

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Бахидзе Е. В., Рогачев М. В.

**Коррекция климактерических проявлений
у больных раком молочной железы**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2023

УДК:618.19-006.6-08:612.662.9(07)
ББК:57.15я7

Бахидзе Е. В., Рогачев М. В. Коррекция климактерических проявлений у больных раком молочной железы: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 72 с.
ISBN 978-5-6048249-7-9

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор А. Ф. Урманчеева, врач-онколог хирургического онкогинекологического отделения, ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

В учебном пособии рассматривается проблема коррекции климактерических проявлений у больных раком молочной железы.

Учебное пособие предназначено для врачей по специальностям онкология, акушерство и гинекология, общая врачебная практика (семейная медицина), терапия, для врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся по программам высшего (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышенные квалификации, профессиональная переподготовка).

ISBN 978-5-6048249-7-9

Утверждено в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 6 от 20 июня 2023 г.
© Бахидзе Е. В., Рогачев М. В., 2023

Содержание

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Менопауза и климактерический синдром	9
Глава 2. Менопаузальная гормональная терапия и риск развития рака молочной железы	15
2.1. Влияние применения менопаузальной гормональной терапии, содержащей одни эстрогены, на риск развития рака молочной железы	15
2.2. Влияние применения комбинированных (эстроген плюс прогестаген) препаратов на риск развития рака молочной железы	17
Глава 3. Применение менопаузальной гормональной терапии и риск рецидива заболевания после лечения рака молочной железы	19
Глава 4. Альтернативные методы лечения климактерических расстройств у больных, леченных по поводу рака молочной железы	21
4.1. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	21
4.2. Нестероидный гормон эпифиза мелатонин для коррекции менопаузальных расстройств и рак молочной железы	26
Глава 5. Негормональная медикаментозная коррекция менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы	30
5.1. Фитоэстрогены	30
5.2. Фитогормоны	32
5.3. Нейроактивные фармакологические средства (нейромедиаторы)	34

5.4. Коррекция постменопаузального остеопороза	38
Глава 6. Немедикаментозная коррекция менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы	42
Заключение	49
Контрольные вопросы	53
Тестовые задания	56
Список литературы	69

Список сокращений

ВМС	– вазомоторный симптом
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ЗГТ	– заместительная гормональная терапия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
КП	– климактерический период
КС	– климактерический синдром
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
МАИР	– Международное агентство по изучению
рака	
МГТ	– менопаузальная гормональная терапия
МПКТ	– минеральная плотность костной ткани
КС	– кортикостероиды
ОП	– остеопороз
ОР	– относительный риск
РМЖ	– рак молочной железы
РЭ	– рецептор эстрогенов
СИОЗН	– селективные ингибиторы обратного за-
хвата норадреналина	
СИОЗС	– селективные ингибиторы обратного за-
хвата серотонина	
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
СЭРМ	– селективные модуляторы эстрогеновых
рецепторов	
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЦНС	– центральная нервная система
ЭТ	– эстрогеновая терапия

AACE – American Association of Clinical Endocrinology (Американская ассоциация клинической эндокринологии)

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

GLOBOCAN – Global Cancer Statistics (онкологическая база данных)

GSM – Genitourinary Syndrome of Menopause (генитоуринарный синдром)

IMS – International Menopause Society (Международное общество по менопаузе)

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

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

PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews (Международный перспективный регистр систематических обзоров)

WHI – Women's Health Initiative (Инициатива по охране здоровья женщин)

FRAX – Fracture Risk Assessment Tool (инструмент для оценки риска перелома)

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым раком и ведущей причиной смерти от рака у женщин во всем мире.

По данным GLOBOCAN, в 2018 г. 24,2% всех вновь выявленных случаев рака и 15% всех случаев смерти от рака среди женщин в мире пришлось на РМЖ.

В России наблюдается примерно такая же статистика: по данным на 2018 г. на РМЖ приходится 20,9% всех случаев заболевания раком среди женщин и 16,2% смертей. При этом средний возраст женщин, заболевших РМЖ, составляет 61,5 лет. Следовательно, значительный контингент женщин, болеющих РМЖ – женщины менопаузального возраста, у которых помимо онкологических проблем, наблюдаются проблемы, связанные с менопаузой [Злокачественные новообразования в России, 2019].

Средний возраст наступления менопаузы у женщин во всем мире составляет около 49 лет. Этот показатель значительно варьирует в зависимости от географического региона, социально-экономических условий и факторов образа жизни. Менопаузальный возраст в жизни женщины характеризуется угасанием функции яичников и общей возрастной инволюцией организма.

Термин менопауза означает перманентное прекращение менструаций, возникшее вследствие утраты фолликулярной функции яичников, и, как следствие, снижение фертильности. Клинически менопауза проявляется нарушениями интервалов между менструальными циклами и появлением ряда симптомов, приводящих к развитию климактерического синдрома (КС) [Серов В.Н. и др., 2008; Сухих Г.Т и др., 2017].

Наиболее распространенным методом лечения КС является менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая заметно снижает тяжесть КС.

МГТ все чаще рассматривается как способ предотвращения многих хронических заболеваний старения, включая ишемическую болезнь сердца и когнитивные нарушения. Наряду с этим существуют данные исследований о неблагоприятных влияниях МГТ, особенно на риск развития РМЖ, однако результаты исследования этого вопроса весьма противоречивы, что вызывает дискуссии по поводу безопасности применения МГТ в связи с риском РМЖ [Сметник В.П., Коновалова В.Н., 2011].

Практикующим врачам, назначающим МГТ, приходится сопоставлять потенциальные преимущества МГТ с известными рисками, в том числе с риском РМЖ, а у пациенток после лечения РМЖ с риском рецидива заболевания, в связи с чем исследование проблемы баланса рисков и преимущества МГТ весьма актуально.

Глава 1.

Менопауза и климактерический синдром

Рассмотрим характеристики менопаузы и климактерического синдрома.

Климактерический период – физиологический период в жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений происходят постепенное снижение и выключение функции яичников и прекращение выработки эстрогенов. В этот период сложной возрастной перестройки организма, связанной с угасанием репродуктивной системы, значительно изменяется качество жизни.

Климактерический период (КП) часто называют менопаузальным «переходом» или перименопаузой [Прилепская В.Н., 2017].

Менопаузальный переход (перименопауза) – переход к менопаузе, вне зависимости от возраста женщины, определяется с момента увеличения вариабельности менструальных циклов, когда самые длинные и самые короткие циклы отличаются по своей продолжительности на 7 дней. Его также определяют, как период в течение 12 мес. после последней самостоятельной менструации, т.е. перименопауза включает переходный период и первый год постменопаузы. У женщин он возникает в возрасте от 45 до 55 лет. Время возникновения КП зависит в основном от генетических особенностей организма [Менопауза. Доклад научной группы ВОЗ, 1989].

Менопауза – стойкое прекращение менструаций, это по-

следняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. после отсутствия менструации.

Различают самопроизвольную (естественную) менопаузу и ятрогенную (вторичную) менопаузу, наступившую в результате двухсторонней овариэктомии (хирургическая менопауза), химио- или лучевой терапии [Менопауза и климактерическое состояние у женщины, 2021].

По возрасту наступления менопаузы выделяют следующие типы менопаузы:

- преждевременная менопауза (до 40 лет);
- ранняя (40-44 года);
- своевременная (45-55 лет);
- поздняя (старше 55 лет).

Выделяют следующие периоды менопаузы:

✓ **Пременопауза** – начинается после 45 лет и длится от 2 до 6 лет.

✓ **Менопауза** – определяется ретроспективно – через 12 мес. после последней менструации.

✓ **Постменопауза** – это временной промежуток от менопаузы до стойкого прекращения гормональной функции яичников.

По стадиям различают раннюю и позднюю стадии менопаузы. Ранняя стадия характеризуется колебанием уровня ФСГ с тенденцией к его повышению в фолликулиновой фазе.

Ранняя постменопауза длится в течение 5-8 лет и состоит

из 3-х стадий.

1. Стадия +1a соответствует завершению 12-месячного периода аменореи, необходимого для подтверждения наступления менопаузы и означает также завершение перименопаузы.

2. Стадия +1b также длится 1 год и завершается в момент стабилизации уровня ФСГ и эстрадиола (Е2). В этот период вероятность появления вазомоторных симптомов резко возрастает или они усиливаются.

3. Стадия +1с – период стабилизации высокого содержания ФСГ и низкого уровня Е2 и может продолжаться от 3-х до 6 лет.

Поздняя стадия постменопаузы характеризуется появлением периодов аменореи более 60 дней. Может продолжаться от 1-го года до 3-х лет и нередко сопровождается появлением первых вазомоторных, психологических, урогенитальных симптомов дефицита эстрогенов.

После наступления менопаузы уровни ФСГ и ЛГ возрастают в несколько раз. Повышение уровня ФСГ рассматривается как следствие снижения функции фолликулов и связанной с этим снижением уровня эстрадиола. Эти гормональные изменения, начиная с переходного периода, приводят к развитию и манифестации многих хронических заболеваний, которые оказывают влияние как на качество, так и на продолжительность жизни. Среди них: трудности в реализации репродуктивной функции, гормональный дисбаланс, увеличение количества гинекологических заболеваний, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и остеоартроз, избыточный вес и ожирение, снижение физической активности, увеличение риска онкологических заболеваний, урогенитальные нарушения, сексуальная дис-

функция, снижение когнитивных функций, расстройство интеллекта, депрессия.

Комплекс характерных симптомов, возникающих с начала менопаузального перехода, обозначают как климактерический синдром.

Климактерический синдром (КС) – симптомокомплекс, характеризующийся вегетососудистыми, эмоционально-психическими, и обменно-эндокринными нарушениями (приливами, гипергидрозом, сердцебиением, нарушением сна, раздражительностью, депрессией, урогенитальными расстройствами, изменением массы и пропорций тела, остеопорозом и остеоартритом).

При КС выделяют 3 типа нарушений:

1. Вегетососудистые (гипергидроз, головные боли, приливы, озноб, головокружения, тахикардия, симпатoadреналовые и вагоинсулярные кризы).

2. Эмоционально-психические (раздражительность, сонливость, тревога, депрессия, снижение настроения, внимания, ухудшение памяти).

3. Обменно-эндокринные: средневременные (урогенитальные симптомы, изменения кожи и ее придатков) и поздние (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз).

Клинические проявления климактерического синдрома весьма разнообразны и могут варьировать в разных соотношениях и с разной степенью тяжести.

Наиболее частой группой симптомов при КС являются вегетососудистые нарушения: приливы и ночная потливость, которые наблюдаются у 70% пациенток. Эти нарушения могут длиться у большинства женщин до 7-10 лет и значительно нарушать качество жизни.

Разработаны различные шкалы для оценки степени тяжести КС. Наиболее широко используемая шкала оценки тяжести КС была предложена Н.С. Купперман et al. в 1959 г. Авторы предложили рассчитывать менопаузальный индекс путем присвоения каждому из 11 наиболее распространенных симптомов весового фактора и коэффициента тяжести. В результате сумма баллов колеблется от 0 (полное отсутствие симптомов менопаузы) до 35 (табл. 1).

Таблица 1

Менопаузальный индекс Куппермана
[Kupperman H.S. et al., 1959]

Степень выраженности (индекс)	Диапазон значений в баллах
Симптомы отсутствуют (0)	< 12
Слабо выражены (1)	12-17
Умеренно выражены (2)	18-34
Тяжелые формы симптомов (3)	≥35

В нашей стране для расчета тяжести КС используется менопаузальный индекс Купперман в модификации, предложенной Уваровой Е.В. (табл. 2).

Таблица 2

Менопаузальный индекс Купперман в модификации,
предложенной Е.В. Уваровой [Сметник В.П., 2006]

Симптомы	Баллы
Отсутствие нарушений	до 12 баллов
Легкая степень	12-34
Средняя степень	35-58
Тяжелая степень	>58

Согласно клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (2021) для определения тяжести менопаузальных симптомов рекомендовано проводить

анкетирование женщин по шкале Грина (табл. 3).

Таблица 3

Индекс Грина [Greene J.G., 1998]

№ п/п	Симптомы	Нет	Слабые (1)	Умеренные (2)	Тяжелые (3)
1	Учащенное или усиленное сердцебиение				
2	Ощущение напряженности и нервозности				
3	Расстройство сна				
4	Повышение возбудимости				
5	Панические приступы				
6	Трудность сосредоточиться				
7	Чувство усталости или отсутствия энергии				
8	Потеря интереса ко многим вещам				
9	Чувство грусти или депрессии				
10	Приступы слезливости				
11	Раздражительность				
12	Головокружение или обморочное состояние				
13	Ощущение давления или стеснения в голове или иных органах				
14	Онемение или покалывание различных органов				
15	Головные боли				
16	Боли в мышцах и суставах				
17	Онемение стоп или ног в целом				
18	Тяжесть при дыхании				
19	Приливы				
20	Ночная потливость				
21	Снижение или отсутствие сексуальной активности				

Глава 2.

Менопаузальная гормональная терапия и риск развития рака молочной железы

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является наиболее известным методом лечения климактерического синдрома, в частности вегетососудистых нарушений. Тем не менее, проблема рисков и преимущества долгосрочной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе только эстрогеном или в сочетании с прогестином уже давно вызывают споры.

2.1. Влияние применения менопаузальной гормональной терапии, содержащей одни эстрогены, на риск развития рака молочной железы

Международное агентство по изучению рака (МАИР) классифицировало эстроген-содержащие препараты для МГТ как канцерогенные агенты с ограниченным доказательством у человека, основанным большей частью на экспериментальных данных, которые позволяют предположить, что экзогенные эстрогены в виде МГТ должны существенно повышать уровень эстрадиола в ткани молочной железы. На сегодняшний день несколько экспериментальных исследований показывают, что длительное воздействие эндогенных эстрогенов связано с возникновением и прогрессированием РМЖ [Берштейн Л.М., 2000].

Действие эстрогенов на клетку опосредовано эстрогеновыми рецепторами альфа и бета. В исследованиях показано, что дисбаланс в соотношении этих рецепторов играет значительную

роль в развитии РМЖ и в воздействии гормональных препаратов [Родионова М.В. и др., 2015].

На повышенный риск развития РМЖ под влиянием приема эстрогенов могут влиять такие показатели, как индекс массы тела (ИМТ), длительность приема, возраст начала приема препаратов, состав и способ ведения препаратов.

Было обнаружено, что повышенный риск РМЖ, связанный с приемом эстрогенов, наблюдался в основном у женщин в постменопаузе с ИМТ ниже 25, по сравнению с женщинами с ИМТ, равным 25 или выше, которые использовали ЭТ в течение 20 лет и более, хотя разница не достигла статистической значимости ($P = 0,10$).

Было показано, что использование одного эстрогена в течение менее 5 лет может снизить риск развития рака молочной железы у пациентов, начинающих терапию через много лет после наступления менопаузы, тогда как использование эстрогенных препаратов в сроки более 5 лет приводит к увеличению риска развития РМЖ, особенно у женщин в период менопаузы. Дальнейшие исследования показали, что риск развития РМЖ постоянно увеличивается с продолжительностью использования МГТ.

Что касается состава препаратов, то исследование Million Women, проведенное в Великобритании в 2011 г. (Beral V. et al., 2011), показало, что относительные риски (ОР) были значительно повышены для всех типов препаратов – пероральных, трансдермальных и имплантированных и составил: 1,32 [1,21-1,45], 1,24 [1,11-1,39] и 1,65 [1,26-2,16], соответственно.

Более поздние проспективные исследования с использованием метода «случай-контроль» показали, что при применении

только эстрогенов не было различия риска РМЖ между различными препаратами: конъюгированными эстрогенами в сравнении с эстрадиолом. Также не обнаружено различия в зависимости от пути введения между пероральным и трансдермальным введением препарата, что не подтверждает ранее существовавшее представление о меньшем риске при использовании трансдермальных эстрогенов [Santen R.J. et al., 2010].

Что касается местного применения вагинальных эстрогенов, то, как показали результаты проспективного исследования с использованием метода «случай-контроль», риск для РМЖ, в отличие от пероральных и трансдермальных эстрогенов, оказался незначительным (ОР 1,09 [0,97-1,23]; $p = 0,15$) [Santen R.J. et al., 2010].

2.2. Влияние применения комбинированных (эстроген плюс прогестаген) препаратов на риск развития рака молочной железы

Данные о канцерогенном влиянии эстрогенов на эндометрий привели к созданию комбинированных (эстроген плюс прогестаген) препаратов для МГТ с целью защиты эндометрия. Предполагалось, что прогестагены обеспечивают некоторую защиту от хронического воздействия эстрогенов на ткань молочной железы, как это происходит в эндометрии, однако исследования показали обратное. Были получены данные о неблагоприятном влиянии прогестагенов, в том числе медроксипрогестерона ацетата, на риск развития РМЖ [Beral V. et al., 2011].

Эти результаты оказались несколько неожиданными, так как предполагалось ранее, что прогестагены обеспечивают некоторую защиту от хронического воздействия эстрогенов на

ткань молочной железы. Объяснение этому феномену дали результаты экспериментальных исследований, которые показали, что прогестерон расширяет популяцию чувствительных к трансформации стволовых клеток. Это привело к гипотезе, что прогестерон может предрасполагать молочную железу к канцерогенезу, активируя пул стволовых клеток и ускоряя образование опухоли.

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия связана со значительно более высоким риском развития рака молочной железы, чем препараты, содержащие только эстроген. Более того, исследование, проведенное во Франции, показало значительное увеличение риска РМЖ при очень коротком воздействии трансдермальных эстрогенов в сочетании с пероральными синтетическими прогестагенам [Fournier A. et al., 2005].

Международное агентство по изучению рака (МАИР) классифицировало доказательства канцерогенного влияния комбинированных эстроген-прогестагеновых препаратов для МГТ на молочную железу как достаточные.

Исследование влияния применения комбинированных (эстроген плюс прогестаген) препаратов на риск развития BRCA-ассоциированного РМЖ не показало существенных различий между носителями и не носителями мутаций в генах BRCA 1,2. Тем не менее, с учетом того, что носители имеют более высокий базовый риск развития РМЖ, даже потенциальное небольшое увеличение риска в результате использования КС может быть клинически значимым.

Глава 3.

Применение менопаузальной гормональной терапии и риск рецидива заболевания после лечения рака молочной железы

Симптомы менопаузы у женщин, ранее лечившихся от рака молочной железы, часто возникают не в результате обычного процесса репродуктивного старения, а как более интенсивное и ускоренное следствие химиотерапии и эндокринных методов лечения рака [Семиглазов В.Ф. и др., 2015]. Поэтому женщины, пережившие РМЖ, часто вынуждены страдать от последствий дефицита половых гормонов.

Из-за возможного риска рецидива РМЖ клиницисты и сами женщины опасаются применения МГТ, поскольку установлено, что МГТ повышает риск развития РМЖ, особенно гормонозависимых форм у здоровых менопаузальных женщин [Román M. et al., 2016; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2019]. Вопрос возможности рекомендаций применения МГТ у женщин после лечения РМЖ до сих пор вызывает дискуссии.

В обзоре медицинской литературы 1990-х годов не исключалось влияние МГТ в качестве фактора, влияющего на рецидив РМЖ, но не было доказательств повышенного риска ее использования. В дальнейших исследованиях были получены противоречивые данные.

В метаанализе баз данных, зарегистрированном в Международном перспективном регистре систематических обзоров PROSPERO [Mudhune G.H. et al. 2019], были проанализированы взаимосвязи между использованием МГТ и рецидивом опухоли у выживших после лечения РМЖ. При анализе очень низкого

качества наблюдательных исследований не было выявлено неблагоприятного влияния на рецидив опухоли при использовании МГТ, относительный риск рецидива заболевания при этом не превышал 0,80. Противоположные данные были получены при анализе качественных рандомизированных контролируемых исследований, а именно – повышение относительного риска рецидива до 1,46.

Рандомизированные контролируемые исследования считаются «золотым стандартом» при оценке качества исследования, в связи с чем многие авторы пришли к заключению, что МГТ может увеличить риск рецидива опухоли у пожилых пациентов.

В резолюции американского научного комитета по клинической эндокринологии (AACE) указано, что из соображений безопасности МГТ противопоказана у женщин, страдающих и получавших лечение по поводу РМЖ [Cobin R.H., Goodman N.F., 2017].

Тем не менее, ранее группа исследователей WHI, основываясь на доказательствах уровня C, сочла, что нарушение качества жизни может перевесить проблемы выживания для некоторых женщин, принимающих решение об использовании МГТ. По данным исследователей группы WHI наблюдение за женщинами после лечения РМЖ и принимающими тамоксифен или ингибиторы ароматазы показало меньший риск рецидива при применении низких доз вагинального эстрогена в течение 3,5 лет, но из-за потенциального риска рецидива группа WHI рекомендует назначать вагинальные эстрогены после консультации лечащего онколога [Santen R.J. et al., 2010].

Глава 4.

Альтернативные методы лечения климактерических расстройств у больных, леченных по поводу рака молочной железы

Рассмотрим альтернативные методы лечения климактерических расстройств у больных, леченных по поводу рака молочной железы.

4.1. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Для купирования менопаузальных расстройств помимо эстрогенов применяются синтетические селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СЭРМ). Селективные модуляторы рецепторов эстрогена – это химические соединения, напоминающие эстрогены, но не являющиеся стероидами.

Тем не менее, они могут связываться с рецепторами эстрогенов, обладая избирательным как *эстроген-агонистическим*, так и *эстроген-антагонистическим* воздействием на различные органы и ткани.

Эти вещества по химическому строению не относятся к эстрогенам. Однако, благодаря особенностям структуры, они способны взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами. Селективные модуляторы рецептора эстрогена преимущественно связываются с *альфа*- или *бета*-подтипом рецептора.

Полагают, что относительные уровни экспрессии двух изоформ эстрогеновых рецепторов (ER α и ER β) влияют на клеточный ответ на эстрогены. СЭРМ могут функционировать как пол-

ные антагонисты, действуя через ER β на гены, содержащие ответные элементы, но могут играть роль и частичных агонистов, действуя через ER α .

СЭРМ способны взаимодействовать с различными белками, такими как транскрипционный *коактиватор* или *корепрессоры*.

Коактиваторы и корепрессоры белка варьируют в различных тканях. Как следствие, тот же лиганд может быть агонистом в некоторой ткани (где преобладают коактиваторы), тогда как он же может быть антагонистическим в других тканях (где доминируют корепрессоры).

В настоящее время для применения в *клинической практике* зарегистрированы такие СЭРМ, как:

- ✓ тамоксифен,
- ✓ торемифен,
- ✓ ралоксифен,
- ✓ тиболон.

Для купирования менопаузальных расстройств применяются синтетические селективные регуляторы эстрогеновых рецепторов, такие как тамоксифен, торемифен, тиболон, ралоксифен и оспемифен, одобренные FDA, и другие.

Тамоксифен и торемифен

Тамоксифен и торемифен являются антагонистами рецепторов эстрогенов в ткани молочной железы и используются в качестве лечения и профилактики РМЖ.

Однако тамоксифен увеличивает риск развития рака эндо-

метрия примерно в 2-7 раз. С другой стороны, тамоксифен является эффективным средством лечения прогрессирующей или рецидивирующей карциномы эндометрия с низкой токсичностью. Дифференциальные агонистические или антагонистические эффекты тамоксифена на эндометрий объясняются тканеспецифическими профилями экспрессии коактиваторов и корепрессоров рецептора.

Эстроген-агонистический эффект тамоксифена при раке эндометрия также может быть объяснен экспрессией связанного с G-белком рецептора эстрогена 1 (GPER-1), мембраносвязанного рецептора эстрогена, для которого тамоксифен и другие «антиэстрогены» являются чистыми агонистами.

Торемифен, как и тамоксифен, является селективным модулятором рецепторов эстрогенов и, как было показано, обладает аналогичной, как и тамоксифен, эффективностью при адьювантном и паллиативном лечении РМЖ. Он отличается от тамоксифена по структуре только одним атомом хлора. Было доказано, что у пациенток в постменопаузе в отличие от тамоксифена, который метаболизируется ферментами цитохрома P450, торемифен не является пролекарством и обладает лучшей эффективностью у больных раком молочной железы с генотипом CYP2D6*10 T/T.

Недавние исследования показали, что оба препарата имеют сходные побочные эффекты на эндометрий, печень, менопаузальные симптомы и качество жизни у пациентов с ранним раком молочной железы в пременопаузе.

Ранее отмечалось, что при применении торемифена (фарестона) не наблюдалось значительных побочных явлений, таких как приливы, потливость, вагинальные выделения, вагинальные

кровотечения, тошнота, рвота, головокружение, которые, согласно данным литературы, могут отмечаться у такого контингента женщин под влиянием тамоксифена [Гершанович М.Л. и др., 1997].

Ралоксифен

Ралоксифен действует как агонист на нерепродуктивные ткани, как антагонист – на репродуктивные. Избирательно атакует эстрогенчувствительные мембраны, участвует в регуляции экспрессии генов.

Увеличивает концентрацию глобулинов, связывающих половые гормоны, тироксин, кортикостероиды, с одновременным нарастанием их общего содержания в крови.

Нормализует процессы костной резорбции в постменопаузном периоде, повышает массу костной ткани, снижает потери кальция через мочевыделительную систему.

Уменьшает уровень общего холестерина, холестерина ЛПВП, фибриногена сыворотки и увеличивает субфракцию ЛПВП-С2.

Ралоксифен улучшает минеральную плотность костной ткани и уменьшает возможность переломов позвоночника, но не переломов бедра, снижает заболеваемость раком эндометрия. По данным Американского Эндокринологического и Северо-Американского Менопаузального обществ ралоксифен снижает риск развития рака молочной железы. Ралоксифен снижает частоту переломов позвонков у женщин в постменопаузе как с имевшимися в анамнезе переломами позвонков, так и без них. Он показан при высоком риске гиперпластических процессов в молочной железе и эндометрии.

Ралоксифен, как и тамоксифен, были одобрены FDA для женщин в постменопаузе в 2007 году для профилактики РМЖ, поскольку с уровнем доказательности А снижается риск инвазивного РМЖ с более низким риском нежелательной стимуляции эндометрия. В связи с последним считается, что ралоксифен обладает лучшими клиническими свойствами в качестве профилактического средства.

Тиболон

По данным Норвежского исследования тиболон, зарегистрированный как средство для терапии менопаузальных симптомов в 90 странах мира и еще в 45 странах для профилактики остеопороза, приводил к увеличению заболеваемости РМЖ на 1 случай на каждые 475 женщин.

Аналогичные данные были получены в исследованиях Инициативы по охране здоровья женщин (WHI). Исследования WHI с уровнем доказательности А показали, что тиболон увеличивает риск рецидива после лечения РМЖ, особенно у женщин, получавших ингибиторы ароматазы.

Препарат тиболон после перорального приема метаболизируется в печени и тонком кишечнике с образованием биологически активных субстанций, обладающих эстрогенными, прогестагенными и андрогенными свойствами.

В отличие от эстрогенов тиболон не проявляет пролиферирующей активности в отношении эндометрия и молочных желез, но купирует симптомы климактерического синдрома сопоставимо по эффективности с терапией аналогами эстрадиола: 2,5 мг тиболона эквивалентно по действию 1-1,5 мг 17 β -эстрадиола.

4.2. Нестероидный гормон эпифиза мелатонин для коррекции менопаузальных расстройств и рак молочной железы

Рассмотрим характеристики применения нестероидного гормона эпифиза мелатонина для коррекции менопаузальных расстройств и взаимосвязь его с раком молочной железы.

Мелатонин – основной гормон эпифиза, регулятор циркадного ритма всех живых организмов. К другим важнейшим функциям мелатонина относится его антиоксидантная активность в организме животных. Вырабатывается основными секреторными клетками эпифиза – пинеалоцитами.

В организме человека мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофан, которая участвует в синтезе нейромедиатора (нейропередатчика) серотонина, а он, в свою очередь, под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин.

Показано, что мелатонин является индолным производным серотонина и синтезируется ночью ферментами N-ацетилтрансферазой и гидроксиндол-O-метилтрансферазой [Анисимов В.Н., Виноградова И.А., 2008].

Основное влияние мелатонина на эндокринную систему у многих видов заключается в торможении секреции гонадотропинов. Кроме того, снижается, но в меньшей степени, секреция других тропных гормонов передней доли гипофиза – кортикотропина, тиротропина, соматотропина.

Мелатонин снижает чувствительность клеток передней доли к фактору выделения гонадотропина и может подавлять его секрецию.

Данные экспериментов свидетельствуют о том, что под влиянием мелатонина повышается содержание ГАМК – в ЦНС и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе. Известно, что ГАМК является тормозным медиатором в ЦНС, а снижение активности серотонинэргических механизмов может иметь значение в патогенезе депрессивных состояний.

Одним из основных действий мелатонина является регуляция сна. Мелатонин – основной компонент системы организма, задающий темп.

Он принимает участие в создании циркадного (циркадианного) ритма: он непосредственно воздействует на клетки и изменяет уровень секреции других гормонов и биологически активных веществ, концентрация которых зависит от времени суток [Анисимов В.Н., 2006].

Дефицит эндогенного мелатонина приводит к нехватке гонадоингибина, что запускает через сложную систему нейронов возникновение приливов.

Применение мелатонина при КС у женщин в пери- и постменопаузе обеспечивает существенное улучшение их самочувствия (снижается частота приливов, восстанавливается качество сна, уменьшается чувство усталости).

В исследованиях последних лет показано, что со второй половины жизни происходит инволюционное снижение функции эпифиза, причем наиболее существенным нарушением является снижение амплитуды ночного подъема мелатонина [Анисимов В.Н., 2006; Анисимов В.Н., Виноградова И.А., 2008].

Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между снижением синтеза гормона эпифиза мелатонина и наступлением менопаузы.

Так, ряд исследователей зарегистрировали резкое снижение

(на 35%) уровня мелатонина в крови у женщин старше 50 лет, связанное с инволютивными процессами в эпифизе, сопровождающимся снижением его функциональной активности, при котором наиболее существенным нарушением является снижение амплитуды ночного подъема мелатонина [Анисимов В.Н., 2006; Анисимов В.Н., Виноградова И.А., 2008].

Снижение продукции мелатонина в эпифизе может быть обусловлено уменьшением количества адренорецепторов на мембранах пинеалоцитов, снижением способности постганглионарных нервов к синтезу и высвобождению медиатора, уменьшением концентрации в эпифизе предшественников мелатонина или активности ферментов.

Дефицит эндогенного мелатонина приводит к дезадаптации организма и возникновению климактерического синдрома. Применение мелатонина при КС у женщин в пери- и постменопаузе обеспечивает существенное улучшение их самочувствия (снижается частота приливов, восстанавливается качество сна, уменьшается чувство усталости) [Брюхина Е., Усольцева Е., 2016; Ярмолинская М.И. и др., 2021].

При этом действие мелатонина препятствует процессам, ведущим к старению и раку. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях было показано ингибирующее влияние мелатонина на канцерогенез молочной железы. Из эпидемиологических исследований было выдвинуто предположение, что мелатонин оказывает значительное апоптотическое, ангиогенное, онкостатическое и антипролиферативное действие на различные опухолевые клетки [Анисимов В.Н., 2006; Анисимов В.Н., Виноградова И.А., 2008].

Мелатонин подавляет образование свободных радикалов кислорода и стимулирует систему антиоксидантной защиты. На

генетическом уровне он ингибирует эффект мутагенов, а также подавляет экспрессию онкогенов.

Существуют весьма достоверные доказательства того, что мелатонин подавляет рак на этапах инициации, прогрессирования и метастазирования. Помимо этого, мелатонин обладает способностью уменьшать токсические последствия противоопухолевых препаратов при одновременном повышении их эффективности.

Таким образом, применение нестероидного гормона эпифиза мелатонина для купирования менопаузальных расстройств у женщин, особенно после лечения РМЖ, может иметь преимущества по сравнению со стероидными гормонами в связи с его антиканцерогенными и геропротекторными свойствами, а также способностью улучшать физическое самочувствие пациентов на фоне противоопухолевой терапии.

Глава 5.

Негормональная медикаментозная коррекция менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы

Коррекция климактерических расстройств у больных РМЖ является методом поддержания не только качества жизни, но и ее продолжительности, в том числе за счет снижения частоты отказа от противорецидивной терапии из-за развития КС. Самым эффективным методом лечения остается менопаузальная гормонотерапия (МГТ), которая, за некоторыми исключениями, противопоказана при РМЖ.

Альтернативой МГТ для купирования вазомоторных симптомов являются фитоэстрогены и ингибиторы обратного захвата серотонина (и норадреналина) [Радзинский В.Е. и др., 2015].

К негормональным препаратам для коррекции менопаузальных расстройств у больных РМЖ относятся следующие группы препаратов:

- фитоэстрогены,
- фитогормоны,
- нейроактивные фармакологические средства,
- нейротропные аминокислоты.

5.1. Фитоэстрогены

Фитоэстрогены – вещества растительного происхождения, функционально (но не структурно) близкие эстрогенам и представляющие собой нестероидные вещества класса полифеноль-

ных соединений, поэтому способные связываться с теми же рецепторами, что и эстрогены, с той лишь разницей, что действие фитоэстрогенов значительно слабее, но вполне достаточное для того, чтобы облегчить состояние женщины.

К основным классам фитоэстрогенов относят:

✓ Изофлавоны (генистеин, дайдзеин, биоханин, формонетин), которые содержатся в соевых бобах и клевере; они наиболее близки по структуре и оказываемому действию к эстрогенам.

✓ Лигнаны (энтеролактон, энтеродиол) – содержатся в зерновых и овощах, частично в масличных.

✓ Куместаны (куместрол) – содержатся в клевере, люцерне и брюссельской капусте.

Изофлавоны структурно сходны с эстроном. В некоторых тканях изофлавоны вызывают проэстрогенный ответ, в других подавляют эстрогенные эффекты, что объясняется различным сродством к двум подтипам рецепторов эстрогенов (РЭ). Если аффинность эстрадиола к РЭ принять за 100%, то аффинность генистеина к РЭ-альфа составит 5%, к РЭ-бета – 36%, то есть в отношении РЭ-бета генистеин проявляет активность, сравнимую с активностью эстрогена.

Исходя из этого, становится понятным, почему фитоэстрогены безопасны с точки зрения избыточной пролиферации и не требуют прогестагенного прикрытия: низкое сродство к РЭ-альфа не позволяет фитоэстрогенам осуществить ростовые функции.

Кроме того, фитоэстрогены стимулируют в печени продукцию глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит

к снижению биологической доступности не только эстрогенов, но и андрогенов, относительный избыток которых в постменопаузе неблагоприятен ввиду кардиометаболического риска.

Наконец, связываясь с РЭ, фитоэстрогены блокируют взаимодействие с рецептором эндогенного эстрадиола, поэтому, будучи намного слабее эстрадиола, фитоэстрогены оказывают антиэстрогенное или эстрогенное действие в условиях, соответственно, высокой или низкой эстрогенной насыщенности, в связи с чем их относят природным селективным модуляторам РЭ.

Из-за такого селективного эстрогенного/антиэстрогенного действия в зависимости от условий эстрогенной насыщенности изофлавоны не только не оказывают пролиферативного действия, но также обладают протективным эффектом в отношении эстроген-зависимой, в том числе злокачественной, клеточной пролиферации.

Ингибирующее влияние фитоэстрогенов на ангиогенез также является основанием предполагать, что они обладают противоопухолевой активностью.

Механизм действия фитоэстрогенов на вазомоторную симптоматику климактерического синдрома до конца не ясен, наиболее вероятным объяснением является их воздействие на РЭ гипоталамуса и, возможно, других структур головного мозга.

5.2. Фитогормоны

Фитогормоны – разнородная группа природных нестероидных растительных соединений, которые не оказывают прямого воздействия на эстрогенные рецепторы, но обладают эстрогено-

подобным эффектом и положительно влияют на симптомы менопаузы.

Фитогормоны обладают положительными клиническими эффектами в отношении вазомоторных (устраняет приливы жара, оказывает гипотензивное действие) и психоэмоциональных симптомов, костного метаболизма и не оказывающие негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему, эндометрий и молочные железы.

Из препаратов фитогормонов наиболее известны экстракты из корневища цимицифуги кистевидной (клопогон кистевидный, *Cimicifuga racemosa*, *Black cohosh*). Механизм действия экстракта цимицифуги объясняют наличием в нем достаточных количеств тритерпеновых гликозидов, воздействующих на структуры ЦНС через рецепторы серотонина, дофамина и норадреналина в головном мозге в связи с чем, экстракт цимицифуги не является фитоэстрогеном в классическом его понимании.

В настоящий момент недостаточно доказательств в поддержку использования препаратов цимицифуги для лечения менопаузальных симптомов.

Тем не менее, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России 2021 г. «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», применение лекарственных препаратов цимицифуги кистевидной корневищ экстракт (по АТХ – прочие препараты, применяемые в гинекологии) рекомендуется женщинам при наличии у них противопоказаний к МГТ или иных факторов, препятствующих ее назначению, для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести.

Продолжают обсуждаться вопросы возможной гепатотоксичности цимицифуги, и эти препараты должны с осторожностью применяться у пациенток с заболеваниями печени. Признано необходимым дальнейшее изучение этого вопроса.

5.3. Нейроактивные фармакологические средства (нейромедиаторы)

Нейромедиаторы (нейротрансмиттеры, посредники, «медиаторы») – биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрохимического импульса от нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами, а также, например, от нейронов к мышечной ткани или железистым клеткам.

К нейромедиаторам относятся:

- ✓ аминокислоты (гамма-аминомасляная кислота – ГАМК, глицин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота),
- ✓ катехоламины (адреналин, норадреналин, допамин, гистамин, серотонин),
- ✓ гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и млекопитающих,
- ✓ селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Для коррекции менопаузальных расстройств используются следующие нейротропные аминокислоты: β -аланин, глицин, глутаминовая кислота.

Бета-аланин оказывает прямое воздействие на расширение периферических кожных сосудов, которое лежит в основе вегетативных реакций при климаксе (приливы, ощущение тепла, жара, головная боль).

Эти вазомоторные реакции обусловлены активностью терморегуляторных центров в гипоталамусе вследствие нарушений баланса церебральных нейротрансмиттеров, возникающих при прекращении секреции гормонов яичниками. Способствует насыщению периферических рецепторов нейротрансмиттеров.

Бета-аланин взаимодействует с глициновыми рецепторами, что способствует быстрой нормализации активности терморегуляторной зоны гипоталамуса, способствует улучшению когнитивных функций (памяти и концентрации внимания).

Эффективность бета-аланина (клималанина) доказана в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. Препарат обладает двойным механизмом действия и блокирует как периферический, так и центральный механизмы развития приливов.

Бета-аланин дает быстрый эффект и способен купировать вегетососудистые пароксизмы в течение нескольких минут. Результаты лечения бета-аланином не зависели от характера менопаузы (естественная или искусственная), а эффект препарата проявлялся как при легких, так и среднетяжелых и тяжелых приливах [Юренева С.В., Моисеев С.В., 2010].

В отличие от препаратов психотропного действия, в частности антидепрессантов и габапентина, бета-аланин хорошо переносится и не вызывает какие-либо серьезные нежелательные реакции.

В связи с этим препарат можно применять при любой тяжести климактерического синдрома, в том числе при легком его

течении, когда особое значение приобретает безопасность лечения.

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России 2021 г. «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», рекомендуется назначение лекарственных препаратов бета-аланина женщинам при наличии у них противопоказаний к МГТ или иных факторов, препятствующих назначению МГТ для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

Глицин как нейромедиаторная аминокислота проявляет двойное действие. Глициновые рецепторы имеются во многих участках головного и спинного мозга.

Связываясь с рецепторами, глицин вызывает «тормозящее» воздействие на нейроны, уменьшает выделение из нейронов «возбуждающих» аминокислот, таких как глутамат, и повышает выделение ГАМК. Также глицин связывается со специфическими участками NMDA-рецепторов и таким образом способствует передаче сигнала от возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата. В спинном мозге глицин приводит к торможению мотонейронов, что позволяет использовать глицин в неврологической практике для устранения повышенного мышечного тонуса.

Действие глицина на центральную нервную систему способствует нормализации психического состояния женщины. При применении глицина уменьшаются симптомы вегетососудистой дистонии, улучшается сон.

Такое действие препарата способно уменьшить проявления климакса и убрать дискомфорт, который женщины испытывают

в этот особый период. Он не имеет гормонального воздействия на организм, поэтому абсолютно безвредный для здоровья, особенно при повышенном риске развития РМЖ или при уже имеющемся заболевании.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/СИОЗН)

К препаратам СИОЗС/СИОЗН относятся циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, венлафаксин, десвенлафаксин, флуоксетин.

По данным Международного общества по менопаузе (IMS) СИОЗС/СИОЗН эффективно купируют вазомоторные симптомы у женщин в постменопаузе.

Однако в Российской Федерации СИОЗС/СИОЗСН и габапентин не имеют зарегистрированных показаний к применению при климактерическом синдроме. Использование габапентина для лечения ВМС ограничено вследствие широкого спектра серьезных побочных эффектов.

В целом при использовании нейроактивных средств нужно помнить об их потенциальных побочных эффектах (тошнота, чрезмерная седация, сонливость), необходимости подбора дозы (титрования) и постепенного ее снижения при отмене терапии, за исключением современных СИОЗС, которые, как правило, применяются по одной таблетке в сутки.

Только пароксетин одобрен FDA для лечения вазомоторных симптомов. Пароксетин в дозе 10 мг/сут особенно эффективен при облегчении психологических и вазомоторных симптомов КС (на 57% снижает проявления тревоги и депрессии, на 61% уменьшает вазомоторную симптоматику), в меньшей степени

улучшает физическое состояние (на 33%) и не влияет на сексуальную дисфункцию.

У женщин, имевших РМЖ в анамнезе, СИОЗС (пароксетин) являются основными для коррекции КС, однако следует избегать применения пароксетина у женщин, получающих тамоксифен из-за его влияния на метаболизм и снижение эффективности, и отдавать предпочтение другим средствам (например, венлафаксину и циталопраму).

СИОЗС не влияют на активность ингибиторов ароматазы и могут безопасно использоваться у женщин, получающих данные препараты.

В начале лечения обычно требуется постепенно увеличивать дозу препарата с целью минимизации побочных эффектов. Отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение не менее чем 2 недель во избежание появления симптомов отмены.

5.4. Коррекция постменопаузального остеопороза

В постменопаузе происходит потеря костной массы, которая наиболее выражена в первые 3-5 лет постменопаузы. Женщины с высоким риском переломов в постменопаузе, особенно в случаях рецидива РМЖ, должны получать необходимую терапию.

При этом не рекомендуется применение МГТ у женщин в возрасте старше 60 лет с единственной целью профилактики остеопороза.

Рекомендуется при наличии факторов риска остеопороза проводить оценку индивидуальной 10-летней вероятности пере-

ломов (FRAX) у женщин в постменопаузе старше 50 лет. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1a) Для всех женщин отмечена необходимость контроля показателя 10-летнего абсолютного риска перелома (FRAX).

Мощным ингибитором резорбции кости являются бисфосфонаты, которые снижают скорость потери костной массы. Доказана их эффективность в профилактике переломов позвонков и бедра. Более того, бисфосфонаты могут предотвратить метастазирование в кости при РМЖ.

Пероральные бисфосфонаты (алендронат натрия, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота) можно назначать ежедневно или ежемесячно при отсутствии противопоказаний со стороны пищевода и желудка.

Возможно внутривенное введение ибандроновой кислоты (3 мг 1 раз в 3 месяца внутривенно), золедроновой кислоты (5 мг внутривенно капельно) 1 раз в год.

Лечение проводится в течение 3-5 лет. Однако женщины с высоким риском переломов позвонков могут продолжить лечение свыше 5 лет с учетом противопоказаний. У женщин, которые принимали бисфосфонаты от 3 до 5 лет, следует оценить риск переломов, после чего в случаях с низким и средним риском необходимо прекратить прием этих препаратов на некоторое время.

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена ралоксифен и базедоксифен – снижают частоту переломов позвонков у женщин в постменопаузе как с имевшимися в анамнезе переломами позвонков, так и без них. Они показаны при высоком риске гиперпластических процессов в молочной железе и эндометрии.

Базедоксифен не зарегистрирован в Российской Федерации.

Для лечения постменопаузального остеопороза рекомендовано назначение деносумаба Деносумаб – человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора В (RANKL). При подкожном применении в течение 6 мес. в дозе 60 мг значительно снижает риск переломов костей различной локализации.

Деносумаб обладает быстрым и обратимым антирезорбтивным эффектом, снижая костную резорбцию и увеличивая массу и прочность кортикальной и трабекулярной кости. Эффект деносумаба не зависит от факторов риска, возраста пациента и исходного состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Деносумаб предотвращает потерю и сохраняет прочность кости у пациенток, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу гормонозависимого рака молочной железы.

Пациентам с тяжелым остеопорозом, множественными переломами и/или очень низкой плотностью костной ткани необходимо назначать в качестве терапии первой линии анаболические препараты терипаратид или абалопаратид.

Терипаратид – аналог паратиреоидного гормона – увеличивает минеральную плотность кости путем стимуляции остеогенеза.

Терипаратид показан для лечения тяжелых форм постменопаузального остеопороза – ежедневные подкожные инъекции в течение не более 18 мес.

Все женщины, получающие терапию остеопороза, исключая анаболики, должны употреблять кальций и витамин D или принимать добавки, содержащие витамин D.

Для пациенток с большим риском низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) необходимо проводить мониторинг лечения остеопороза каждые 1-3 года.

Международной организацией по остеопорозу рекомендуется использовать биохимические маркёры ремоделирования костной ткани у женщин с ОП в постменопаузе для мониторинга антирезорбтивной терапии.

Глава 6.

Немедикаментозная коррекция менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы

Хотя все больше женщин используют медикаментозные препараты для купирования климактерических расстройств, опросы женщин, проводимые в специальных исследованиях, свидетельствуют о широком применении немедикаментозных подходов, которые зачастую более эффективны в облегчении вегетососудистых климактерических симптомов. Для немедикаментозной коррекции менопаузальных расстройств применяются такие методы, как:

- ✓ нормализация образа жизни и сна,
- ✓ повышение физической активности,
- ✓ диетотерапия,
- ✓ лечебная физкультура,
- ✓ физиотерапия,
- ✓ санаторно-курортное лечение.

Исследование *нормализации образа жизни* на купирование климактерических симптомов было проведено в Великобритании. Опрос женщин показал, что от 57% до 72% отметили пользу от изменения поведения и следования здоровому образу жизни. Изменение поведения и стиля жизни оказалось даже более эффективным для снижения вазомоторных симптомов и улучшения общего самочувствия, чем применение растительных препаратов.

Медитация, релаксация, управляемое дыхание и методы когнитивной терапии по мнению многих специалистов представ-

ляются эффективными для купирования вазомоторных симптомов, хотя данные об их эффективности не подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями.

Для улучшения качества жизни рекомендуются регулярные физические занятия.

Физическая активность способствует снижению массы тела. Ранее полагали, что поскольку в жировой ткани происходит преобразование андрогенов в эстрогены, она может играть защитную роль в отношении приливов. Однако результаты крупных эпидемиологических исследований последних лет показали, что женщины с более высоким ИМТ и большим количеством жира чаще испытывают приливы по сравнению с худыми сверстницами.

Физические упражнения могут облегчать приливы, улучшать настроение и качество жизни. Регулярные физические упражнения, снижение массы тела и могут минимизировать приливы.

Физические упражнения снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность. У физически активных лиц наблюдаются лучший метаболический профиль, баланс, мышечная сила, когнитивные способности и качество жизни.

Кардиологические заболевания, инсульт, переломы и рак молочной железы и толстой кишки встречаются гораздо реже у физически активных лиц. Регулярные физические нагрузки, особенно ходьба, повышают кислородный обмен, снижают уровень инсулина, нормализуют углеводный обмен. Предлагается ежедневная ходьба на свежем воздухе в течение 30 мин.

Лечебная физкультура может быть рекомендована в виде

утренней гимнастики или занятий в группе. Положительный эффект оказывает ежедневная утренняя (продолжительностью 10-15 мин) гигиеническая гимнастика в виде комплекса упражнений, направленных на улучшение общего тонуса сердечно-сосудистой системы и снятие мышечного гипертонуса.

Для тренировки мышц тазового дна предлагается гимнастика Кегеля, ориентированная на укрепление периуретральных и перивагинальных мышц, анального сфинктера, увеличение функционального объема мочевого пузыря без участия брюшных, ягодичных и бедренных мышц.

Оптимальные физические нагрузки составляют как минимум 150 минут упражнений средней интенсивности в неделю. Однако, рекомендованная интенсивность аэробной активности должна учитывать физическое состояние пожилых людей. Физические нагрузки рекомендовали с учетом состояния здоровья и переносимости. Тип упражнений и их объем определяет врач.

Диетотерапия также входит в комплекс немедикаментозной терапии. Очень большое значение имеет правильное питание. В рационе женщины должны преобладать овощи и фрукты, жиры растительного происхождения. Потребление углеводов необходимо ограничить. В этот период рекомендуют включать в ежедневный рацион пищу, богатую фитоэстрогенами, например, сою, льняное масло, листья петрушки и др.

Дефицит витаминов восполняют с помощью витаминных комплексов, в состав которых обязательно должны входить витамины А, С, Е. Изменение диеты может облегчить приливы, улучшить настроение и качество жизни. Для постепенного снижения массы тела составляли диету с пониженной энергетической ценностью, отнимая от суммарного расхода энергии 600

ккал.

Рекомендован дробный прием пищи 5-6 раз/сут. порциями небольшого объема в одно и то же время.

В рацион рекомендовано включать продукты, содержащие сложные углеводы (злаки, фрукты, овощи), богатые пищевыми волокнами; ограничивать употребление простых углеводов, насыщенных жиров, соли (до 3 г/сут.), не рекомендован кофе, алкоголь.

Снижение массы тела лишь на 5-10% достаточно для коррекции многих нарушений, ассоциированных с синдромом инсулинорезистентности.

Физиотерапия традиционно считалась абсолютно противопоказанной онкологическим пациентам. Онкология и физиотерапия всегда были несовместимыми областями медицины. В настоящее время физиотерапевтические методы широко используются в комплексной системе реабилитационных мероприятий больных РМЖ.

Общие физиовоздействия (оказывающие седативное, гипотензивное, нормализующее действие на организм в целом):

- ✓ аэроионотерапия,
- ✓ общие сухие углекислые ванны,
- ✓ общая индифферентная или теплая лечебная ванна (йодобромная, хлоридно-натриевая, жемчужная, кислородная, хвойная),
- ✓ дозированная физическая нагрузка,
- ✓ психотерапия (индивидуальная и групповая),
- ✓ электросон.

Локальные физиовоздействия (на отдельные зоны тела с центральным седативным, гипотензивным эффектом):

✓ различные виды массажа, выполняемые с помощью специальных механических приспособлений (ритмический пневмомассаж, система прерывистой пневматической компрессии «Лимфа-Э», «аквавиброн» – вибромассаж).

Санаторно-курортное лечение, как и некоторые виды физиотерапии в последние годы стали частью комплекса реабилитационных мероприятий у больных раком молочной железы. Раньше больным с онкологическими заболеваниями не рекомендовали санаторно-курортное лечение.

Это связано с тем, что очень многие лечебные факторы и процедуры не могут проводиться при этой патологии, но сейчас таким пациентам могут предложить специальные программы лечения. Врачи уже не используют практику, когда при любой онкопатологии строго запрещали такую терапию. Существуют процедуры, которые могут благоприятно отразиться на общем самочувствии и здоровье пациента и помочь ему бороться с болезнью.

Санатории принимают онкологических больных III клинической группы независимо от сроков давности радикального лечения. Это пациенты, полностью прошедшие курс лечения (химиотерапию, лучевую терапию и т.д.), не имеющие рецидивов и метастазов.

Сроки направления на санаторно-курортное лечение следующие: для местных санаториев не ранее 3-6 месяцев, а для курортов – не ранее 6-12 месяцев после окончания радикального лечения.

Сезон для направления онкологических больных на санаторно-курортное лечение определяется следующими соображениями: лечение в местных санаториях или же на курортах той климатической зоны, где проживает больной, возможно в любое время года, жителей более северных районов направлять на южные курорты следует преимущественно в осенне-зимний период с целью ограничения инсоляции.

Такие санаторно-курортные факторы, как климатотерапия, питьевое лечение минеральными водами, индифферентные изотермические ванны, занятия в водоемах и бассейнах способствуют улучшению общего состояния больных, восстановлению нарушенных функциональных показателей, повышению работоспособности и, соответственно, повышению качества жизни данной группы больных.

Санаторно-курортное лечение оказывает большое влияние и на психоэмоциональное состояние онкологических больных: пациенты, попадая в обстановку санаторно-курортного учреждения, перестают фиксировать свои соматические ощущения, и, вовлекаясь в ритм курортного распорядка, выходят из тяжелой стрессовой ситуации, связанной как с самим онкологическим заболеванием, так и с последствиями его радикального лечения.

В литературе имеются данные о благоприятном воздействии санаторно-курортного лечения на психическое состояние онкологических больных.

В механизме лечебного действия природных и физических факторов существенную роль играет ряд факторов: улучшение регулирующих механизмов ЦНС и эндокринной системы, выраженный седативный эффект, влияние на возбудимость и прово-

димось периферических нервов, изменение рецепторной чувствительности, снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, сосудорасширяющее, иммуномодулирующее действие, улучшение гемодинамики, микроциркуляции, что способствует не только улучшению общего состояния и восстановлению нарушенных показателей, но и психологической адаптации больных.

Заключение

Коррекция климактерических расстройств у больных РМЖ является методом поддержания не только качества жизни, но и ее продолжительности, в том числе за счет снижения частоты отказа от противорецидивной терапии. Самым эффективным методом лечения остается менопаузальная гормонотерапия (МГТ), которая, из соображений безопасности, за некоторыми исключениями, противопоказана при РМЖ.

Хотя эстрогены в исследовании Инициативы по охране здоровья женщин (WHI) не увеличивали риск развития РМЖ, данных по безопасности, подтверждающих использование эстрогенов у выживших после лечения РМЖ, недостаточно. Единичные рандомизированные исследования сообщили о более высоком увеличении частоты рецидивов рака молочной железы.

Фитоэстрогены и ингибиторы обратного захвата серотонина (и норадреналина) являются альтернативой для купирования вазомоторных симптомов и могут использоваться в том числе у больных РМЖ.

Для купирования менопаузальных расстройств помимо эстрогенов применяются синтетические селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. Селективный ингибитор эстрогенов ралоксифен снижает частоту переломов позвонков у женщин в постменопаузе как с имевшимися в анамнезе переломами позвонков, так и без них. Он показан при высоком риске гиперпластических процессов в молочной железе и эндометрии. Ралоксифен, как и тамоксифен, был одобрен FDA для женщин в постменопаузе в 2007 году для профилактики РМЖ, поскольку с уровнем доказательности А снижает риск инвазивного РМЖ с более низким риском нежелательной стимуляции эндометрия. В

связи с последним считается, что ралоксифен обладает лучшими клиническими свойствами в качестве профилактического средства.

При наличии противопоказаний к назначению МГТ для купирования вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе рекомендуется назначение нейромедиаторов, в том числе бетааланина (клималанина), который дает быстрый эффект и способен купировать вегетососудистые пароксизмы в течение нескольких минут.

Применение нестероидного гормона эпифиза мелатонина для купирования менопаузальных расстройств у женщин, особенно после лечения РМЖ, может иметь преимущества по сравнению со стероидными гормонами в связи с его антиканцерогенными и геропротекторными свойствами, а также способностью улучшать физическое самочувствие пациентов на фоне противоопухолевой терапии.

У женщин, имевших РМЖ в анамнезе, СИОЗС (пароксетин) является основным для коррекции КС, однако следует избегать применения пароксетина у женщин, получающих тамоксифен из-за его влияния на метаболизм и снижение эффективности, и отдавать предпочтение другим средствам (например, венлафаксину и циталопраму).

При отсутствии эффекта от негормональных препаратов при коррекции климактерических расстройств у больных РМЖ возможно решение вопроса о терапии вагинальными эстрогенами. Для женщин с РМЖ возможно применение низких доз вагинального эстрогена, но из-за потенциального риска небольшого увеличения циркулирующих эстрогенов следует его назначать после консультации лечащего онколога.

В постменопаузе происходит потеря костной массы, которая наиболее выражена в первые 3-5 лет постменопаузы. Женщины с высоким риском переломов в постменопаузе, особенно в случаях рецидива РМЖ, должны получать необходимую терапию. При этом не рекомендуется применение МГТ у женщин в возрасте старше 60 лет с единственной целью профилактики остеопороза.

Для всех женщин старше 50 лет в постменопаузе отмечена необходимость контроля показателя 10-летнего абсолютного риска перелома (FRAX). Доказана эффективность бисфосфонатов в профилактике переломов позвонков и бедра. Более того, бисфосфонаты могут предотвратить метастазирование в кости при РМЖ.

Для лечения постменопаузального остеопороза рекомендовано назначение деносумаба. Деносумаб предотвращает потерю и сохраняет прочность кости у пациенток, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу гормонозависимого РМЖ.

Пациентам с тяжелым остеопорозом, множественными переломами и/или очень низкой плотностью костной ткани необходимо назначать в качестве терапии первой линии анаболические препараты терипаратид или абалопаратид.

Терипаратид – аналог паратиреоидного гормона – увеличивает минеральную плотность кости путем стимуляции остеогенеза. Терипаратид показан для лечения тяжелых форм постменопаузального остеопороза – ежедневные подкожные инъекции в течение не более 18 мес.

Все женщины, получающие терапию остеопороза, исключая анаболики, должны употреблять кальций и витамин D или принимать добавки, содержащие витамин D.

Для немедикаментозной коррекции менопаузальных расстройств применяются такие методы, как нормализация образа жизни и сна, повышение физической активности, диетотерапия, лечебная физкультура, физиотерапия, санаторно-курортное лечение.

Контрольные вопросы

1. Эпидемиология рака молочной железы.
2. Климактерический период. Общая характеристика.
3. Менопаузальный переход (перименопауза). Общая характеристика.
4. Менопауза. Типы. Периоды. Стадии. Характеристика.
5. Климактерический синдром. Типы нарушений. Характеристика.
6. Менопаузальный индекс Куппермана. Характеристика.
7. Менопаузальный индекс Кирретман в модификации, Е.В. Уваровой. Характеристика.
8. Анкетирование женщин по шкале Грина.
9. Влияние применения менопаузальной эстрогеновой терапии на риск развития рака молочной железы. Общая характеристика.
10. Влияние применения комбинированных (эстроген плюс прогестаген) препаратов на риск развития рака молочной железы. Общая характеристика.
11. Применение менопаузальной гормональной терапии и риск рецидива заболевания после лечения рака молочной железы. Общая характеристика.
12. Альтернативные методы лечения климактерических расстройств у больных, леченных по поводу рака молочной железы. Общая характеристика.
13. Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов как альтернативный метод лечения климактерических расстройств у больных, леченных по поводу рака молочной железы. Общая характеристика.

14. Нестероидный гормон эпифиза мелатонин для коррекции менопаузальных расстройств и рак молочной железы. Общая характеристика.

15. Негормональная медикаментозная коррекция менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы. Общая характеристика.

16. Фитоэстрогены. Общая характеристика.

17. Фитогормоны. Общая характеристика.

18. Нейромедиаторы. Общая характеристика.

19. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Общая характеристика.

20. Коррекция постменопаузального остеопороза.

21. Немедикаментозная коррекция менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы. Общая характеристика.

22. Нормализация образа жизни и сна как метод немедикаментозной коррекции менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы.

23. Повышение физической активности как метод немедикаментозной коррекции менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы.

24. Диетотерапия как метод немедикаментозной коррекции менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы.

25. Лечебная физкультура как метод немедикаментозной коррекции менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы.

26. Физиотерапия как метод немедикаментозной коррекции менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы.

27. Санаторно-курортное лечение как метод немедикаментозной коррекции менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы.

28. Влияние применения прогестерона на риск развития рака молочной железы.

29. Общая характеристика эстрогеновых рецепторов.

30. Влияние путей введения гормонов (пероральный, трансдермальный) на риск развития рака молочной железы.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Среди факторов риска развития РМЖ выделяют все, кроме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	связанные с репродуктивной функцией	
б	эндокринно-метаболические	
в	передающиеся половым путем	+
г	генетические	
д	вирусные	+

2. В молекулярно-генетической классификации РМЖ выделяют подтипы, кроме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	люминальный А	
б	люминальный В (HER2 негативный)	
в	люминальный А (HER2 позитивный)	+
г	трижды негативный	

3. Основные эстрогены, циркулирующие в организме человека

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эстрадиол	+
б	эстрон	+
в	эстриол	+
г	андростендион	
д	тестостерон	

4. Предшественниками эндогенных эстрогенов являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	андростендион	+
б	эстрадиол	
в	тестостерон	+
г	эстрон	
д	прогестерон	

5. Соотношение альфа и бета рецепторов эстрогенов одинаковое

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в органах репродуктивной системы, печени, костях	
б	в молочной железе и матке	
в	в матке, придатках и гипофизе	+
г	в молочной железе и ЖКТ	
д	в ЦНС и молочной железе	+

6. Использование экзогенного прогестина у женщин в постменопаузе

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличивает риск рака молочной железы	+
б	не увеличивает риск рака молочной железы	
в	уменьшает риск рака молочной железы	
г	не влияет на риск рака молочной железы	
д	в клетках РМЖ прогестерон действует непосредственно на прогестерон-экспрессирующие клетки и способствует пролиферации	+

7. Менопауза – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	стойкое прекращение менструаций	+
б	начинается после 45 лет и длится от 2 до 6 лет	
в	это временной промежуток от менопаузы до стойкого прекращения гормональной функции яичников	
г	это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников	+
д	дата оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации	+

8. Фазы климактерического переходного периода

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пременопауза	+
б	менопауза	+
в	постменопауза	+
г	менопаузальный переход	
д	ранняя менопауза	

9. Стадии климактерического переходного периода

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поздняя стадия	+
б	последняя стадия	
в	перименопауза	
г	ранняя стадия	+
д	климактерический период	

10. Климактерический период – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	менопаузальный переход	+
б	пременопауза	
в	постменопауза	
г	перименопауза	
д	менопауза	

11. Климактерический синдром характеризуется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	приливами	+
б	гипергидрозом,	+
в	сердцебиением	+
г	нарушением сна	+
д	протеинурией	

12. Тяжесть климактерического синдрома оценивается при помощи

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	менопаузального индекса	+
б	индекса массы тела	
в	индекса Куппермана	+
г	шкалы Грина	+
д	индекса NYHA	

13. Группы климактерических симптомов для оценки тяжести климактерического синдрома

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	психические расстройства	
б	психологические симптомы, физические симптомы, вазомоторные симптомы, сексуальные расстройства	+
в	кардиологические симптомы	
г	эндокринологические симптомы	
д	сердечно-сосудистые симптомы	

14. Эстроген-прогестагенные препараты для менопаузальной терапии по данным МАИР

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	относятся к группе 1 канцерогенных препаратов	+
б	не являются канцерогенами	
в	являются канцерогенами высокого риска	
г	являются канцерогенными агентами с достаточным доказательством у человека	+
д	недостаточно данных для оценки канцерогенного риска	

15. Исследование Инициативы по охране здоровья женщин (WHI) заключило, что эстрогены

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличивают риск РМЖ за счет влияния на occultный недиагностированный РМЖ, а не за счет развития рака de novo	+
б	использование одного эстрогена в течение менее 5 лет может снизить риск рака молочной железы у пациентов, начинающих терапию через много лет после наступления менопаузы	+
в	эстрогены увеличивают риск рака молочной железы после более чем 5-летнего использования, особенно у женщин в период менопаузы	+
г	эстрогены снижают риск РМЖ при применении более 5 лет в период менопаузы	
д	эстрогены повышают риск РМЖ при применении менее 5 лет в период менопаузы	

16. Эстрогенные препараты для менопаузальной терапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	являются канцерогенными агентами с ограниченным доказательством у человека	+
б	не являются канцерогенами	
в	являются канцерогенами высокого риска	
г	недостаточно данных для оценки канцерогенного риска	
д	являются канцерогенными агентами с достаточным доказательством у человека	

17. Экзогенные эстрогены в виде МГТ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в эксперименте существенно повышают уровень эстрадиола в ткани молочной железы.	+
б	у женщин с ожирением поступают в молочную железу из периферического кровообращения в меньшей степени по сравнению с местным синтезом	+
в	у женщин без ожирения поступают в молочную железу из периферического кровообращения в большей степени по сравнению с местным синтезом	+
г	у женщин без ожирения поступают в молочную железу из периферического кровообращения в меньшей степени по сравнению с местным синтезом	

18. Риск РМЖ при МГТ эстрогенами

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	представляется менее значительным у худых женщин	
б	представляется менее значительным у женщин с ожирением	+
в	не зависит от ИМТ	
г	представляется менее значительным, поскольку более зависит от местного синтеза у тучных женщин	+
д	представляется более значительным у худых женщин, поскольку более зависит от поглощения у худых женщин	+

19. Существуют доказательства, что прогестины

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	уменьшают риск рака молочной железы	
б	увеличивают риск рака молочной железы	+
в	не влияют на риск рака молочной железы	
г	активируют пул стволовых клеток и ускоряют образование опухоли	+
д	увеличивают риск РМЖ у женщин в постменопаузе в зависимости от дозы длительности воздействия	+

20. У женщин, принимающих комбинированную МГТ (эстроген плюс прогестин), наблюдается

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	значительное увеличение заболеваемости РМЖ по сравнению с женщинами, принимающими только эстрогенную терапию	+
б	значительное снижение заболеваемости РМЖ по сравнению с женщинами, принимающими только эстрогенную терапию	
в	одинаковая заболеваемость РМЖ по сравнению с женщинами, принимающими только эстрогенную терапию	
г	увеличение риска инвазивного РМЖ, который может возникнуть в течение 3–5 лет после начала лечения и постепенно возрастает после этого времени	+
д	особенно плюс МПА может быть более высокий риск РМЖ	+

21. Применение вагинальных эстрогенов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не увеличивает риск РМЖ	+
б	снижает риск РМЖ	
в	повышает риск РМЖ	
г	связано с большим риском РМЖ, чем применение эстроген-прогестагенных препаратов	
д	связано с меньшим риском РМЖ, чем применение эстроген-прогестагенных препаратов	+

22. Относительный риск РМЖ при использовании МГТ в течение 5-14 лет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вдвое больше, чем при использовании в течение 1-4 лет	+
б	вдвое ниже, чем при использовании в течение 1-4 лет	
в	выше для эстроген-рецептор-позитивных опухолей, чем для эстроген-рецептор-негативных опухолей	+
г	меньше при использовании МГТ, начиная с возраста 60 лет или у женщин с ожирением	+
д	ниже для эстроген-рецептор-позитивных опухолей, чем для эстроген-рецептор-негативных опухолей	

23. Относительный риск развития РМЖ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не зависит от состава и длительности использования МГТ	
б	зависит от состава и длительности использования МГТ	+
в	выше при применении только эстрогенов	
г	ниже при применении только эстрогенов	+
д	ниже при применении комбинированных препаратов	

24. Риск РМЖ у носительниц мутации BRCA1/2

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не зависит от применения ОК и МГТ	
б	зависит от применения ОК и МГТ	
в	больше связан с самой мутацией, чем с приемом гормональных препаратов	+
г	потенциально может незначительно увеличивать риск РМЖ	+
д	может быть клинически значимым	+

25. У женщин, страдающих и получавших лечение по поводу РМЖ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	МГТ противопоказана	+
б	МГТ не противопоказана	
в	МГТ влияет на риск рецидива заболевания	+
г	МГТ не влияет на риск рецидива заболевания	
д	МГТ увеличивает риск рецидива заболевания	+

26. Применение тиболона

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не увеличивает риск рецидива РМЖ	
б	увеличивает риск рецидива РМЖ	+
в	не влияет на риск рецидива РМЖ	
г	применяется как средство для терапии менопаузальных симптомов	+
д	показан для профилактики остеопороза	+

27. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМРЭ) – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нестероидные вещества класса полифенольных соединений	
б	разнородная группа природных нестероидных растительных соединений, которые не оказывают прямого воздействия на эстрогенные рецепторы, но обладают эстрогеноподобным эффектом	
в	химические соединения, напоминающие эстрогены, но не являющиеся стероидами	+
г	являются мощным ингибитором резорбции кости и снижают скорость потери костной массы	

28. К селективным модуляторам рецепторов эстрогена (СМРЭ) относятся все, кроме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ралоксифен	
б	тиболон	+
в	тамоксифен	
г	кломифен	
д	торемифен	
е	фульвестрант	

29. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	могут связываться с рецепторами эстрогенов, обладая избирательным как эстроген-агонистическим, так и эстроген-антагонистическим воздействием на различные органы и ткани	+
б	могут связываться с рецепторами эстрогенов, обладая избирательным эстроген-агонистическим воздействием на различные органы и ткани	
в	могут связываться с рецепторами эстрогенов, обладая избирательным эстроген-антагонистическим воздействием на различные органы и ткани	
г	преимущественно связываются либо с альфа-или бета-подтипом рецептора	+
д	преимущественно связываются с бета-подтипом рецептора	

30. Тамоксифен является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	антагонистом рецепторов эстрогенов в ткани молочной железы	+
б	агонистом рецепторов эстрогенов в ткани молочной железы	
в	агонистом в костях	+
г	частичным агонистом в эндометрии	+
д	частичным антагонистом в эндометрии	

31. Применение ралоксифена

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	улучшает минеральную плотность костной ткани и уменьшает возможность переломов позвоночника, но не переломов бедра	+
б	снижает заболеваемость раком эндометрия	+
в	снижает риск развития рака молочной железы	+
г	увеличивает заболеваемость раком эндометрия	
д	увеличивает риск развития рака молочной железы	

32. Торемифен в сравнении с тамоксифеном

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не обладает такими побочными явлениями, как приливы, потливость, вагинальные выделения, вагинальные кровотечения, тошнота, рвота, головокружение	+
б	обладает такими побочными явлениями, как приливы, потливость, вагинальные выделения, вагинальные кровотечения, тошнота, рвота, головокружение	
в	не имеет канцерогенного действия на эндометрий	+
г	имеет канцерогенное действие на эндометрий	
д	не может использоваться по тем же показаниям, что и тамоксифен с сопоставимой эффективностью	

33. К негормональным препаратам для коррекции менопаузальных расстройств относятся все, кроме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нейротропные аминокислоты	
б	нейроактивные фармакологические средства	
в	селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	+
г	фитоэстрогены	
д	фитогормоны	

34. Фитоэстрогены – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	химические соединения, напоминающие эстрогены, но не являющиеся стероидами	
б	вещества растительного происхождения,	+
в	функционально (но не структурно) близкие эстрогенам	+
г	нестероидные вещества класса полифенольных соединений	+
д	синтетические стероиды	

35. Механизм действия фитоэстрогенов связан с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	различным сродством к двум подтипам рецепторов эстрогенов	+
б	антиэстрогенным или эстрогенным действием	+
в	высоким сродством к альфа-рецепторам эстрогенов	
г	протективным эффектом в отношении эстроген-зависимой, в том числе злокачественной, клеточной пролиферации	+
д	воздействием на рецепторы эстрогенов гипоталамуса и, возможно, других структур головного мозга	+

36. К фитоэстрогенам относятся все, кроме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	изофлавоны	
б	лигнаны	
в	куместаны	
г	экстракты из корневища цимицифуги	+
д	генистеин	+

37. Фитогормоны – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	природные нестероидные растительные соединения	+
б	соединения, не оказывающие прямого воздействия на эстрогенные рецепторы, но обладающие эстрогеноподобным эффектом	+
в	экстракты из корневища цимицифуги	+
г	генистеин	
д	энтеролактон	

38. К фитогормонам относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	экстракты из корневища цимицифуги	+
б	генистеин	
в	энтеролактон	
г	дайдзеин	
д	формононетин	

39. Для коррекции постменопаузального остеопороза применяют все, кроме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ибандроновая кислота	
б	алендроновая кислота	
в	гиалуроновая кислота	+
г	золедроновая кислота	
д	ризедроновая кислота	

40. Данный препарат (моноклональное антитело) предотвращает потерю и сохраняет прочность кости у пациенток, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу гормонозависимого РМЖ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	неволумаб	
б	деносумаб	+
в	ипилимумаб	
г	ритуксимаб	

41. Исследования показали, что изменение поведения и стиля жизни для снижения вазомоторных симптомов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оказалось более эффективным, чем применение растительных препаратов	+
б	оказалось менее эффективным, чем применение растительных препаратов	
в	оказалось таким же эффективным, как применение растительных препаратов	
г	не влияло на вазомоторные симптомы	
д	оказалось более эффективным, чем применение гормональных препаратов	

42. Физиотерапия при онкологических заболеваниях

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	абсолютно противопоказана	
б	широко используется в комплексной системе реабилитационных мероприятий больных РМЖ	+
в	применяется, но не все виды	
г	только аэроионотерапия	
д	только не массаж	

43. У пациенток с менопаузальными расстройствами облегчить приливы, улучшить настроение и качество жизни может

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	изменение диеты с уменьшением энергетической ценности продуктов	
б	изменение диеты с увеличением энергетической ценности продуктов	+
в	диета, содержащая сложные углеводы	
г	изменение диеты с увеличением в рационе жиров растительного происхождения	
д	изменение диеты с уменьшением в рационе жиров растительного происхождения	+

44. Физические упражнения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	улучшают метаболический профиль	+
б	ухудшают метаболический профиль	
в	уменьшают приливы	+
г	увеличивают приливы	
д	нормализуют углеводный обмен	+

45. Санаторно-курортное лечение при РМЖ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	абсолютно противопоказано	
б	возможно на курортах той климатической зоны, где проживает больной	+
в	возможно на южных курортах в осенне-зимний период	+
г	не противопоказано	+

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 4 – С. 269-274. <http://www.rmj.ru/articles/obshchie>.
2. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. – Санкт-Петербург: Система, 2008. – 44 с.
3. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – Санкт-Петербург: Наука, 2000. – 199 с.
4. Брюхина Е., Усольцева Е. Мелатонин – ключ к адаптации женского организма при климактерическом синдроме // Врач. – 2016. – № 4. – С. 68-71.
5. Гершанович М.Л., Гарин А.М., Балтиня Д. и др. Результаты клинического изучения по III фазе тамоксифена и торемифена в двух различных дозах при распространенном раке молочной железы у женщин в постменопаузе // Вопросы онкологии. – 1997. – Т. 43, № 6. – С 587-595.
6. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – 250 с.
7. Менопауза. Доклад научной группы ВОЗ. Серия технических докладов 670. ВОЗ, Женева. – 1989.
8. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2021.
9. Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – № 2. – С. 105-108.

10. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов // Гинекология. Эндокринология. – 2015. – № 14 (115). – С. 32-37.

11. Родионова М.В., Воротников И.К., Родионов В.В. и др. Эстрогеновые рецепторы бета как маркёры эффективности гормональной терапии рака молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 39-46.

12. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.Н. Руководство по гинекологической эндокринологии. – Москва: МЕД-пресс-информ, 2008. – 528 с.

13. Сметник В.П., Коновалова В.Н. Заместительная гормонотерапия и риск рака молочных желез у женщин в постменопаузе: анализ некоторых эпидемиологических исследований // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 53-56.

14. Сметник В.П. Медицина климактерия. – Ярославль: Литера, 2006. – 848 с.

15. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: Клинические рекомендации. Проблемы репродукции. – 2016. – С.8-9.

16. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомамологов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015, Т. 11, № 3. – С. 43-60.

17. Ткачева О.Н., Доброхотова Ю.Э., Дудинская Е.Н. и др. Профилактика преждевременного старения у женщин // Методические рекомендации. – Минздрав России., 2018.

18. Юренева С.В., Моисеев С.В. Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов менопаузы с позиции медицины, основанной на доказательствах // Клиническая фармакология и терапия. – 2010, Т. 19, № 2. – С. 69-74.

19. Ярмолинская М.И., Татарова Н.А., Касян В.Н., Петросян А.С. Эффективность негормональной терапии в лечении женщин с климактерическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, №2. – С. 88-98.

20. Beral V., Reeves G., Bull D., Green J. For the Million Women Study Collaborators Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy // J. Natl. Cancer Inst. – 2011. – Vol. 103. – P. 296-230.

21. Cobin R.H., Goodman N.F. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on menopause-2017 update // Endocr. Pract. – 2017. – Vol. 23(7). – P. 869-880.

22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer / Epidemiology Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford // Lancet. – 2019. – Vol. 394. – P. 1159-1168.

23. Fournier A., Berrino F., Riboli E. et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort // Int. J. Cancer. – 2005. – Vol. 114(3). – P. 448-454.

24. Greene J.G. Constructing a standard climacteric scale // Maturitas. – 1998. – Vol. 29(1). – P. 25-31.

25. Kupperman H.S., Wetchler B.B., Blatt M.H.G. Contemporary therapy of the menopausal syndrome // JAMA. – 1959. – Vol. 171(12). – P. 1627-1637.

26. Mudhune G.H., Armour M., McBride K.A. Safety of menopausal hormone therapy in breast cancer survivors older than fifty at diagnosis: A systematic review and meta-analysis // Breast. – 2019. – Vol. 47. – P. 43-55.

27. Román M., Sakshaug S., Graff-Iversen S. et al. Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer in Norway // Int. J. Cancer. – 2016. – Vol. 138(3). – P. 584-593.

28. Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P. et al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95 (7 Suppl. 1). – P. s1-s66.

ISBN 978-5-6048249-7-9



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artek-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 17.07.23
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.