

Со-председатели: Шляхто Е. В.¹, Сухих Г. Т.², Серов В. Н.², Дедов И. И.³, Арутюнов Г. П.⁴, Сучков И. А.⁵

Ответственный секретарь рабочей группы: Орлова Я. А.⁶

Рабочая группа: Андреева Е. Н.^{3,13}, Юренева С. В.², Явелов И. С.⁷, Ярмолинская М. И.⁸, Виллеваальде С. В.¹, Григорян О. Р.³, Дудинская Е. Н.⁹, Илюхин Е. А.¹⁰, Козиолова Н. А.¹¹, Сергиенко И. В.¹², Сметник А. А.², Тапильская Н. И.⁸

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «РязГМУ И. П. Павлова» Минздрава РФ, Рязань, Россия

⁶ «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁸ ФГБНУ «НИИ акушерства и гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

⁹ Российский Геронтологический научно-клинический центр

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹⁰ ООО «Медальп», Санкт-Петербург, Россия

¹¹ ФГБУ «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

¹² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова», Москва, Россия

Эксперты: Артымук Н. В., Арутюнов А. Г., Балан В. Е., Баранов И. И., Бобров С. А., Габидуллина Р. И., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В., Дженина О. В., Доброхотова Ю. Э., Дубровина С. О., Енькова Е. В., Ермакова Е. И., Зырянов С. К., Каткова Н. Ю., Карахалис Л. Ю., Кирсанова Т. В., Кузнецова Т. Ю., Макаренко Т. А., Мальцева Л. И., Мальчикова С. В., Недогода С. В., Никулина С. Ю., Обоскалова Т. А., Петрова М. М., Плисюк А. Г., Подзолков В. И., Подзолкова Н. М., Протасова А. Э., Савельева И. В., Сандакова Е. А., Сахаутдинова И. В., Селихова М. С., Соколова Т. М., Сотникова Л. С., Спиридонова Н. В., Тарловская Е. И., Фомин И. В., Хамошина М. Б., Чесникова А. И., Чумакова Г. А., Шапошник И. И.

РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Согласительный документ Российского Кардиологического Общества, Российского Общества Акушеров-Гинекологов, Российской Ассоциации Эндокринологов, Евразийской Ассоциации Терапевтов, Ассоциации Флебологов России

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

Ключевые слова

Менопаузальная гормональная терапия; сердечно-сосудистые заболевания; метаболические заболевания; сахарный диабет; венозные тромбоэмболические осложнения

Для цитирования

Shlyakhto E. V., Sukhikh G. T., Serov V. N., Dedov I. I., Arutyunov G. P., Suchkov I. A. et al. Russian Eligibility Criteria for Prescribing Menopausal Hormone Therapy to Patients With Cardiovascular and Metabolic Diseases. Consensus Document of RSC, RSO, RAE, EUAT, RAP. *Kardiologiia*. 2023;63(10):9–28. [Russian: Шляхто Е. В., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Дедов И. И., Арутюнов Г. П., Сучков И. А. и др. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ Российского Кардиологического Общества, Российского Общества Акушеров-Гинекологов, Российской Ассоциации Эндокринологов, Евразийской Ассоциации Терапевтов, Ассоциации Флебологов России. *Кардиология*. 2023;63(10):9–28].

Автор для переписки

Орлова Яна Артуровна. E-mail: 5163002@bk.ru

Введение

Распоряжением Правительства РФ от 29.12.2022 г. № 4356-р утверждена Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2023–2030 гг. Одной из важных задач государственной политики становится сохранение здоровья женщин всех возрастов, улучшение качества их жизни и увеличение периода активного долголетия [1]. Для реализации этой стратегии в здравоохранении крайне важен междисциплинарный подход. Врачам-интернистам совместно с врачами акушерами-гинекологами необходимо выявлять женщин, вступивших в период менопаузального перехода, для своевременного оказания им необходимой помощи.

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни: 75% женщин 45–55 лет предъявляют жалобы на приливы; в 28,5% случаев это приливы средней или тяжелой степени выраженности; продолжительность симптомов может составлять 3–15 лет [2]. В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [3, 4].

Наличие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний само по себе не исключает возможность назначения МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, принести пациенткам больше вреда, чем пользы.

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

Таким образом, цель согласительного документа: провести анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создать свод критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями.

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

Раздел 1. Основные определения, симптомы и классификация менопаузы

Менструальный цикл является одним из важнейших показателей здоровья женщины и его регулярность может меняться в зависимости от стадии репродуктивного старения.

Рабочая Группа по изучению стадий старения репродуктивной системы женщин (*Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW*) [5] выделяет три стадии репродуктивного старения: репродуктивная стадия, менопаузальный переход и постменопауза. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин STRAW+10 представлена на рисунке 1.1.

Менопаузальный переход – характеризуется нарушением регулярности менструальных циклов, являющимся отражением вариабельности гормональной секреции и овulatory функции.

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

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

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

Постменопауза – период жизни после последней менструации

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

Рисунок 1.1. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин (STRAW+10)

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

При ПНЯ, СПЯ, после гистерэктомии, на фоне приема КОК, ВМС-ЛНГ- критерии STRAW+10 неприменимы.

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

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

Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в перименопаузе и первые годы постменопаузы [11, 12]. Вазомоторными симптомами страдают до 80% женщин в перименопаузе [13]. Нарушения сна встречаются у 39–47% женщин в перименопаузе и у 35–60% – в постменопаузе [14]. Среди лиц в возрасте 50 лет и старше

в РФ остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43% [15].

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

У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) или вульвовагинальной атрофии (ВВА) [17]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВВА. Распространенность нарушений мочеиспускания (внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить, недержание мочи) у женщин зависит

от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет и до 41,4% при длительности постменопаузы более 20 лет [17].

Классификация менопаузы

По времени наступления выделяют:

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

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

Раздел 2. Показания и противопоказания к МГТ

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

Показания к назначению МГТ [4]:

- Лечение вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, существенно снижающих качество жизни.
- Лечение симптомов ГУМС, сексуальной дисфункции.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.
- Восполнение дефицита эстрогенов при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и ранней менопаузе; при двусторонней овариэктомии.

Противопоказания к назначению МГТ [4]:

- Кровотечение из половых путей неясного генеза.
- Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе).
- Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки).
- Острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени.
- Тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии).
- Инфаркт миокарда.
- Ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения.
- Наличие миомы матки с субмукозным расположением узла.
- Наличие полипа эндометрия.
- Аллергия к компонентам МГТ.
- Кожная порфирия (для эстрогенного компонента).

- Прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) (для гестагенов).

Раздел 3. Виды МГТ и основные принципы ее назначения

Системная МГТ

Системная МГТ является наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и других климактерических проявлений, включая ГУМС. Большинство лекарственных препаратов МГТ одобрены для профилактики постменопаузального остеопороза, за исключением ультранизкодозированных форм.

В таблице 3.1 представлены зарегистрированные на территории РФ препараты для системной МГТ.

Локальная МГТ

Локальная терапия эстрогенами (эстриолом) используется у женщин пери- и постменопаузального периода с жалобами только на симптомы ГУМС: сухость влагалища, диспареунию или дискомфорт при половой жизни, связанные с этим состоянием.

Длительные наблюдения (6–24 мес.) показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется дополнительного использования прогестагенов. Локальные эстрогены не повышают риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), рака молочной железы (РМЖ), ССЗ, гиперплазии и рака эндометрия по данным наблюдательных исследований [18]. В таблице 3.2 представлены зарегистрированные на территории РФ препараты для локальной МГТ.

Основные принципы назначения МГТ:

1. Начало системной МГТ необходимо рассматривать у женщин в возрасте менее 60 лет и с длительностью постменопаузы менее 10 лет. Оптимальное время для старта МГТ – период пери- и ранней постменопаузы. Отсутствуют возрастные ограничения при назначении локальной терапии эстрогенами (эстриолом) симптомов ГУМС.
2. Терапевтическая цель должна заключаться в использовании наиболее подходящей минимальной эффективной дозы МГТ в соответствии с целями лечения.
3. Индивидуализация МГТ проводится с учетом факторов риска рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и переломов. Выбор дозы и лекарственной формы препарата, его состава, режима использования проводят с учетом возраста пациентки, стадии репродуктивного старения, гинекологических заболеваний (ПНЯ (первичная/вторичная), синдрома поликистозных яичников (СПЯ), наличия интактной матки/гистерэктомии, эндоме-

Таблица 3.1. Зарегистрированные в РФ лекарственные препараты и их комбинации для системной МГТ

Комбинированная терапия эстроген/гестаген в циклическом режиме (в перименопаузе)	
Фиксированные комбинации (эстроген / гестаген)	
Эстрадиол/Дидрогестерон (1 мг/10 мг; 2 мг/10 мг)	
Эстрадиола валерат (2 мг) / Левоноргестрел (150 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг) / Норгестрел (500 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг) / Ципротерона ацетат (1 мг)	
Свободные комбинации 2 препаратов (эстроген/гестаген)	
Эстрадиола валерат 2 мг	Микронизированный прогестерон 200 мг
	Дидрогестерон 10 мг
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Микронизированный прогестерон 200-400 мг Дидрогестерон 10-20 мг
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% – 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г.	Дидрогестерон 10 мг
Монофазная комбинированная терапия эстроген/гестаген в непрерывном режиме (в постменопаузе)	
Фиксированные комбинации	
Эстрадиол/Дидрогестерон (0,5 мг/2,5 мг; 1 мг/5 мг)	
Эстрадиол/Дроспиренон (0,5 мг/0,25 мг, 1 мг/2 мг)	
Свободные комбинации 2 препаратов (эстроген / гестаген)	
Эстрадиола валерат 2 мг	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ВМС-ЛНГ)
	Микронизированный прогестерон (100-200 мг)
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% – 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г.	Микронизированный прогестерон (100–200 мг)
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза
Прочие эстрогены	
Тиболон 2,5 мг	
Монотерапия эстрогенами (для женщин после гистерэктомии)	
Эстрадиола валерат 2 мг	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% - 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г	

Таблица 3.2. Зарегистрированные в РФ лекарственные препараты для локальной МГТ

Эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг)
Эстриол микронизированный 0,2 мг / прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные)
Эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный)
Эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные)

триоз), коморбидных состояний, ее предпочтений и потребностей.

- Наличие показаний к назначению МГТ и отсутствие противопоказаний.
- Применение МГТ требует периодической коррекции дозировок в зависимости от стадии репродуктивного старения, возраста, эффективности и переносимости лечения. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижать дозу МГТ.
- Мониторинг лечения и регулярная (не реже 1 раз в год) переоценка пользы/риска. Длительность терапии – определяется целью терапии и балансом польза/риск.

При выборе МГТ учитывается профиль безопасности составляющих компонентов. Персонализировать дозировку МГТ с учетом факторов риска со стороны пациентки (ССЗ, риск РМЖ, риск остеопороза, коморбидные состояния и проч.) позволяет подбор минимальной эффективной дозировки и способа доставки лекарственных препаратов [14, 15].

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

Раздел 4. МГТ у пациенток с ожирением и нарушениями углеводного обмена

Инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение – основные маркеры менопаузального метаболического синдрома [19]. По сравнению с репродуктивным периодом женщины в период перименопаузы и ранней постменопаузы подвержены более высокому риску прогрессирования инсулинорезистентности [20]. С возрастом риск развития метаболического синдрома (МС) увеличивается у женщин в 5 раз. Частота ССЗ повышается у женщин с нарушениями углеводного обмена в 5 раз [21].

Ожирение, особенно абдоминальное, тесно ассоциировано с метаболическим синдромом, значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных [22].

Ожирение является независимым фактором риска развития ВТЭО. В рандомизированном исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI) у женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) было отмечено 3-х кратное увеличение риска ВТЭО по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ даже в группе плацебо [23].

При ожирении нежелательно назначать препараты, содержащие гестагены с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, предпочтение отдается метаболически нейтральным прогестагенам [24]. По-

сле обнаружения связи минералокортикоидных рецепторов с дифференциацией жировой ткани установлена потенциальная роль прогестерона и прогестинов с антиминералокортикоидными свойствами в контроле массы тела и пролиферации жировой ткани [25]. По данным сравнительного исследования назначения комбинированной МГТ, содержащей дроспиренон или дидрогестерон, у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом было показано достоверное снижение веса через 6 месяцев терапии [с 74,2 до 72,4 кг в группе Э/ДДГ ($p=0,03$) и с 74,5 до 72,7 кг в группе Э/ДРСП ($p=0,05$)]. Было отмечено улучшение показателей уровня глюкозы натощак ($p<0,05$) в обеих группах, улучшение показателей НОМА-IR ($p=0,03$) и MAGE было отмечено в группе Э/ДРСП ($p<0,001$) [26].

Частота сахарного диабета (СД) 2 типа в популяции женщин составляет: в 40–44 года – 1,2%, в 45–49 лет – 2,4%, в 50–54 года – 4,2%, в 55–59 лет – 9,4% [27]. Своевременное начало МГТ может отложить риск развития СД 2 типа. По данным WHI терапия конъюгированными эстрогенами (КЭЭ) + медроксипрогестерона ацетатом (МПА) статистически значимо снижала заболеваемость СД 2 типа – на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,70–0,94; $p=0,005$), что соответствует снижению на 16 случаев в пересчете на 10 000 женщин-лет. В когорте монотерапии КЭЭ число новых диагнозов СД 2 типа сократилось на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,76–0,98), что соответствует снижению на 21 случай в пересчете на 10 000 женщин-лет [28].

По данным мета-анализа 107 исследований МГТ снижает риск развития СД 2 типа на 30% (ОР 0,7; 95% ДИ: 0,6–0,9), а при уже имеющемся СД на фоне МГТ происходит снижение уровня глюкозы натощак и НОМА-IR, а также наблюдается улучшение липидного профиля и снижение АД, наряду со снижением степени абдоминального ожирения. На фоне монотерапии эстрогенами или комбинированной МГТ у женщин с СД 2 типа не было отмечено увеличение риска сердечно-сосудистой смертности [29].

При СД 2 типа предпочтителен пероральный вид МГТ, при отсутствии противопоказаний. При назначении комбинированной МГТ важно учитывать метаболические эффекты гестагена, входящего в состав комбинированной МГТ: следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы [30].

Благоприятный эффект МГТ на углеводный обмен прекращается при отмене терапии.

Таким образом, МГТ может быть рассмотрена в качестве терапии менопаузальных симптомов у пациенток с СД 2 типа.

Совместимость сахароснижающей терапии с МГТ, заместительной терапии левотироксином натрия (L-T4),

Таблица 4.1. Совместимость МГТ и других фармакологических групп в эндокринологии

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

Цифра 1 – прием данной терапии на фоне МГТ безопасен, противопоказаний не имеет. Цифра 2 – прием данной терапии на фоне МГТ в целом безопасен, может потребоваться титрация одного / двух компонентов.

* При инициации терапии L-T4 может потребоваться коррекция его дозировки во избежание фибрилляции предсердий и остеопороза.

** Прием МГТ не влияет на размер микро / макропролактиномы.

тиреостатической и дофаминергической терапией с учетом путей введения отражена в таблице 4.1 [31].

Ключевые положения:

- Своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД 2 типа.
- Совместно с применением МГТ у женщин с ожирением рекомендуется проводить образовательные беседы с целью коррекции привычного образа жизни.
- У пациенток с СД 2 типа предпочтительна пероральная МГТ. При наличии противопоказаний к пероральному приему или повышенного риска тромбозов, возможно использование трансдермальных форм МГТ.
- У женщин с сохраненной маткой следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы.
- МГТ имеет положительный эффект на гликемический профиль как у женщин без СД, так и у женщин с СД 2 типа.

Раздел 5. МГТ у пациенток с тромбофилиями, заболеваниями вен, венозными эмболиями

5.1. Состав МГТ и риск венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений

Считается, что МГТ с использованием в ее составе пероральных эстрогенов повышает риск ВТЭО – тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочных арте-

ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ — НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ¹

ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ:

- Всем лицам старше 40 лет рекомендуется скрининг, включающий анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (липидный профиль) с целью стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE-2
- Определение ХС не-ЛВП рекомендовано всем пациентам для дополнительной оценки риска в системе SCORE-2



Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень

ТГ 1,7 ммоль/л

Класс	Уровень
IIa	C

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Категория пациентов	Высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статинами уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л	С уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии статинами	С уровнем ТГ > 5,0 ммоль/л
Рекомендация	+ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 грамм 2 раза в день	ФЕНОФИБРАТ ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН предпочтительно в одной таблетке* или + Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день	ФЕНОФИБРАТ и + Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день
Класс	IIa	IIa	IIa
Уровень	B	B	B

Достижение и удержание целевого уровня ХС ЛНП, ТГ является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и СД

- ВАЖНЫМИ ЦЕЛЯМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ ЯВЛЯЮТСЯ:**
- 

максимальное снижение риска развития ССО и смертельных исходов;
- 

коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ).

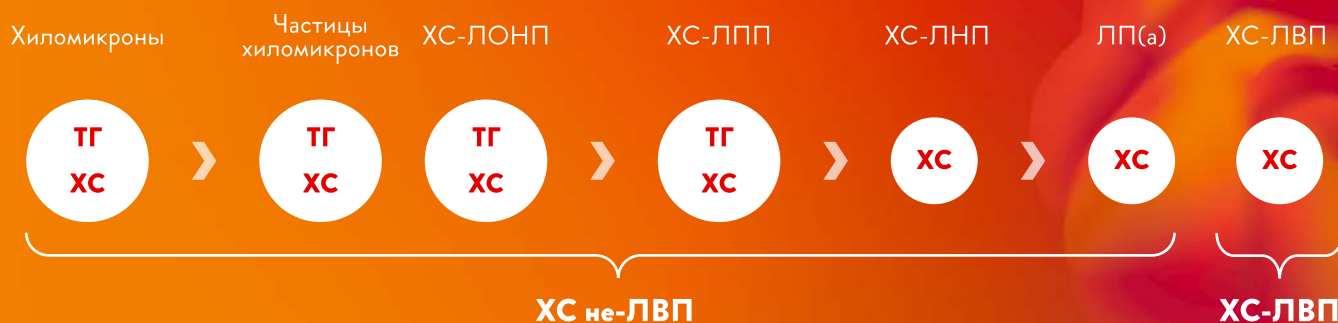
1. Nordestgaard B. G. (2016). Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. Circulation research, 118(4), 547–563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>. * Зарегистрирован розувастатин+фенофибрат; ЦУ – целевой уровень; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС не-ЛНП – холестерин липопротеинов невысокой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; АГ – артериальная гипертензия. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1, Дата доступа: 16.06.2023.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

ХОЛЕСТЕРИН НЕ-ЛВП — МИШЕНЬ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА¹

ХС не-ЛВП включает в себя все атерогенные классы липопротеинов¹



ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХС НЕ-ЛВП ТРЕБУЕТСЯ КОНТРОЛЬ ВСЕХ АТЕРОГЕННЫХ ЧАСТИЦ

**Целевые значения ХС не-ЛВП для пациентов
с различным уровнем сердечно-сосудистого риска²**

Основа SCORE-2

ХС не-ЛВП

< 2,6 ммоль/л
желателен для лиц
с высоким риском

ХС не-ЛВП

< 2,2 ммоль/л
у лиц с очень
высоким риском

ХС не-ЛВП

< 1,8 ммоль/л
для лиц с экстремально
высоким риском

Оценка ХС не-ЛВП не требует
дополнительных затрат

Формула определения
ХС не-ЛВП

Холестерин Не-ЛВП = ОХС - ХС-ЛВП

ХС не-ЛВП — достоверный индикатор сердечно-сосудистой смертности у пациентов:



с ожирением
и метаболическим
синдромом



с ССЗ (ИБС,
перенесенный
инфаркт миокарда)



с СД
2-го типа



с гипертриглице-
ридемией



с низким уровнем
ХС-ЛНП

ХС — холестерин, ТГ — триглицериды; ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС-ЛПП — холестерин липопротеинов промежуточной плотности; ЛП(а) — липопротеин(а); ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ОХС — общий холестерин.

1. Langlois, Michel R., et al. «Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM.» Clinical chemistry 64.7 (2018): 1006-1033.

2. Клинические рекомендации МЗ РФ Нарушения липидного обмена 2023 г. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) Дата доступа: 31.05.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS2280609 (v1.3)

рий (ТЭЛА) [32, 33]. Однако этот эффект, отмеченный в рандомизированных контролируемых исследованиях и выполненных на их основе мета-анализах, может быть во многом связан с назначением достаточно «тромбогенных» препаратов на основе КЭЭ и МПА, а также с несвоевременным началом МГТ.

Так, по данным анализа крупных баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода «случай–контроль», назначение комбинированной МГТ КЭЭ в сочетании с МПА ассоциировалось с наиболее высоким риском ВТЭО. Для перорального эстрадиола было отмечено достоверное повышение риска ВТЭО и этот эффект был дозозависимым. В то же время для комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном риск ВТЭО не увеличивался ни при циклическом, ни при монофазном комбинированном режимах МГТ вне зависимости от дозы эстрадиола. Назначение трансдермального эстрадиола не было связано с увеличением риска ВТЭО как при монотерапии, так и в составе комбинированной МГТ. Вне зависимости от ИМТ назначение комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном, трансдермального эстрадиола как в монотерапии, так и в комбинации с гестагеном, не было связано с увеличением риска ВТЭО. В когорте женщин, имевших в анамнезе эпизоды ВТЭО и/или получающих терапию антикоагулянтами, отмечено достоверное снижение риска ВТЭО при назначении трансдермального эстрадиола в монорежиме, а также отсутствие увеличения риска ВТЭО при комбинированном использовании трансдермального эстрадиола с гестагеном и перорального эстрадиола с дидрогестероном [34].

По данным наблюдательных исследований, на фоне применения трансдермального эстрадиола в низких (<50 мкг/сут.) и более высоких дозах в монорежиме, а также его сочетания с гестагеном в циклическом или непрерывном режимах риск ВТЭО не увеличивался [34–37]. При этом, с одной стороны, есть свидетельства, что трансдермальный путь поступления эстрогенов ассоциируется с более низким риском ВТЭО, чем его пероральный прием, с другой – есть указание на отсутствие различий [34, 35, 38–40]. Надлежащие рандомизированные контролируемые или иные клинические исследования по сопоставлению этих подходов пока отсутствуют.

В крупном исследовании реальной клинической практики EURAS-HRT (более 30 000 женщин) был подтвержден долгосрочный профиль безопасности дроспиренон-содержащих препаратов для МГТ в отношении ВТЭО. Риск ВТЭО на фоне МГТ с дроспиреноном был сопоставим, а риск серьезных артериальных тромбоэмболических событий (главным образом острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта) был достовер-

но ниже, чем при приеме другой МГТ (детального сопоставления по составу и особенностям другой МГТ не проводилось) [41].

В целом современная низкодозированная и ультранизкодозированная комбинированная пероральная МГТ с использованием эстрадиола представляется безопасной в отношении ВТЭО и по риску венозных тромбозов сопоставимой с трансдермальной МГТ [34, 40]. Однако оценка пользы и риска назначения МГТ, выбор лекарственного препарата, его состава, и пути введения должны проводиться индивидуально, с учетом особенностей клинической картины и наличия факторов риска ВТЭО.

По данным анализа крупных баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода «случай–контроль», не было отмечено увеличения риска ВТЭО для тиболона [34].

Локальная терапия эстрадиолом симптомов ГУМС не приводит к увеличению риска венозных тромбозов и может использоваться у всех категорий пациенток [31].

ЛНГ-ВМС, содержащая 52 мг микронизированного левоноргестрела, также может быть использована, как компонент МГТ. По данным исследований применение ЛНГ-ВМС не приводило к повышению риска ВТЭО [41, 42].

При принятии решения о возможности и составе МГТ следует учитывать, что риск ВТЭО нельзя рассматривать отдельно от других тромботических рисков. Так что даже в случаях, когда не исключено некоторое повышение риска ВТЭО, этот эффект может нивелироваться снижением частоты артериальных тромбозов и других сердечно-сосудистых осложнений, что в итоге обеспечит нейтральное или положительное воздействие на смертность [32, 43, 44].

5.2. МГТ в различных клинических ситуациях, связанных с тромбозами

Венозные тромбозы

При остром ТГВ и/или ТЭЛА МГТ противопоказана.

Большинство экспертов рекомендуют отказаться от МГТ и у пациенток с ВТЭО в анамнезе [31, 45, 46]. Есть свидетельства отсутствия увеличения риска рецидива ВТЭО при трансдермальной МГТ на фоне лечения антикоагулянтами, однако данные о безопасности такого подхода после ВТЭО ограничены [37, 39].

При тяжелых менопаузальных симптомах, помимо локального применения эстрогенов, не исключается возможность использования наименьшей эффективной дозы трансдермального эстрадиола (<50 мкг/сут.) или ультранизкодозированной (0,5 мг эстрадиола) пероральной комбинированной МГТ при соответствующей антикоагулянтной терапии [36, 37, 45, 46]. Также не исключено,

что современная МГТ достаточно безопасна после планового прекращения использования антикоагулянтов у отдельных категорий больных с низким риском рецидива венозных тромбозов [37].

Имеющиеся данные не позволяют однозначно судить о риске МГТ при остром тромбозе поверхностных вен (ТПВ) и ТПВ в анамнезе [47]. Решение о возможности применения современной пероральной и трансдермальной МГТ при ТПВ должно приниматься индивидуально, с учетом особенностей клинической ситуации, наличия факторов риска ВТЭО, а также наличия ТПВ в анамнезе, как противопоказания к применению в инструкции к конкретному препарату.

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

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

Варикозное расширение вен

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

Тромбофилии

Данных о безопасности МГТ при антифосфолипидном синдроме очень мало [39]. Из-за высокого риска венозных и/или артериальных тромбозов пероральная и трансдермальная МГТ у больных с антифосфолипидным синдромом не рекомендуется. Потенциально ее возможность не исключена у женщин с невысокой активностью заболевания или бессимптомными изменениями отдельных лабораторных показателей, не имеющих дополнительных факторов риска тромбозов [47].

Данные о безопасности МГТ при бессимптомных тромбофилиях ограничены. В некоторых исследованиях установлен повышенный риск развития ВТЭО при пероральной МГТ на фоне ряда тромбофилий (дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G20210A, высокий уровень фактора свертывания крови VIII)

[48, 49]. Однако этого недостаточно для однозначного запрета на проведение пероральной МГТ на фоне бессимптомной тромбофилии, требуются дополнительные исследования данного вопроса.

Решение о возможности и составе МГТ следует принимать индивидуально с учетом сведений о наличии ранее выявленной бессимптомной тромбофилии, тяжести менопаузальных симптомов, наличия дополнительных факторов риска ВТЭО, а также указания определенных тромбофилий в перечне противопоказаний в инструкции к конкретному препарату для МГТ [31, 40, 50]. Обследование на наличие тромбофилий перед началом МГТ не рекомендуется.

Семейный анамнез тромбозов (венозный или артериальный тромбоз у родственников 1-й степени родства в возрасте до 50 лет) указывает на повышенный риск ВТЭО, однако не является основанием для запрета МГТ [17, 37, 50].

По имеющимся данным, трансдермальная МГТ не увеличивает риск ВТЭО у женщин с бессимптомной тромбофилией, однако свидетельства в пользу ее безопасности в этой клинической ситуации ограничены [37, 39, 49].

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

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

В настоящее время нет доказательств пользы от отмены МГТ перед хирургическими вмешательствами или при госпитализации по поводу острого нехирургического заболевания (кроме тех, при которых МГТ противопоказана) [51]. При повышенном риске ВТЭО профилактика антикоагулянтами нивелируют потенциальный протромботический эффект гормональных препаратов. При стратификации риска ВТЭО у таких больных продолжение МГТ рекомендуется рассматривать, как дополнительный фактор риска ВТЭО.

Раздел 6. МГТ у пациенток с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

В 1998 г. исследование HERS, первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование гормональной терапии (ГТ) эстрогенами и прогестинном для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) среди женщин в постменопаузе с установленной ИБС, не выявило пользы в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности при использовании ГТ. Результаты этого исследования

Таблица 6.1. Риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти при гормональной терапии у пациенток в постменопаузе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (данные мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований)

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

являются аргументом против начала ГТ для вторичной профилактики ИБС [52].

Более поздний мета-анализ 19 рандомизированных контролируемых исследований с участием 40 410 женщин в постменопаузе, получавших МГТ (большинство из которых была пероральной), не выявил значительного увеличения смертности от всех причин, смертности от ССЗ или ИМ на фоне МГТ как в рамках первичной, так и в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ подгрупп, основанный на сроках начала МГТ, показал:

- у женщин, начавших МГТ в течение 10 лет после менопаузы, была более низкая смертность (ОР=0,70; 95% ДИ=0,52–0,95) и меньшее количество сердечно-сосудистых событий (комбинация сердечно-сосудистой смерти и несмертельного ИМ) (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,29–0,96) [33];
- у женщин, начавших МГТ >10 лет от начала менопаузы, риск инсульта повышался без какого-либо влияния на смертность или другие исходы ССЗ [33].

В настоящее время старт МГТ не рекомендован женщинам с установленным диагнозом ИБС, включая стенокардию [40], а инфаркт миокарда является противопоказанием к МГТ.

Манифестация ИБС на фоне приема МГТ, как правило, предполагает ее отмену. Хотя авторы уже упомянутого исследования HERS по его результатам заключают, что учитывая благоприятную картину ишемических событий после нескольких лет МГТ, женщинам с ИБС, уже получающим это лечение, может быть целесообразно продолжить его [52]. Мета-анализ, включивший 5 766 пациенток с уже имеющимися ССЗ, показал, что абсолютный риск смерти, ИМ, стенокардии или реваскуляризации у этой категории больных на фоне МГТ был низок (табл. 6.1). Таким образом, у пациенток с развившейся в процессе терапии ИБС, настроенных на продолжение МГТ, вопрос о ее отмене должен быть решен индивидуально совместно с кардиологом и гинекологом [33].

Пациенткам с инсультом в анамнезе рекомендуется избегать системной МГТ и требуется рассмотреть альтернативное (негормональное) лечение. В исследовании WHI повышенный риск ишемического инсульта был отмечен как в группе комбинированной МГТ (ОР 1,37; 95% ДИ: 1,07–1,76), так и в группе монотерапии эстрогенами (ОР 1,35; 95% ДИ: 1,07–1,70), независимо от исходного риска пациента [53, 54]. В мета-анализе 4 исследований, включивших 719 участниц без сердечно-сосудистых заболеваний, риск инсульта повышался (ОР 1,32; 95% ДИ: 1,12–1,56) по сравнению с плацебо. В мета-анализе исследований, выполненных в рамках вторичной профилактики ССЗ (5 172 участницы в 5 исследованиях), была отмечена тенденция к увеличению риска инсульта (табл. 6.1) [33].

Неатеросклеротическая/нетромботическая ИБС чаще встречается у женщин, однако в настоящее время нет достаточно данных для стратификации риска применения МГТ по подтипам заболевания. Для женщин 50–59 лет с ИМ в анамнезе без обструктивной болезни коронарных артерий, спонтанной диссекции коронарных артерий, коронарной микрососудистой дисфункции или коронарного вазоспазма требуется индивидуальный подход к назначению МГТ. Рекомендуется избегать системной МГТ при спонтанной диссекции коронарных артерий из-за предполагаемой патофизиологической связи с уровнем женских половых гормонов. Эта рекомендация исходит из того факта, что >90% пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий – женщины.

При симптомах ГУМС у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями может применяться локальная терапия эстриолом [4, 18, 55]. Необходимо обратить внимание, что в инструкциях эстрогенов для локального применения содержатся те же противопоказания, что и у эстрогенов для системной МГТ. Это предупреждение основано не на данных научных исследований, а связано с международными требованиями обязательного указания единых противопоказаний для препарата, независимо от путей его введения [45]. Эстриол при локальном применении имеет минимальную системную абсорбцию и не метаболизируется в более активные формы эстрогенов (эстрадиол и эстрон), а уровни циркулирующего эстриола, эстрадиола и эстрона сохраняются в пределах нормальных значений для постменопаузы [56, 57]. Несколько крупных наблюдательных исследований подтвердили отсутствие повышенного риска неблагоприятных последствий для здоровья, включая ССЗ, ВТЭО и рак, при использовании локальной МГТ эстриолом [58, 59].

Ключевые положения

- МГТ не рекомендована пациенткам с ИБС, а также с перенесенным острым нарушением мозгового кро-

вообращения или транзиторной ишемической атаккой. Для лечения вазомоторных симптомов у этих пациентов должна применяться негормональная терапия.

- У пациенток с развившейся в процессе менопаузальной гормональной терапии ИБС, настроенных на ее продолжение, вопрос об отмене МГТ должен быть решен индивидуально в рамках консилиума, включающего кардиолога и гинеколога.

Раздел 7. МГТ у пациенток с факторами сердечно-сосудистого риска

7.1. Дислипидемии

Клинические исследования показали, что по сравнению с плацебо или отсутствием лечения МГТ может значительно повысить уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), а также снизить уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и липопротеина (а) (Лп(а)) [60–62]. Следует отметить что, Лп(а) является независимым фактором риска ССЗ и, в частности, повторного ишемического инсульта [63, 64]. Статинотерапия оказывает слабое влияние на уровень этого проатерогенного липопротеида, тогда как МГТ достоверно его снижает [65]. Противоречивые данные имеются в отношении действия МГТ на уровень триглицеридов (ТГ). В части исследований имело место достоверное повышение уровня ТГ [66], а в других работах не было обнаружено существенной разницы в ТГ между двумя группами, принимающих плацебо и МГТ [61, 67–75].

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

Показано, что пероральная МГТ увеличивает концентрацию ТГ по сравнению с трансдермальной МГТ [62]. Умеренное, но достоверное повышение уровня триглицеридов даже на фоне терапии фенофибратом и/или полиненасыщенными жирными кислотами может оказать клинически значимое воздействие как на прогрессирование атеросклероза, так и на развитие панкреатита. Таким образом, для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная или низкодозированная МГТ или тиболон.

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

Вопрос о том, может ли МГТ в низких дозах оказывать такое же влияние на липидный профиль, как и стандартные дозы МГТ, все еще остается неясным. Одно исследование показало, что низкие дозы МГТ были связаны с более высокими уровнями ОХС и ХС-ЛНП, более низким уровнем ТГ, чем стандартные дозы [76]. Другие исследования показали аналогичное преимущество в отношении ТГ в группе низких доз эстрогенов в составе МГТ, но не выявили существенных различий в уровнях ОХС и ХС-ЛНП между двумя группами (высоких и низких доз).

Кроме того, было обнаружено, что низкие дозы эстрадиола в составе МГТ могут снижать уровень ХС-ЛВП. Эпидемиологически низкий уровень ХС-ЛВП в плазме был связан с повышенным риском ишемических ССЗ [77]. В совокупности преимущество низких доз МГТ и трансдермального пути введения эстрадиола в отношении липидного профиля, возможно, ограничивается только уровнем ТГ.

Существуют противоречивые данные в отношении влияния тиболона на липидный профиль. Мета-анализ, проведенный в 2021 году, показал, что тиболон снижает уровни ОХС, ХС-ЛВП и ТГ. Концентрации ХС-ЛНП значительно снижаются, если прием тиболона длится ≥ 26 недель [78]. В отношении влияния на Лп(а) различий между обычной МГТ и тиболоном не наблюдалось [79].

Имеются данные о повышенном риске ИБС у женщин, получавших терапию комбинированную эстроген-гестагенную, но не у женщин, получавших монотерапию эстрогенами [80]. К сожалению, ни в одном крупномасштабном РКИ липидный профиль не оценивался в зависимости от типа используемого прогестагена. Одно из наблюдательных исследований показало, что добавление прогестагенов ослабляет благоприятный эффект эстрогена на липидный профиль [81], а мета-анализ, проведенный в 2017 году, показал, что не было существенной разницы в снижении концентрации Лп(а) [79].

Хотя результаты ряда исследований продемонстрировали положительное влияние МГТ на липидный профиль, необходимо подчеркнуть, что МГТ не рекомендуется для терапии дислипидемии и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [82].

Ключевые положения

- МГТ положительно влияет на липидный профиль у женщин в пери- и постменопаузе.
- МГТ не рекомендуется в качестве терапии дислипидемии, поскольку изменения липидного профиля на фоне МГТ минимальны и не сопоставимы с эффектами гиполлипидемических препаратов.
- Пероральная МГТ является более эффективной в снижении уровня ХС-ЛНП, чем трансдермальная.

- Для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная или низкодозовая МГТ или тибалон.

7.2. Артериальная гипертензия

Специфичные для женщин факторы риска АГ и ССЗ в более позднем возрасте включают время наступления менархе, указания в анамнезе на нарушения менструального цикла и репродуктивной функции, миому матки, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, неблагоприятные исходы беременности, преждевременную недостаточность яичников и менопаузу. Повышенный риск в течение репродуктивного периода жизни может способствовать более значительному увеличению риска ССЗ в пери- и постменопаузе [83–87].

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

В 2019 году стандартизированная по возрасту распространенность АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., или прием антигипертензивной терапии) во всем мире составила у женщин 32% [88]. При этом в Восточной Европе распространенность АГ у женщин в возрасте 30–79 лет колебалась между 34 и 46% [88]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом [89], но имеет более выраженную тенденцию к снижению до наступления менопаузы у женщин, чем у мужчин того же возраста, с заметным повышением у женщин после наступления менопаузы [14]. После 65 лет распространенность АГ у женщин выше, чем у мужчин [88–90].

Траектории АД в течение жизни у мужчин и женщин объясняются различиями механизмов регуляции АД, сочетанием половых и гендерных факторов [88, 89]. У женщин до наступления менопаузы эстрогены способствуют снижению АД в контексте их общего вазопротекторного действия. Защита опосредована различными механизмами, в том числе эндотелиальной вазодилатацией за счет усиления пути выработки оксида азота и ингибирования активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы. Более того, эстрогены уменьшают выработку эндотелина, окислительный стресс и воспаление [87]. Прекращение функции яичников в результате естественного старения или медицинских вмешательств связано с повышенным бременем кардиометаболических факторов риска, включая увеличение массы тела, уровней глюкозы и холестерина в плазме крови, АД, что приводит к повышению риска ССЗ [86, 87, 91, 92]. После менопаузы заметное снижение уровня эстрогена частично объясняет, почему уровень АД и риск АГ увеличиваются [87, 88]. Также в связи с резким снижением прогестерона (природного антагониста альдостерона) происходит реактивация ренин-ангиотензин-аль-

достероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, повышение артериального давления (АД) [93].

Выделяют следующие специфичные для женщин патофизиологические характеристики АГ [94]:

- тесная связь ожирения с АГ;
- связь гинекологических нарушений (ановуляция, пролиферативные гинекологические заболевания) и неблагоприятного течения беременности (преэклампсия, гестационный сахарный диабет) с кардиометаболическим риском и АГ;
- кардиовазопротективный эффект (в том числе вазодилатирующий) физиологического для репродуктивного возраста уровня эстрогена;
- фармакологическое использование эстрогена при наличии сформировавшейся эндотелиальной дисфункции может способствовать увеличению АД и риска ССЗ, введение экзогенных эстрогенов в дозировках, применяемых для МГТ, не оказывает негативного влияния на АД;
- прогестерон способствует лептин-опосредованной эндотелиальной дисфункции у женщин с ожирением до наступления менопаузы;
- более выраженная чувствительность к натрию;
- более высокая частота воспалительных заболеваний, связанных с АГ и ССЗ.

В постменопаузе у женщин наблюдается более быстрое (по сравнению с мужчинами такого же возраста) увеличение артериальной жесткости. У женщин пожилого возраста отмечается более высокая ригидность аорты, чем у мужчин, что, по-видимому, способствует развитию изолированной систолической АГ, неконтролируемой АГ, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, аортальному стенозу, что чаще встречается у женщин [95, 96].

Установлено, что менопауза удваивает риск развития АГ даже после поправки на возраст и индекс массы тела [97]. Хотя МГТ содержит эстрогены, нет убедительных доказательств того, что АД будет значительно повышаться у женщин в менопаузе с АГ или без нее [98]. Однако после начала МГТ необходимо рекомендовать регулярное измерение АД для подтверждения сохраняющегося нормального АД или контроля уровня АД при антигипертензивной терапии [99, 100]. В случае неконтролируемой АГ МГТ следует прекратить. Решение об отмене МГТ целесообразно принимать совместно с кардиологом.

Ключевые положения:

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

7.3. Курение

Курение значительно увеличивает опасность артериальных сердечно-сосудистых событий и является фактором риска злокачественных новообразований.

Курение не является фактором риска ВТЭО при МГТ (включая комбинированную пероральную МГТ). Несмотря на то, что курение само по себе не является основанием для отказа от МГТ, в том числе комбинированными пероральными препаратами, *необходимо соблюдать осторожность при назначении пероральной МГТ курильщицам, информировать их о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на прекращении курения* [23, 101, 102].

Ключевые положения:

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

Раздел 8. МГТ в особых клинических ситуациях

8.1. Атеросклероз периферических артерий

Среди женщин в возрасте 45–49 лет распространенность атеросклероза периферических артерий составляет 4,89%, в возрасте 50–55 лет – 5,73%, в возрасте 56–60 лет – 6,73%. Менопауза увеличивает риск развития каротидного атеросклероза в 2 раза [103]. Преждевременная и ранняя менопауза связана с увеличением объема и распространенности атеросклеротических бляшек [104].

Применение монотерапии эстрогенами у женщин в постменопаузе в течение года снижает риск атеросклероза периферических артерий на 52%, как было показано в наблюдательном исследовании Rotterdam study [105]. У больных ишемической болезнью сердца в РКИ HERS и HERS II комбинированная пероральная МГТ не обеспечила статистически значимого снижения количества событий, связанных с атеросклерозом периферических артерий [52, 106]. В одном из наблюдательных исследований было определено, что МГТ независимо от ее выбора снижает риск развития атеросклероза периферических артерий на 20% [107]. В описательном обзоре Davies RS и соавторов в качестве механизма, положительного влияния МГТ на течение периферического атеросклероза, обсуждается снижение уровня циркулирующих ХС-ЛНП, повышение уровня ХС-ЛПВП и положительное воздействие на функцию эндотелия [108].

8.2. Хроническая сердечная недостаточность

В Российской Федерации, по данным популяционного исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН

у женщин в возрасте 50 лет составляет 12,2%, в возрасте 60 лет – 26,2%, преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [109]. Пятилетняя выживаемость больных с ХСН составляет не более 50% [110].

Ранняя менопауза увеличивает риск развития ХСН на 33%, как было выявлено в мета-анализе 3 наблюдательных исследований [111].

В РКИ после 10 лет лечения было выявлено, что женщины, получающие пероральную терапию эстрогенами или комбинированную МГТ, назначенную в среднем в первые 7 месяцев после менопаузы, имели значительно ниже риск смерти, ХСН, инфаркта миокарда без какого-либо увеличения риска рака, ВТЭО или инсульта [112].

Пероральная терапия эстрогенами и комбинированная МГТ у пациенток 50 лет и старше с ХСН III–IV функционального класса и ФВЛЖ <35% неишемической этиологии обеспечили статистически значимое снижение риска общей смертности на 40%, как было продемонстрировано в субанализе РКИ BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) [113].

Субанализ РКИ WHI (Women's Health Initiative) показал, что монотерапия пероральными эстрогенами и комбинированная МГТ не увеличивает риск госпитализаций, связанных с ХСН, независимо от ФВЛЖ и возраста женщины при назначении МГТ [114].

8.3. Фибрилляция предсердий

Известно, что женщины во всех возрастных группах имеют более низкую распространенность фибрилляции предсердий (ФП) по сравнению с мужчинами, но смертность от всех причин у женщин выше: ФП независимо связана с 2-кратным увеличением риска смерти у женщин по сравнению с 1,5-кратным увеличением риска смерти у мужчин [115]. В наблюдательном исследовании ATRIA ежегодная частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, не принимавших варфарин, составила 3,5% для женщин по сравнению с 1,8% для мужчин [116]. Женщины с дополнительными факторами риска инсульта, особенно в старшем возрасте (>65 лет), подвергаются большему риску инсульта, даже если они принимают антикоагулянтную терапию, в то время как риск кровотечения при антикоагуляции был одинаков у обоих полов [117]. У женщин с ФП более выражена симптоматика и тяжесть инсульта. В клинической практике женщины с ФП реже получают специализированную помощь, чаще применяется более консервативный подход [118, 119].

Наличие менопаузы увеличивает риск ФП на 82% [120].

Данные наблюдательного исследования BiomarcARE Consortium в Европе продемонстрировали, что у женщин

в постменопаузе (средний возраст 49,2 года) распространенность ФП составила 4,4%, что было взаимосвязано с увеличением риска инсульта на 42%, инфаркта миокарда на 78%, а частота смертельных исходов возрастала более чем в 3,5 раза [121].

По данным субанализа РКИ WHI и наблюдательных исследований, комбинированная МГТ, монотерапия пероральными эстрогенами, применение тиболона увеличивают риск развития ФП [120, 122–124].

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

8.4. Патология клапанов сердца

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

- при ФП и тромбах в камерах сердца – МГТ противопоказана;
- при ХСН неишемической этиологии и отсутствии осложнений – МГТ может быть назначена в рамках междисциплинарного консилиума [125].

Заключение

- Показания и противопоказания к назначению МГТ определяются актуальными Клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.
- Свод критериев приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями приведен в Приложении 1 (см. в дополнительных материалах на сайте издания).
- Для унификации рекомендаций были определены следующие категории в соответствии с международной номенклатурой ВОЗ [31]:

КАТЕГОРИЯ 1 – нет ограничений для использования МГТ;

КАТЕГОРИЯ 2 – польза от применения МГТ превышает риски;

КАТЕГОРИЯ 3 – возможные риски превышают пользу;

КАТЕГОРИЯ 4 – не рекомендуется применение МГТ.

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

- Назначение МГТ, коррекция дозы, смена ЛС, прекращение МГТ, ежегодный динамический контроль за эффективностью/переносимостью лечения, актуализацию целей терапии и оценку баланса польза/риск проводит врач акушер-гинеколог (см. Приложения 2 и 3 в дополнительных материалах на сайте издания).
- При выявлении/подозрении на наличие нежелательных явлений МГТ врачом негинекологического профиля пациентке должна быть рекомендована консультация акушера-гинеколога.
- При выявлении/подозрении на наличие факторов сердечно-сосудистого риска, сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний врачами акушерами-гинекологами пациентке должна быть рекомендована консультация врача терапевтического профиля.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМГ – антимюллеров гормон

АСБ – атеросклеротическая бляшка

ВВА – вульвовагинальная атрофия

ВМС – внутриматочная система

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения, включающие тромбоэмболию глубоких вен и/или тромбоэмболию легочной артерии

Г – гестагены

ГТ – гормональная терапия

ГУМС – генитоуринарный менопаузальный синдром

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДИД – дидрогестерон

ДРСП – дроспиренон

ЗПА – заболевания периферических артерий

Е – эстрадиол

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КЭЭ – конъюгированные эквин эстрогены

КС – климактерический синдром

ЛНГ – левоноргестрел

Лп (а) – липопротеин а

ЛС – лекарственное средство

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

МП – микронизированный прогестерон

МПА – медроксипрогестерона ацетат

МС – метаболический синдром

НП – неприменимо

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников

ПО – пероральное введение
 ПОАК – пероральные антикоагулянты прямого действия
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 РМЖ – рак молочной железы
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СПЯ – синдром поликистозных яичников
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 СЭ – системные эмболии
 ТГ – триглицериды
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТД – трансдермальное введение
 ТИА – транзиторная ишемическая атака
 ТПВ – тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит), включает тромбоз варикозных и неварикозных поверхностных вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФП – фибрилляция предсердий
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
 ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 Э – эстрогены
 НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности
 MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) – средняя амплитуда гликемических экскурсий

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 24.07.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Decree of the Government of the Russian Federation № 4356-p dated Dec 29, 2022 «On approval of the National Strategy of Action in the Interests of Women for 2023-2030. Av.at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436691. [Russian: Распоряжение Правительства РФ от 29 дек. 2022 г. № 4356-р «Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщины на 2023 - 2030 годы». Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436691]
2. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effects of menopause hormonal therapy. Healthcare Management. News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ. 2020;6(4(22)):23-53. [Russian: Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. 2020;6(4(22)):23-53]. DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14002
3. Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. Maturitas. 2022;163:1-14. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.04.008
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines. Menopause and female climacteric states. 2021. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/117_2. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/117_2]
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012;19(4):387-95. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
6. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. SpringerPlus. 2015;4(1):65. DOI: 10.1186/s40064-015-0808-y
7. Schnatz PF, Romegialli A, Abrantes J, Marakovits K, Cunningham D, O'Sullivan DM. The North American Menopause Society: from abstract to publication. Menopause. 2008;15(5):996-1001. DOI: 10.1097/gme.0b013e318166f026
8. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, Greendale GA, Santoro N, Crawford SL et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. Menopause. 2017;24(2):142-9. DOI: 10.1097/GME.0000000000000736
9. Sukhih G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N., Balan V.E., Gaviso-va A.A., Grigoryan O.R. et al. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. Clinical Guidelines. 2015. Av. at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073/. [Russian: Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р., и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. 2015. Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073/]
10. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. International Journal of Epidemiology. 2014;43(5):1542-62. DOI: 10.1093/ije/dyu094
11. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. Menopause. 2014;21(9):924-32. DOI: 10.1097/GME.0000000000000196
12. Costanian C, Zangiabadi S, Bahous SA, Deonandan R, Tamim H. Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors. Climacteric. 2020;23(3):213-23. DOI: 10.1080/13697137.2019.1711051
13. Prior JC. Progesterone for Symptomatic Perimenopause Treatment - Progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. Facts, Views & Vision in ObGyn. 2011;3(2):109-20. PMID: 24753856
14. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2015;44(3):497-515. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.001
15. Mel'nichenko G.A., Belaya J.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of Endocrinology. 2018;63(6):392-426. [Russian: Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426]. DOI: 10.14341/probl2017636392-426
16. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 2016;11(6):e0157417. DOI: 10.1371/journal.pone.0157417

17. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
18. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55-61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.04.005
19. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(2):399-404. DOI: 10.1210/jc.2006-0513
20. Hu G, The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(5):608-17. DOI: 10.1007/s00125-003-1096-6
21. Vishram JKK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T et al. Impact of Age and Gender on the Prevalence and Prognostic Importance of the Metabolic Syndrome and Its Components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e107294. DOI: 10.1371/journal.pone.0107294
22. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in Of the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):5-232. [Russian: Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):5-232]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
23. Cushman M. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-80. DOI: 10.1001/jama.292.13.1573
24. Troshina E.N., Pokusayeva V.N., Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Mazurina N.V., Dzgoeva F.H. et al. Obesity among women. [Grigoryan O.R., Andreeva E.N. Obesity and menopause. P. 233-268]. - M.: Medical Information Agency; 2017. - 272 p. [Russian: Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Мазурина Н.В., Дзгоева Ф.Х. и др. Ожирение у женщин. [Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Ожирение и менопауза. С.233-268]. - М.: Медицинское информационное агентство, 2017. - 272с.]. ISBN 978-5-9986-0296-2
25. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, Muscat A, Mammi C, Marzolla V et al. Antiadipogenic Effects of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Drospirenone: Potential Implications for the Treatment of Metabolic Syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113-25. DOI: 10.1210/en.2010-0674
26. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P, Colacurci N, Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *AGE*. 2014;36(1):265-74. DOI: 10.1007/s11357-013-9554-7
27. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-21. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-21]. DOI: 10.14341/DM12759
28. 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(13):1353-68. DOI: 10.1001/jama.2013.278040
29. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(5):538-54. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
30. Grigoryan O.R. Climacteric syndrome in women with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(3):103-8. DOI: 10.14341/2072-0351-824
31. Mendoza N, Ramírez I, De La Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llana P et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65-85. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008
32. Kim J-E, Chang J-H, Jeong M-J, Choi J, Park J, Baek C et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Scientific Reports*. 2020;10(1):20631. DOI: 10.1038/s41598-020-77534-9
33. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué I Figuls M, Bonfill Cosp X et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(8):CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4
34. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810
35. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;307(6):1727-45. DOI: 10.1007/s00404-022-06647-5
36. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;35(6):101578. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101578
37. Morris G, Talaulikar V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis or a thrombophilia. *Post Reproductive Health*. 2023;29(1):33-41. DOI: 10.1177/20533691221148036
38. Blondon M, Timmons AK, Baraff AJ, Floyd JS, Harrington LB, Korpak AM et al. Comparative venous thromboembolic safety of oral and transdermal postmenopausal hormone therapies among women Veterans. *Menopause*. 2021;28(10):1125-9. DOI: 10.1097/GME.0000000000001823
39. Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review. *Menopause*. 2022;29(4):483-90. DOI: 10.1097/GME.0000000000001938
40. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-94. DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
41. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349-56. DOI: 10.1080/13697137.2016.1183624
42. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.014
43. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JJ. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944. DOI: 10.1136/bmj.e4944
44. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Heart & Vasculture*. 2019;22:123-31. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.01.001
45. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147(7):597-610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559

46. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, Samuelson Bannow B, Shatzel J, DeLoughery TG. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2022;6(6):e12763. DOI: 10.1002/rth2.12763
47. Roach REJ, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. Blood. 2013;122(26):4264-9. DOI: 10.1182/blood-2013-07-518159
48. Douketis JD, Julian JA, Crowther MA, Kearon C, Bates SM, Barone M et al. The Effect of Prothrombotic Blood Abnormalities on Risk of Deep Vein Thrombosis in Users of Hormone Replacement Therapy: A Prospective Case-Control Study. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2011;17(6):E106-13. DOI: 10.1177/1076029610387587
49. Straczek C, Oger E, Yon De Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G et al. Prothrombotic Mutations, Hormone Therapy, and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration. Circulation. 2005;112(22):3495-500. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556
50. Bezemer ID, Van Der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The Value of Family History as a Risk Indicator for Venous Thrombosis. Archives of Internal Medicine. 2009;169(6):610-5. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.589
51. Brighouse D. Hormone replacement therapy (HRT) and anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 2001;86(5):709-16. DOI: 10.1093/bja/86.5.709
52. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280(7):605-13. DOI: 10.1001/jama.280.7.605
53. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Trial. JAMA. 2003;289(20):2673-84. DOI: 10.1001/jama.289.20.2673
54. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative. Circulation. 2006;113(20):2425-34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077
55. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2020;27(9):976-92. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609
56. Te West NID, Day RO, Hiley B, White C, Wright M, Moore KH. Estriol serum levels in new and chronic users of vaginal estriol cream: A prospective observational study. Neurology and Urodynamics. 2020;39(4):1137-44. DOI: 10.1002/nau.24331
57. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. Menopause. 2020;27(3):361-70. DOI: 10.1097/GME.0000000000001463
58. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shifren JL et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. Menopause. 2019;26(6):603-10. DOI: 10.1097/GME.0000000000001284
59. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. Menopause. 2018;25(1):11-20. DOI: 10.1097/GME.0000000000000956
60. Orlova Ya.A., Plisyuk A.G., Dolgushin G.O., Kirillova K.I., Mikhchev R.K., Andreeva E.N. Correlation between prolonged menopausal hormone therapy and indicators of vascular and replicative aging in women. Prevention Medicine. 2023;26(7):96-102. [Russian: Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Долгушин Г.О., Кириллова К.И., Михеев Р.К., Андреева Е.Н. Связь длительной менопаузальной гормональной терапии и показателей сосудистого и репликативного старения у женщин. Профилактическая медицина. 2023;26(7):96-102]. DOI: 10.17116/profmed20232607196
61. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: Impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Research. 2009;11(6):835-42. DOI: 10.1002/jbmr.5650110615
62. Nie G, Yang X, Wang Y, Liang W, Li X, Luo Q et al. The Effects of Menopause Hormone Therapy on Lipid Profile in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Pharmacology. 2022;13:850815. DOI: 10.3389/fphar.2022.850815
63. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):250-97. [Russian: Езов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250-97]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
64. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. European Heart Journal. 2010;31(23):2844-53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq386
65. Van Dam-Nolen DHK, Van Dijk AC, Crombag GAJC, Lucci C, Kooi ME, Hendrikse J et al. Lipoprotein(a) levels and atherosclerotic plaque characteristics in the carotid artery: The Plaque at RISK (PARISK) study. Atherosclerosis. 2021;329:22-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.004
66. Stevenson JC, Chines A, Pan K, Ryan KA, Mirkin S. A Pooled Analysis of the Effects of Conjugated Estrogens/Bazedoxifene on Lipid Parameters in Postmenopausal Women From the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) Trials. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(6):2329-38. DOI: 10.1210/jc.2014-2649
67. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G, Smith-Roth A et al. Effects of Estrogen or Estrogen/ Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA. 1995;273(3):199-208. DOI: 10.1001/jama.1995.03520270033028
68. Binder EF, Birge SJ, Kohrt WM. Effects of Endurance Exercise and Hormone Replacement Therapy on Serum Lipids in Older Women. Journal of the American Geriatrics Society. 1996;44(3):231-6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1996.tb00907.x
69. Bunyavejchevin S, Limpaphayom KK. The metabolic and bone density effects of continuous combined 17-beta estradiol and norethisterone acetate treatments in Thai postmenopausal women: a double-blind placebo-controlled trial. Journal of the Medical Association of Thailand. 2001;84(1):45-53. PMID: 11281499
70. Çayan F, Gen R, Akbay E, Dilek U, Dilek S. The Effect of Hormone Therapy and Tibolone on Glucose and Lipid Metabolism in Healthy Postmenopausal Women. Turkish Journal of Geriatrics. 2011;14(1):19-25. [Av. at: <https://geriatri.dergisi.org/abstract.php?id=534>]
71. Cheng GJ, Liu JL, Zhang Q, Fan W, Ye HF, Wang ZQ et al. Nylestriol replacement therapy in postmenopausal women. A three-year prospective study. Chinese Medical Journal. 1993;106(12):911-6. PMID: 8198628
72. Conard J, Basdevant A, Thomas J-L, Ochsenein E, Denis C, Guyene TT et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol. Fertility and Sterility. 1995;64(5):957-62. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)57909-6
73. Conard J, Gompel A, Pelissier C, Mirabel C, Basdevant A. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. Fertility and Sterility. 1997;68(3):449-53. DOI: 10.1016/S0015-0282(97)00220-3
74. Davidson MH, Maki KC, Marx P, Maki AC, Cyrowski MS, Nanavati N et al. Effects of Continuous Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement

- ment Regimens on Cardiovascular Risk Markers in Postmenopausal Women. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(21):3315-25. DOI: 10.1001/archinte.160.21.3315
75. Duvernoy CS, Rose PA, Kim HM, Kehrer C, Brook RD. Combined Continuous Ethinyl Estradiol/Norethindrone Acetate Does Not Improve Forearm Blood Flow in Postmenopausal Women at Risk for Cardiovascular Events: A Pilot Study. *Journal of Women's Health*. 2007;16(7):963-70. DOI: 10.1089/jwh.2006.0321
76. Casanova G, Dos Reis AM, Spritzer PM. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric*. 2015;18(1):86-93. DOI: 10.3109/13697137.2014.940309
77. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Ali Qayyum A, Schou J, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. LCAT, HDL Cholesterol and Ischemic Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study of HDL Cholesterol in 54,500 Individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):E248-56. DOI: 10.1210/jc.2011-1846
78. Lv C, Zhang W, Tan X, Shang X, Gaman M-A, Salem H et al. The effect of tibolone treatment on lipid profile in women: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*. 2021;169:105612. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105612
79. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrioudaki I et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;99:27-36. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.02.009
80. Falkeborn M, Persson I, Adami H-O, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992;99(10):821-8. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14414.x
81. Shufelt CL, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(5):1245-54. DOI: 10.1210/clinem/dgab042
82. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2020;135:82-8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007
83. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, Fonarow GC, Warner JJ, Alger HM et al. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(23):e1059-71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001071
84. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *The Lancet*. 2021;397(10292):2385-438. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X
85. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2018;27:176-81. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000404
86. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(20):2602-18. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.060
87. Gerdts E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C et al. Sex differences in arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(46):4777-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac470
88. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
89. O'Keefe LM, Simpkin AJ, Tilling K, Anderson EL, Hughes AD, Lawlor DA et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: A prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018;278:190-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.030
90. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiology*. 2020;5(3):19-26. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5306
91. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, Van Dijken D, Hamoda H et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *European Heart Journal*. 2021;42(10):967-84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1044
92. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-32. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000912
93. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20(4):306-12. DOI: 10.1080/13697137.2017.1315089
94. Chapman N, Ching SM, Konradi AO, Nuyt AM, Khan T, Twumasi-Ankrah B et al. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps. *Hypertension*. 2023;80(6):1140-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448
95. Coutinho T. Arterial Stiffness and Its Clinical Implications in Women. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(7):756-64. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.020
96. Picone DS, Kodithuwakku V, Mayer CC, Chapman N, Rehman S, Climie RE. Sex differences in pressure and flow waveform physiology across the life course. *Journal of Hypertension*. 2022;40(12):2373-84. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003283
97. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women-2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-62. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
98. Issa Z, Seely EW, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause*. 2015;22(4):456-68. DOI: 10.1097/GME.0000000000000322
99. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
100. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149-218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
101. Curb JD, Prentice RL, Bray PE, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM et al. Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(7):772-80. DOI: 10.1001/archinte.166.7.772
102. Blondon M, Wiggins KL, Van Hylckama Vlieg A, McKnight B, Psaty BM, Rice KM et al. Smoking, postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thrombosis: a population-based, case-control study. *British Journal of Haematology*. 2013;163(3):418-20. DOI: 10.1111/bjh.12508
103. Li Y, Zhao D, Wang M, Sun J, Liu J, Qi Y et al. Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis. *Maturitas*. 2021;143:171-7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.10.007

104. Schreinlechner M, Noflatscher M, Reinstadler SJ, Sommer P, Lener D, Reiser E et al. Early onset of menopause is associated with increased peripheral atherosclerotic plaque volume and progression. *Atherosclerosis*. 2020;297:25-31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.023
105. Westendorp I, In'T Veld BA, Grobbee DE, Pols H, Meijer WT, Hofman A et al. Hormone Replacement Therapy and Peripheral Arterial Disease: The Rotterdam Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(16):2498-502. DOI: 10.1001/archinte.160.16.2498
106. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49-57. DOI: 10.1001/jama.288.1.49
107. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Adelman MA, Riles TS. Hormone Replacement Therapy is Associated With a Decreased Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Postmenopausal Women. *Annals of Vascular Surgery*. 2012;26(3):411-8. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.10.012
108. Davies RSM, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. The Impact of Hormone Replacement Therapy on the Pathophysiology of Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;34(5):569-75. DOI: 10.1016/j.ejvs.2007.06.002
109. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
110. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
111. Appiah D, Schreiner PJ, Demerath EW, Loehr LR, Chang PP, Folsom AR. Association of Age at Menopause With Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(8):e003769. DOI: 10.1161/JAHA.116.003769
112. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. DOI: 10.1136/bmj.e6409
113. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Khan S, Adams K, Goldman S et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1238-45. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00938-0
114. Liu L, Klein L, Eaton C, Panjraht G, Martin LW, Chae CU et al. Menopausal Hormone Therapy and Risks of First Hospitalized Heart Failure and its Subtypes During the Intervention and Extended Post-intervention Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(1):2-12. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.09.006
115. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
116. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG et al. Gender Differences in the Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Embolism in Atrial Fibrillation: The Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *Circulation*. 2005;112(12):1687-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438
117. Dagres N, Nieuwlaet R, Vardas PE, Andresen D, Lévy S, Cobbe S et al. Gender-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(5):572-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.047
118. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *EP Europace*. 2018;20(10):1565-1565ao. DOI: 10.1093/europace/euy067
119. Thompson LE, Maddox TM, Lei L, Grunwald GK, Bradley SM, Peterson PN et al. Sex Differences in the Use of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: A Report From the National Cardiovascular Data Registry (NCDR®) PINNACLE Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7):e005801. DOI: 10.1161/JAHA.117.005801
120. Lee J, Kim Y, Park H, Kim C, Cho S, Kim J. Clinical Impact of Hormone Replacement Therapy on Atrial Fibrillation in Postmenopausal Women: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(23):5497. DOI: 10.3390/jcm10235497
121. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the Biomarker Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588-97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981
122. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, Virnig BA, Cochrane B, Curb JD et al. Effects of Postmenopausal Hormone Therapy on Incident Atrial Fibrillation: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trials. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(6):1108-16. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.972224
123. Tsai W-C, Haung Y-B, Kuo H-F, Tang W-H, Hsu P-C, Su H-M et al. Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Scientific Reports*. 2016;6(1):24132. DOI: 10.1038/srep24132
124. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, Moorthy MV, Conen D, Albert CM. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(24):1954-61. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-311002
125. Fleury M-A, Clavel M-A. Sex and Race Differences in the Pathophysiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes of Valvular Heart Diseases. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(7):980-91. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.02.003