

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ,
ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ

Жить в возрасте или вопреки ему. Anti-age или Pro-age стратегии глазами гинеколога- эндокринолога



*Министр здравоохранения Донецкой Народной Республики,
д.м.н., проф. Долгошапко О. Н.*

*Директор НИИ РЗДПМ ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО,
к.м.н. Золото Е. В.*

Менопауза — это биологическое событие в жизни женщин, когда на фоне возрастных изменений происходит выключение функции яичников - период перехода женщины от репродуктивной фазы к состоянию после прекращения менструаций.

Климактерий (перименопауза) включает в себя:

- пременопаузу — время угасания функций репродуктивной системы;
- менопаузу — последнюю самостоятельную менструацию.

Определить менопаузу можно только ретроспективно, когда женщина замечает, что на протяжении 12 месяцев у нее нет месячных.



РАННЯЯ ПОСТМЕНОПАУЗА — ПЕРИОД В 1–2 ГОДА ПОСЛЕ ПОСЛЕДНЕЙ МЕНСТРУАЦИИ;

ПОЗДНЯЯ ПОСТМЕНОПАУЗА — ЭТОТ ПЕРИОД НАЧИНАЕТСЯ ПОСЛЕ ВСЕХ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ВЫШЕ И ПРОДОЛЖАЕТСЯ ДО КОНЦА ЖИЗНИ



Выделяют:

- преждевременную менопаузу (до 40 лет);
- раннюю (40-45 лет);
- своевременную (46-54 года);
- позднюю (старше 55 лет).

Перименопауза включает период менопаузального перехода +12 месяцев после последней самостоятельной менструации.

Постменопауза – период после наступления менопаузы.

Различают фазы раннего постменопаузального периода:
+1a, +1b, +1c



Три вида женских гормонов:

- Эстрон;
- 17-В эстрадиол;
- эстриол.

За пять лет до наступления менопаузы выработка основного из них 17-В эстрадиола — снижается, а потом прекращается. Основным женским гормоном становится эстрон, но постепенно и его количество сокращается, так как истощаются фолликулы яичников.

Гипофиз повышает выработку фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ), концентрация ФСГ и ЛГ растет, содержание ФСГ становится больше 20–30 мМЕ/л (при пиковых показателях в норме — 21 мМЕ/л);

содержание эстрадиола составляет менее 100 пмоль/л (при норме перед овуляцией — порядка 120–130 пмоль/л); снижается соотношение концентрации

эстрадиола к эстрону (становится менее 1); увеличивается соотношение андрогена к эстрогену в сторону увеличения содержания мужских гормонов.

Иногда переходный период может проходить без выраженных симптомов или практически незаметно для женщины. Но для большинства эти гормональные колебания являются серьезной встряской. Женщины жалуются на постоянные Перемены самочувствия, настроения, дискомфорт.

Если переходный период осложняется многочисленными проблемами со здоровьем, то говорят о **синдроме напряжения менопаузы**.

Факторы, провоцирующие его:

- наследственная предрасположенность;
- осложнения в ходе беременности и родов;
- ожирение;
- низкий уровень физической активности;
- вредные привычки и другие.

Синдром напряжения менопаузы:

- ранний — перепады настроения, приливы жара и озноба и т.д.;
- средний — ухудшение состояния кожи, костей, потеря эластичности слизистыми;
- поздний — нейродегенеративный.



СИМПТОМЫ КЛИМАКСА, КОТОРЫЕ ОСЛАБЛЯЮТСЯ ИЛИ ИСЧЕЗАЮТ НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

1. Симптомы, которые ослабляются или исчезают на фоне МГТ:

- вазомоторные – приливы, повышенная потливость;
- психологические – депрессивные симптомы, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, сниженная память и концентрация внимания;
- общие физические – астенизация, головные боли, мышечно-суставные боли, «ползание» мурашек на коже;
- урогенитальные и сексуальные – зуд, жжение, сухость, диспареуния, нарушение мочеиспускания (ургентное, частое).

2. Поздние возможные нарушения, связанные также и с длительным дефицитом половых гормонов

2.1. Метаболические:

- центральное, абдоминальное отложение жира;
- инсулинрезистентность и риск сахарного диабета 2 типа;
- сердечно-сосудистые – дисфункция эндотелия сосудов;
- повышение общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП-ХС и снижение ЛПВП-ХС.

2.2. Скелетно-мышечные:

- ускорение потери костной ткани (остеопения, остеопороз);
- повышен риск переломов;
- саркопения;

2.3. Урогенитальные симптомы:

- атрофический вульвовагинит;
- учащенное мочеиспускание, циститы, ургентное недержание мочи, дизурия.



ОБСЛЕДОВАНИЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ МПТ– ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ И УСЛОВНЫЕ

1. Обязательные обследования (уточнение личного и семейного анамнеза):

- гистер- или овариэктомия;
- раки репродуктивных органов;
- тромбозы;
- остеопороз / переломы;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- заболевания ЖКТ;
- диабет;
- деменция;
- заболевания щитовидной железы;
- курение / алкоголизм;
- питание;
- физические нагрузки.



ОБСЛЕДОВАНИЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ МГТ– ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ И УСЛОВНЫЕ

2. Общее обследование:

- индекс массы тела;
- артериальное давление, анализ крови;
- гинекологическое исследование;
- онкоцитология (РАР_тест);
- УЗИ органов малого таза (при толщине эндометрия до 4 мм МГТ не противопоказана, до 7 мм – прогестагены 12-14 дней и контроль УЗИ на 5-й день «менструации»; > 7 мм – гистероскопия и диагностическое выскабливание);
- обследование молочных желез – пальпация, маммография (после 40 лет ежегодная);
- липидограмма (ОХС, ЛПНП- ХС, ЛПВП-ХС);
- глюкоза и ТТГ в крови.

3. Условные обследования (при соответствующих данных анамнеза):

- УЗИ печени и печеночные ферменты;
- кровь на тромбофилические мутации;
- денситометрия;
- колоноскопия;
- ФСГ, Е2, пролактин, АМГ, ингибин В (после гистерэктомии или для уточнения яичниковых резервов).



СУЩЕСТВУЮТ ЧЕТЫРЕ ОФИЦИАЛЬНЫХ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- урогенитальная атрофия, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза и переломов;
- преждевременная недостаточность яичников / хирургическая менопауза;

Низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии и мышечные боли.

Начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет, при длительности постменопаузы менее 10 лет.



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ МГТ:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы и эндометрия;
- острый гепатит опухолевые процессы в печени;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острая тромбоэмболия;
- аллергия к ингредиентам МГТ;
- кожная порфирия.

Следует отдельно выделить противопоказания к некоторым половым гормонам:

1. Для эстрогенов:

- рак молочной железы ЭР+;
- рак эндометрия (в анамнезе);
- тяжелая дисфункция печени;
- порфирия

2. Для гестагенов:

- менингиома

Относительные противопоказания для МГТ:

- миома матки, эндометриоз;
- мигрень;
- венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе);
- семейная гипертрицидемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;
- рак яичников (в анамнезе)



ТРИ ВАРИАНТА ПРИЕМА ГОРМОНОВ:

- монотерпия эстрогенами и прогестагенами в циклическом или непрерывном режиме;
- комбинированная терапия препаратами в циклическом режиме (прерывистая и непрерывная схемы приема препаратов);
- комбинированная терапия в монофазном непрерывном режиме.

При применении МГТ в циклическом режиме имитируется женский цикл. В непрерывном режиме отсутствует стадия маточного кровотечения

Режимы МГТ:

- I - монотерапия эстрогенами или прогестагенами;
- II – при интактной матке комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме в фазе менопаузального перехода и в перименопаузе;
- III – монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме в постменопаузе.



I. МОНОТЕРАПИЯ ЭСТРОГЕНАМИ:

Назначается женщинам с удаленной маткой. Используются препараты, содержащие эстрадиол 17 β , эстрадиолавалерат, эстриол.

Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный – гели / пластыри; вагинальный-таблетки / кремы / свечи / кольца; инъекционный); прерывистые курсы или непрерывный режим.

Монотерапия прогестагенами:

Назначаются в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов.

Используется микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально. Возможно введение ВМС с левоноргестрелом с контрацептивной и лечебной целью.



II. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В ЦИКЛИЧЕСКОМ РЕЖИМЕ

Двухфазные препараты назначаются в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе – непрерывный циклический режим (эстрадиол/дидрогестерон, 1/10, 2/10) либо прерывистый циклический режим

Следует информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом.



III. МОНОФАЗНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В НЕПРЕРЫВНОМ РЕЖИМЕ

Назначается в постменопаузе. Эстрогены с прогестагенами, низкодозированные (эстрадиол/ дидрогестерон, 1/5, эстрадиол/ дроспиренон), а также тиболон, который в организме метаболизируется в эстроген, гестаген и андроген.

Препараты эстрогенов выпускаются в различных дозах. Эти дозы рекомендуются женщинам в пери- и постменопаузе. Молодым женщинам могут потребоваться более высокие дозы эстрогенов.



ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЭСТРОГЕНОВ:

- прост и удобен в применении;
- положительное влияние на некоторые показатели липидного спектра крови:
 - снижение общего холестерина и ЛПНП;
 - повышение уровня ЛПВП;
 - уменьшение степени окисления ЛПНП;
- положительное воздействие на обмен в эндотелии сосудов (повышение синтеза оксида азота, простациклина и др.), что способствует снижению резистентности сосудов;
- возможность неполного всасывания гормонов в желудочно-кишечном тракте, особенно при его заболеваниях
- активный метаболизм при прохождении через печень; повышение концентрации эстрогенов в печени может стимулировать синтез биологически активных веществ, таких как факторы свертывания, ангиотензиноген, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), тироксинсвязывающий глобулин
- для достижения терапевтического эффекта требуются большие дозы препаратов. Ежедневное принятие таблетки сопровождается пиками концентрации эстрадиола в крови;
- пациентки иногда могут не отвечать на пероральную МГТ, что может быть связано с измененной чувствительностью к незначительным колебаниям уровня эстрадиола, с активным «связыванием» или с нарушением всасывания его в желудочно-кишечном тракте;
- предрасположение к образованию камней в желчном пузыре в связи с возможным снижением синтеза желчных кислот;
- повышение уровня эстрогена может способствовать повышению коэффициента насыщения желчи со снижением растворимости желчных кислот.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Преимущества:

- Проста в употреблении
- Требуется повышенная доза
- Большой клинический опыт
- Различная абсорбция
- Дешевая
- Широкий выбор
- В одну таблетку могут быть добавлены пероральные гестагены
- Соотношение эстрадиола и эстрона в пользу эстрона
- Повышает ЛПВП

Недостатки:

- Слабая абсорбция при болезнях или операциях на ЖКТ
- Изменяют синтез белков печенью
- Все таблетки содержат лактозу
- Нейтральный эффект или повышение триглицеридов
- Снижает ЛПНП, аполипопротеин



Парентеральный (чрескожный) путь введения

Это быстрая и без потерь доставка лекарственных веществ во внутренние среды организма или непосредственно в патологический очаг.


Показания:

- нечувствительность к пероральной гормонотерапии;
- болезни печени, поджелудочной железы, нарушенная всасываемость в желудочно-кишечном тракте;
- расстройства коагуляции, высокий риск развития венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия до и на фоне пероральных;
- артериальная гипертензия;
- гиперинсулинемия;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигренозная головная боль;
- необходимость снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- повышение приемлемости МГТ.



ТРАНСДЕРМАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЭСТРОГЕНОВ

ПОЗВОЛЯЕТ:

- избежать прохождения их через печень;
 - поддерживать сравнительно стабильный уровень эстрадиола в крови без раннего пика, наблюдаемого при пероральном приеме;
 - сохранить физиологическое соотношение эстрадиол/эстрон (более единицы);
 - достичь терапевтического эффекта при использовании низких доз эстрадиола;
 - снизить возможность взаимодействия с другими препаратами;
 - уменьшить колебания содержания эстрадиола в крови в течение суток при использовании пластыря;
 - применить эстрогены у женщин с болезнями печени и желудочно-кишечного тракта, а также с риском тромбозов;
 - быстро прекратить лечение при необходимости;
 - повысить приемлемость и продолжительность применения МГТ.
- 

Женщинам в перименопаузе с интактной маткой пластырь или гели с эстрогенами назначают в течение 4 недели с обязательным добавлением прогестагенов в течение последних последних 12—14 дней в циклическом режиме: дидрогестерона по 10 мг/сут. Или микронизированного прогестерон - по 200 мг/сут. Перерыв 5-7 дней для менструальноподобной реакции. Женщинам в постменопаузе с интактной маткой к пластырю или гелю с эстрогеном также добавляют прогестагены, но в непрерывном режиме и сниженной дозе: дидрогестерон по 5 мг/сут., микронизированный прогестерон по 100мг/сут. Это позволяет избежать менструальноподобной реакции.



ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ЭСТРОГЕН-ТЕРАПИЯ (ГЕЛЬ)

Преимущества:

- низкая доза «чистого» эстрадиола;
- легкое применение;
- исключено первичное прохождение через печень;
- физиологическое соотношение E2/E1;
- снижает триглицериды;
- редкие кожные проблемы;
- постоянная система дозирования.

Недостатки:

- ежедневное дозирование;
- дороже пероральных;
- прогестерон не может быть добавлен в гель;
- менее эффективна, чем пероральные формы, для уровня ЛПВП;
- низкая доза «чистого» эстрадиола;
- колебания абсорбции



ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ЭСТРОГЕН-ТЕРАПИЯ (ПЛАСТЫРЬ)

Преимущества:


- низкая доза «чистого» эстрадиола;
- исключено первичное прохождение через печень;
- снижает триглицериды;
- прогестерон может быть добавлен в циклическом или непрерывном режиме;
- уровень эстрадиола в сыворотке снижается со временем

Недостатки:

- дороже пероральных;
- колебания абсорбции;
- сложно применять в жарком и влажном климате;
- незначительное влияние на ЛПВП;
- переменная система доз.



ВЫБОР ПЕРОРАЛЬНОГО ИЛИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ГОРМОНОВ ЗАВИСИТ ОТ НЕСКОЛЬКИХ ФАКТОРОВ:

- мотивация пациентки;
 - самопроизвольные выкидыши в анамнезе, преждевременные роды, отслойка плаценты;
 - состояние желудочно-кишечного тракта (заболевания печени, поджелудочной железы, желудка и кишечника);
 - артериальное давление выше 170/100 мм рт. ст.;
 - наличие ожирения и андрогенный тип локализации жира;
 - указания на тромбозы в анамнезе, тромбофилии;
 - дислиппротеинемия, особенно со значительным повышением триглицеридов;
 - тяжелые мигрени;
 - болезни кожи (дерматиты, аллергия);
 - анкета с данными личного и семейного анамнеза (онкологически заболевания, семейные тромбофилии).
- 

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ И РАННЯЯ МЕНОПАУЗА ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ВЫСОКИЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОСТЕОПОРОЗА И ДЕМЕНЦИИ.

МГТ ПОЗВОЛЯЕТ УМЕНЬШИТЬ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И СОХРАНИТЬ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ; ПОКАЗАНА ДО ВОЗРАСТА ЕСТЕСТВЕННОЙ МЕНОПАУЗЫ.

Решение о проведении МГТ принимается индивидуально с учетом жалоб, симптомов эстроген-дефицита, качества жизни и показателей здоровья, а также учитывая индивидуальные факторы риска такие, как:

- возраст;**
- длительность постменопаузы;**
- риск венозной тромбозной эмболии, инсульта, ИБС и рака молочной железы (положение консенсуса).**

МГТ не следует назначать без четких показаний. Средняя продолжительность приема комбинированной гормонотерапии составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами – 7 лет.



Женщинам после гистерэктомии показана **системная монотерапия эстрогенами**, но при наличии матки для защиты эндометрия требуется добавление **микронизированного прогестерона / прогестагена** (положение консенсуса). Если показанием к гистерэктомии являлся аденомиоз, то им показана **только комбинированная терапия**.

Микронизированный прогестерон, дидрогестерон и ряд других прогестагенов, кроме защитного влияния на эндометрий могут обладать и другими эффектами. Например, дроспиренон обладает подтвержденной способностью снижать АД.



МГТ не является стандартным режимом терапии у любой женщины. Риски МГТ могут быть минимизированы, а преимущества – максимально увеличены путем выбора оптимального режима в оптимальный период времени.

Безопасность МГТ зависит главным образом от возраста. Данные WHI и других исследований позволяют четко предположить, что с точки зрения любого увеличения риска рака молочной железы, более значим именно прогестагенный компонент МГТ, а не эстроген. Парентеральное введение эстрогенов практически не повышает риск ВТЭ и их применение должно быть предпочтительными у женщин с факторами риска тромбэмболических явлений при необходимости в применении МГТ.

Применение трансдермальной формы 17β-эстрадиола предпочтительно у женщин с гипертриглицеридемией, заболеваниями печени, поджелудочной железы, мигренями и уровнем САД > 170 мм рт.ст.

С точки зрения длительной кардиопротекции и, возможно, длительной нейропротекции, существует «окно терапевтических возможностей» при назначении МГТ в среднем возрасте. Женщины могут использовать МГТ при наличии положительного эффекта. Если с отменой МГТ возобновляются менопаузальные симптомы, возможно продолжить прием МГТ в минимальных эффективных дозах.



ТАКИМ ОБРАЗОМ, МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СПОСОБНА СОТВОРИТЬ ЧУДО, ПРЕВРАТИВ ПОЖИЛУЮ, УСТАВШУЮ ОТ ЖИЗНИ ЖЕНЩИНУ В ЗДОРОВУЮ И ПОЛНУЮ СИЛ.



**Спасибо
за внимание!**

