2014;43:1542–1562.
83. Shulman LP. Has the pendulum begun to swing back? *Menopause*, 2014, 21(3): 211-222.
84. Stevenson J.C., Durand G., Kabler E., Pertinski T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5 mg 17b-estradiol and 2,5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: result from a double-blind, controlled study. // *Maturitas.* -2010. -67 (3). – P. 227-232.
85. Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A., Lumsden M.A., Murad M.H., Pinkerton J.V., Santen R.J. Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(11): 3975-4011.
86. Sturdee D.W. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302—320.
87. Taku K, Melby MK, Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2012;19:776-790.
88. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society NAMS. *Menopause. The Journal of The North American Menopause Society.* 2017;24:7 p. 728-755.
89. Thurston RC, Ewing LJ, Low CA, et al. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. *Menopause* 2015, 22(1): 59-65.
90. Tooher J, Chiu C L, Yeung K at al. High blood pressure during pregnancy is associated with future cardiovascular disease: an observational cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e002964 doi:10.1136/bmjopen-2013-002964 http://bmjopen.bmj.com/collections/bmj_open_obgyn
91. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 302–10.