МГТ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: РАЗБИРАЕМ НЮАНСЫ

Воронцова Анна Валерьевна

К.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

МЕНОПАУЗАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ – ЕСТЬ ЛИ ПРОБЛЕМА

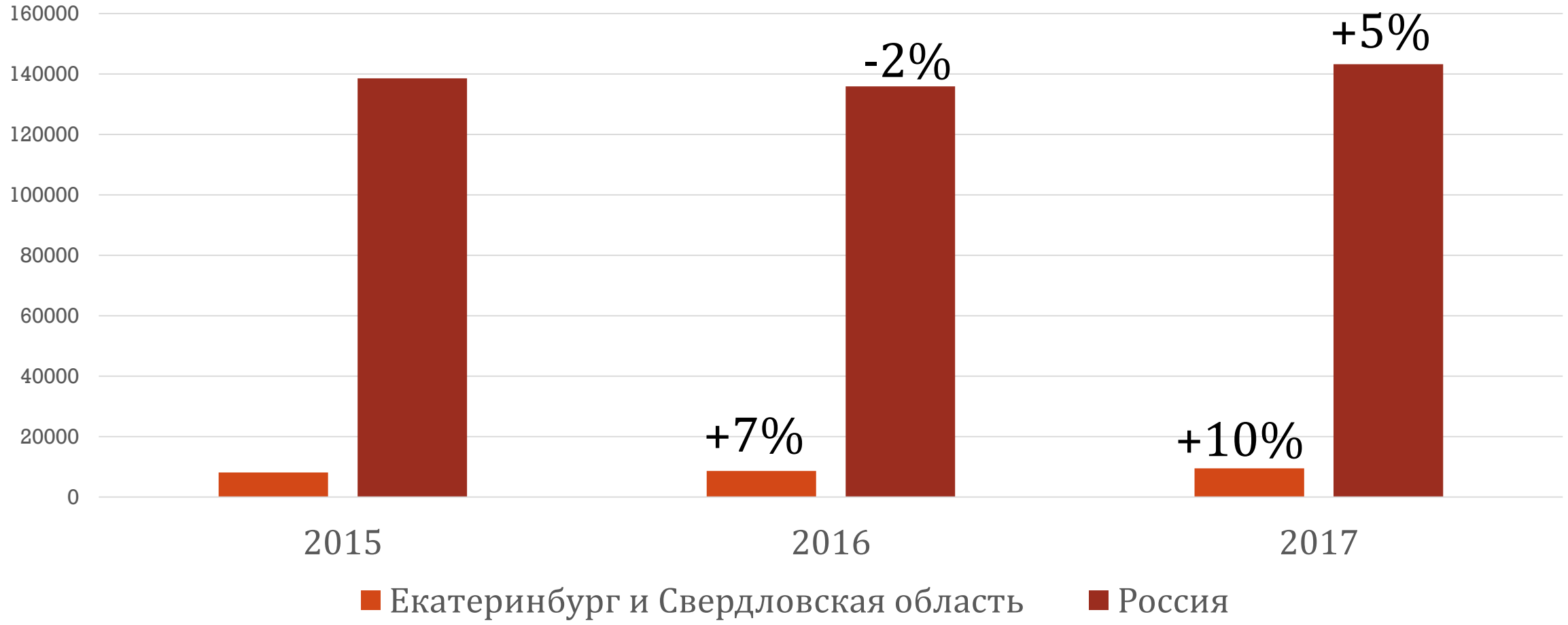
Количество первичных основных диагнозов N95.1+N95.2 – 4090

Количество женщин в Свердловской области в возрасте 45-59 лет – 474609

× 100% = **0,86%**

Данные ТФОМС Свердловской области, Минздрава Свердловской области, 2016

ПРОДАЖИ ПРЕПАРАТОВ МГТ ДЛЯ ПОСТМЕНОПАУЗЫ



IMS, 2017

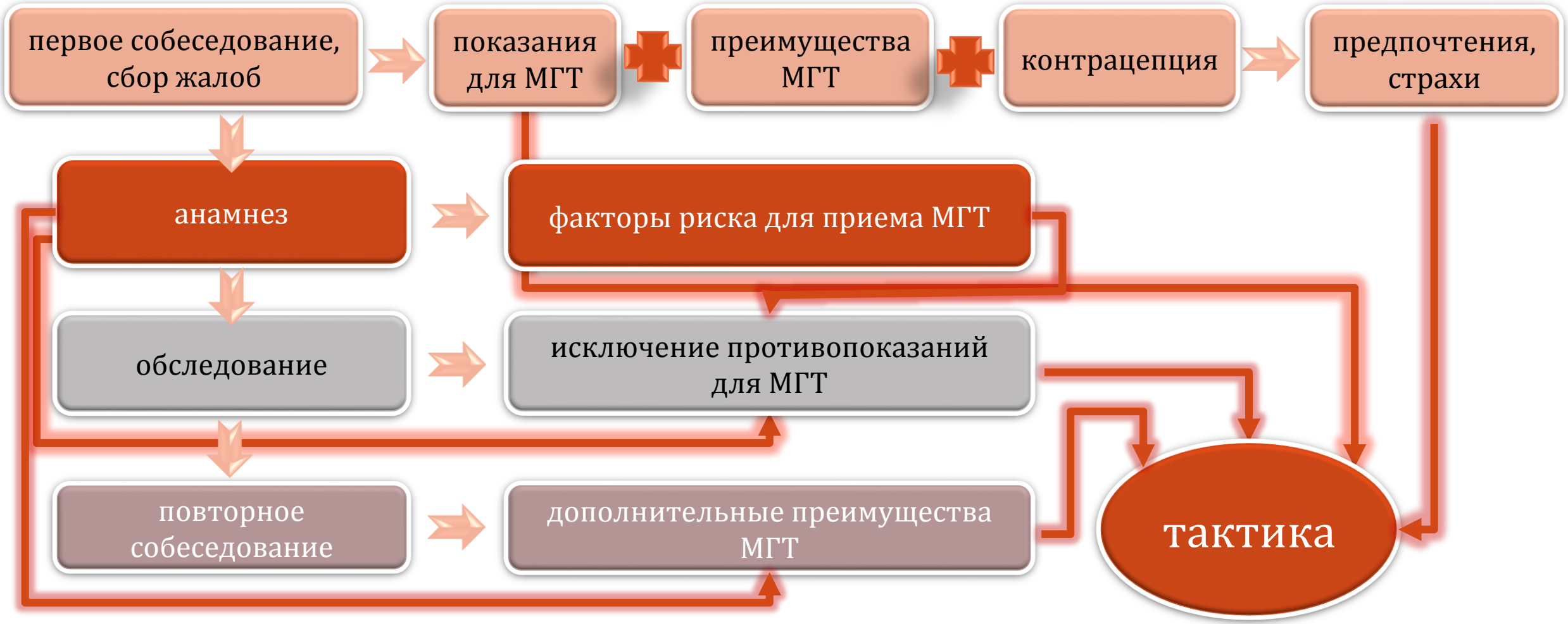
ОБЩЕНИЕ С ПАЦИЕНТАМИ

ЗАДАЧИ, СТОЯЩИЕ ПЕРЕД ГИНЕКОЛОГОМ

- **Связанные с климактерием**:
  - своевременно улучшить качество жизни путём устранения ранних симптомов (приливов, нарушений сна и пр.);
  - до менопаузы – устранить нарушения менструального цикла (нерегулярные и/или обильные менструальные кровотечения);
  - обеспечить профилактику поздних нарушений (генитоуринарного синдрома, остеопороза и др.).
- **Не связанные с климактерием**:
  - подобрать адекватную контрацепцию сексуально активным женщинам;
  - лечить имеющиеся гинекологические заболевания (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия и пр.);
  - регулярный гинекологический скрининг (своевременное выявление рака МЖ, шейки матки и эндометрия).

1. *Овсянникова Т.В. Поздний репродуктивный и перименопаузальный периоды: факторы риска нездоровья женщины // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2017. - №2 (38) – С. 47-50.*

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ



Воронцова А.В., Звычайный М.А., Обоскалова Т.А., Прохорова О.В. Этап «консультирования» женщин перименопаузального возраста – необходимое условие для оптимизации тактики // УМЖ. 2017, 7 (151)

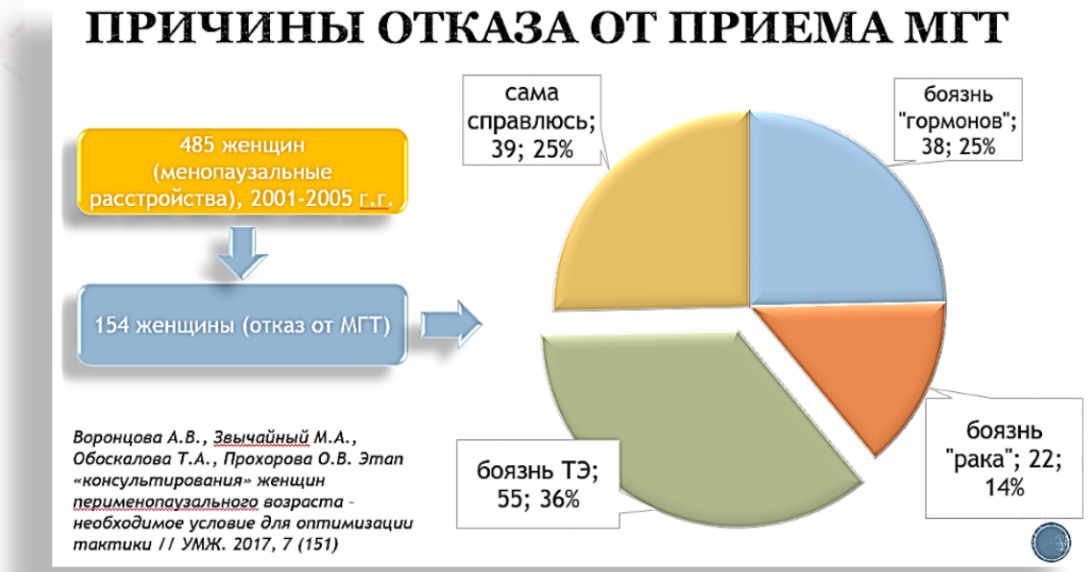
Необходимость альтернативы для женщин при коррекции ВМС

Боятся гормонов

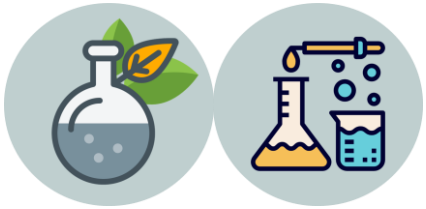
Противопоказания по приему гормонов

Отказ или отмена МГТ

- курение
- высокий гомоцистеин
- предстоящие оперативные вмешательства
- 60+



ФИТОКОРРЕКЦИЯ



Отечественной фармацевтической компанией «Экомир» разработана биологически активная добавка Эстровэл

Растительные компоненты препарата действуют как избирательные модуляторы рецепторов эстрогенов, купируя ВМС и ПЭС: приливы, эмоциональную лабильность, нестабильность артериального давления.

Витаминно-минеральные компоненты препарата и **аминокислоты** усиливают эффект фитоэстрогенов, смягчая приливы и перепады настроения, уменьшают головокружения, утомляемость, чувство страха, беспокойства, а также способствуют укреплению иммунной системы

Пасман Н.М. Применение Эстровэла для терапии синдрома дефицита эстрогенов у женщин в пери- и постменопаузе. РМЖ. 2008; 19: 1240.

СОСТАВ ЭСТРОВЭЛА (в 1 капсуле)

в 1 капсуле

Наименование компонента	Количество	% от норм потребления
Витамин B_6	2 мг	100%*
Витамин Е	15 мг	150%*
Витамин K_1	60 мкг	50%**
Фолиевая кислота	200 мкг	100%*
L-5-гидрокситриптофан	60 мг	20%**
Индол-3-карбинол	25 мг	50%**
Бор	1 мг	50%**
Изофлавоны	не менее 25 мг	50%**
Диосгенин	не менее 8 мг	-
Аукубин	не менее 240 мкг	-

*% от рекомендуемого уровня суточного потребления.
**% от адекватного уровня потребления.

Содержание витаминов B_6, Е и фолиевой кислоты при приеме 2 капсул в день не превышает верхний допустимый уровень потребления.

Состав: экстракт семян сои (**изофлавоны сои**); экстракт семян гриффонии (**L-5-гидрокситриптофан**); экстракт корневища с корнями **диоскореи**; экстракт плодов **витекса священного**; токоферола ацетат (наполнители: мальтодекстрин, крахмал модифицированный, DL-альфа-токоферол ацетат, диоксид кремния); **индол-3-карбинол**; натрия тетраборат; антислеживающие агенты: диоксид кремния аморфный (Е551); магния стеарат (Е470); пиридоксина гидрохлорид; фитоменадион (наполнители: гуаровая камедь – Е414, сахароза), фолиевая кислота.

Татарова Н.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузального периода. РМЖ. 2017; 2: 98–103.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

КОГДА

ВАЖНО НЕ ОПОЗДАТЬ С НАЗНАЧЕНИЕМ МГТ!

РАННЕЕ НАЧАЛО МГТ СНИЖАЕТ ОБЩУЮ СМЕРТНОСТЬ[1,2]

МГТ позволяет избежать[3]:

- ✓прибавку массы тела и развитие абдоминального ожирения
- ✓изменение композиционныого состава тела
- ✓развитие инсулинорезистентности
- ✓артериальную гипертензию
- ✓нарушение обмена липидов
- ✓потерю минеральной плотности костной ткани
- ✓потерю хряща
- ✓снижение мышечной массы
- ✓поддержание когнитивной функции
- ✓урогенитальную атрофию (ГУМС)

Women Health Initiative (WHI)

МГТ в возрасте < 60 лет, длительность менопаузы < 10 лет

Снижение общей смертности на 30%

Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS)

МГТ в ранней постменопаузе, длительность – 16 лет:
11 лет МГТ + 5 лет наблюдение

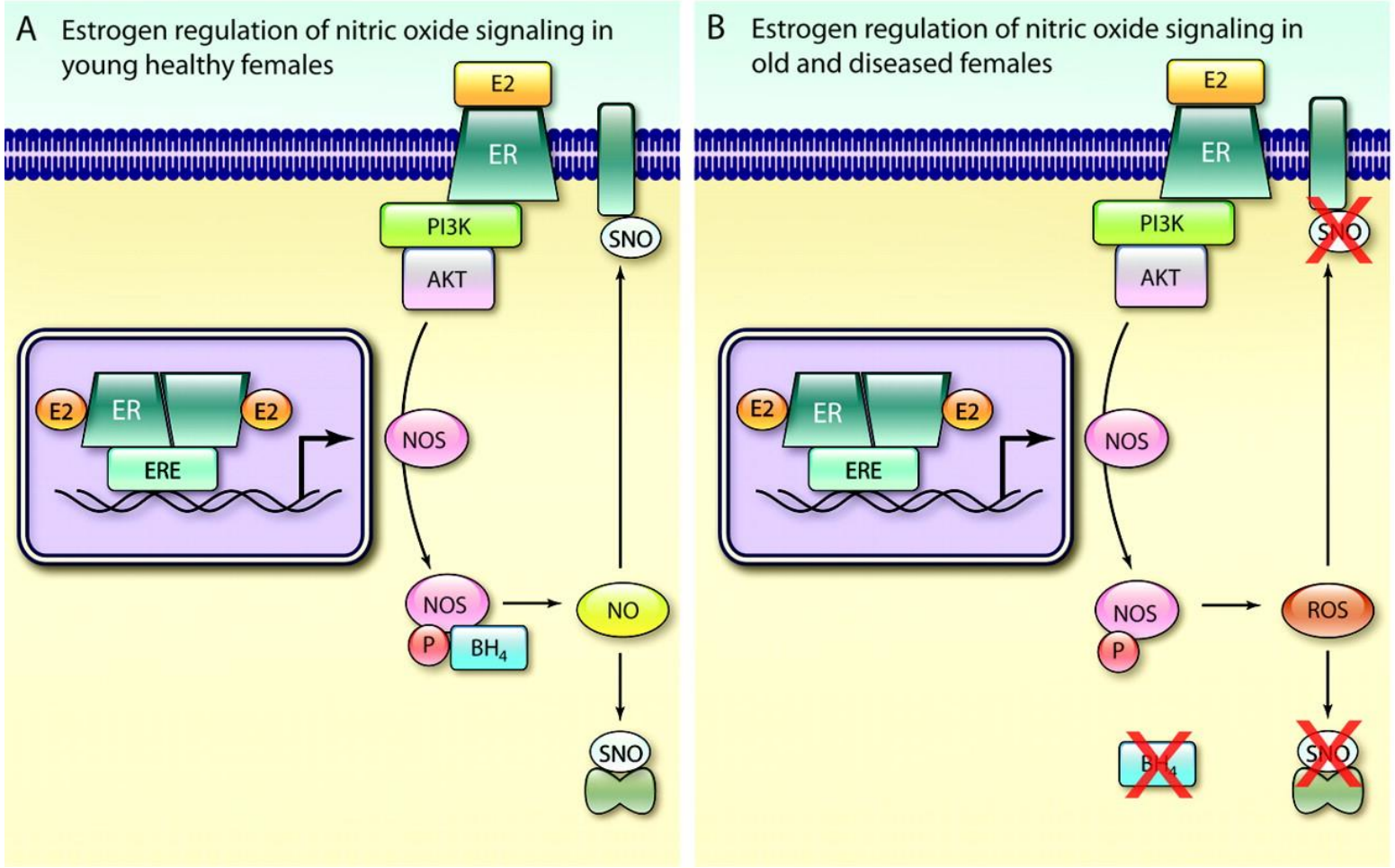
Снижение общей смертности на 50%

1. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. BMJ 2012; 2.The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society Menopause. 2012 Vol 19 №3 p257; 3. Lobo R., S. R. Davis, T. De Villiers, et al. Prevention of diseases after menopause. Climacteric 2014:17:540-556

НУ МОЖЕТ ВСЕ-ТАКИ НЕ ПОЗДНО

ДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕНОВ В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ

Начало применения эстрогенов в более позднем возрасте может усугубить течение ССЗ



E2 – эстрадиол; ER – эстрогенные рецепторы; АКТ – протеинкиназа В; PI3K – фосфотидилинозитол-3-киназа; NOS – синтаза оксида азота; BH4 – тетрагидроптерин; SNO - S-нитрозилирование; ROS – свободные радикалы O2

Elizabeth Murphy. Estrogen Signaling and Cardiovascular Disease. Circ Res. 2011;109:687-696

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ

ВЫБОР ПРЕПАРАТА : СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ, РЕЖИМ, ДОЗА

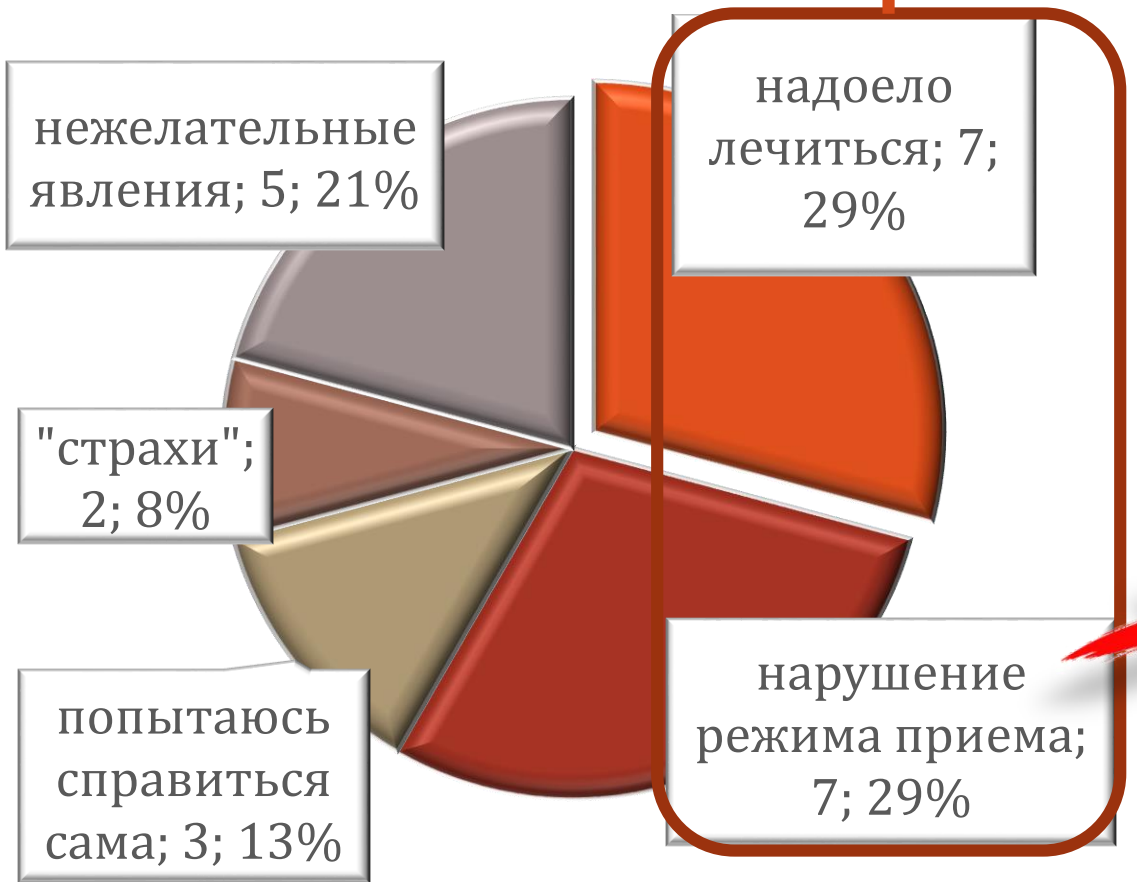
Преимущества и недостатки пероральной гормонотерапии

Преимущества	**Недостатки**
Проста в употреблении	Требуется повышенная доза
Большой клинический опыт	Различная абсорбция
Дешевая	Слабая абсорбция при болезнях или операциях на ЖКТ
Широкий выбор	Изменяют синтез белков печенью
В одну таблетку могут быть добавлены пероральные гестагены	Все таблетки содержат лактозу
Повышает ЛПВП	Нейтральный эффект или повышение триглицеридов
Снижает ЛПНП, аполипопротеин (а)	Соотношение эстрадиола и эстрона в пользу эстрона

Клинические рекомендации «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте» Письмо Министерства Здравоохранения РФ 15-4/10/2-5804 от 02.10.2015

ПРИЧИНЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ МГТ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА ЧЕРЕЗ 5 ЛЕТ МГТ (2010 Г.)

максимум в течение первого года МГТ (10 женщин)

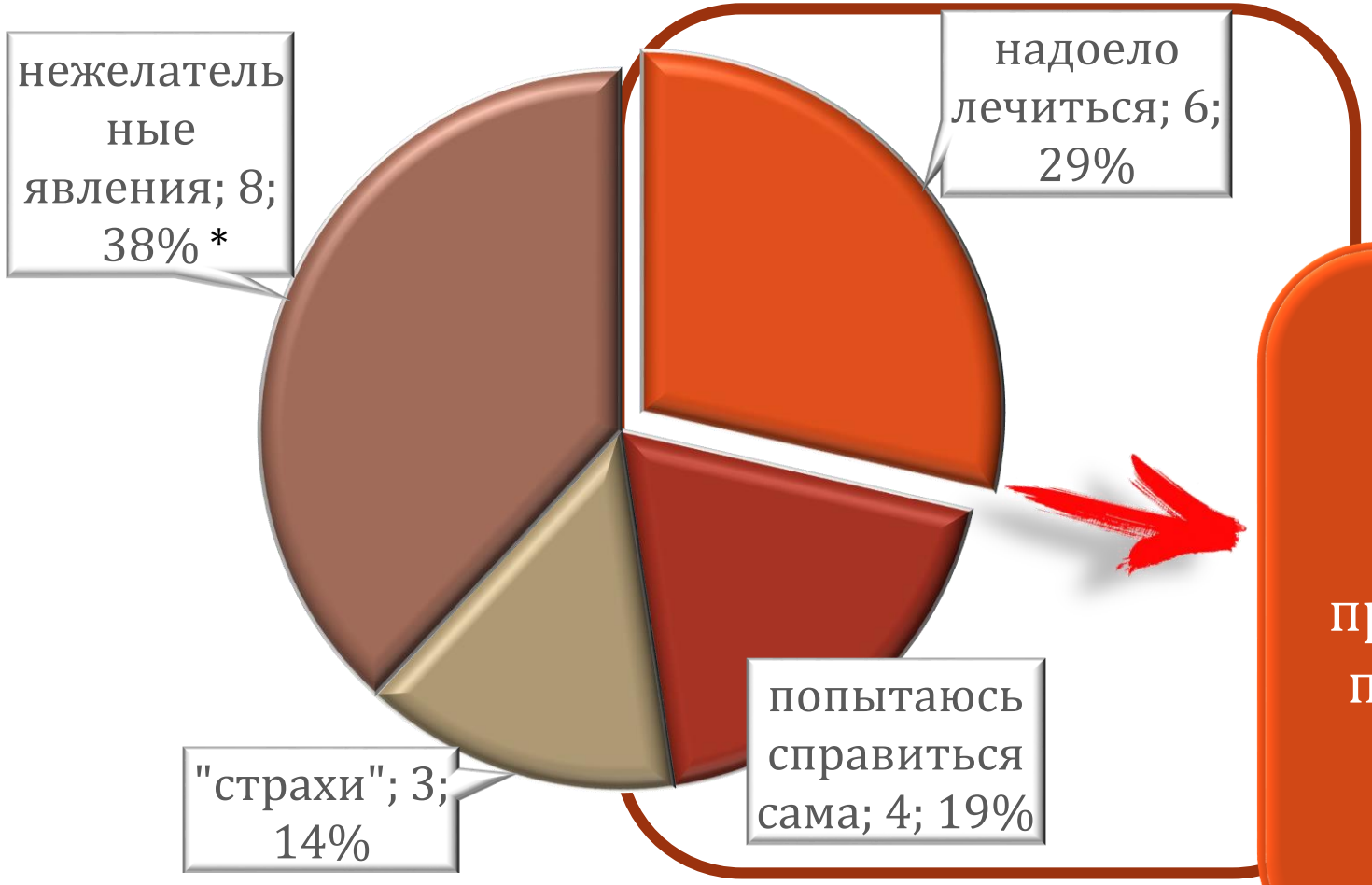


Е2+П (24 женщины из 85; 28,2%)

Прием разных форм препаратов в составе комбинированной МГТ требует четкого соблюдения пациентками схемы приема и особого внимания к этому со стороны врача

Воронцова А.В., 2018

ПРИЧИНЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ МГТ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА ЧЕРЕЗ 5 ЛЕТ МГТ (2010 Г.)



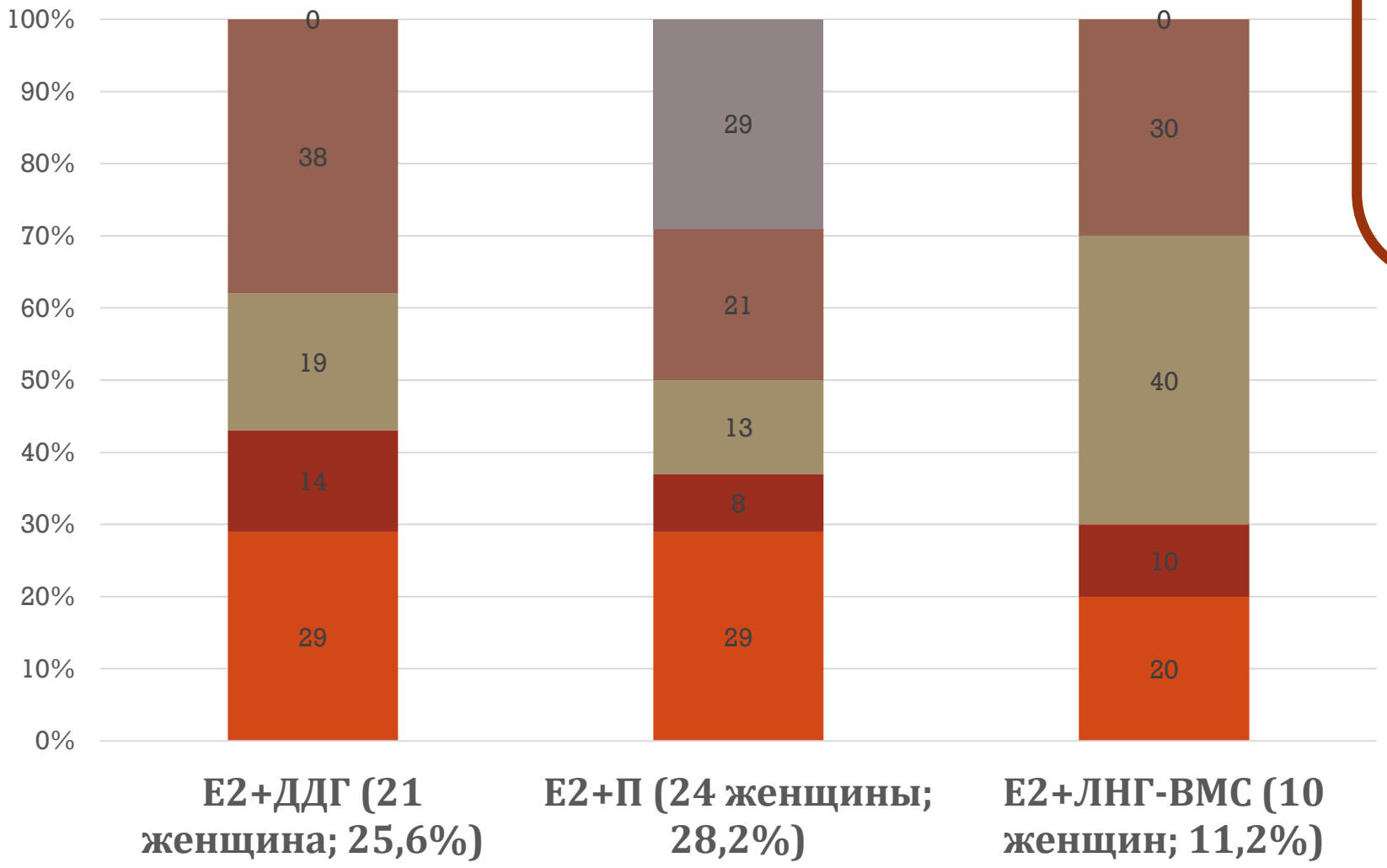
* - прекращение МГТ в течение первого года – 6 женщин; 28,6%

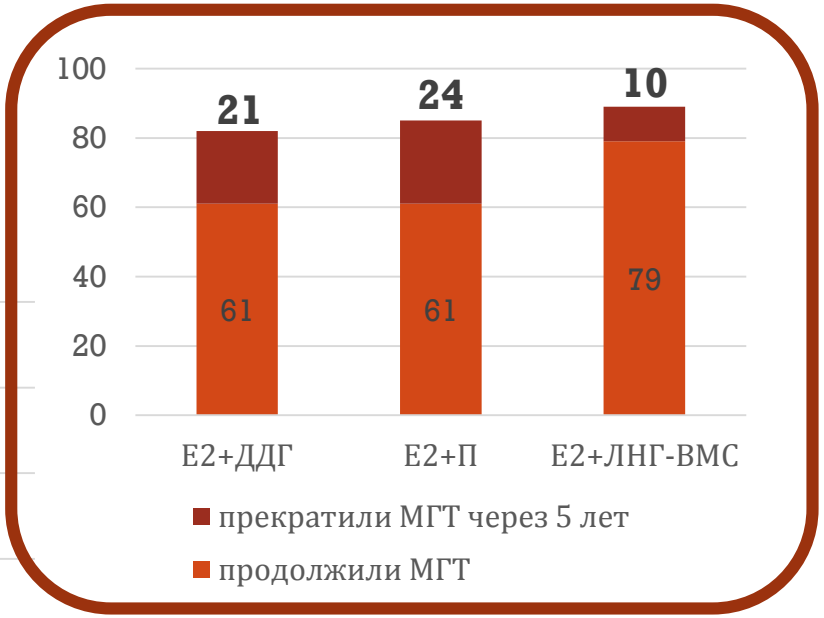
Наличие клинического эффекта от приема препарата дает основание пациентке считать, что у нее все хорошо

Е2+Д
(21 женщина (25,9%) из 82)

Воронцова А.В., 2017

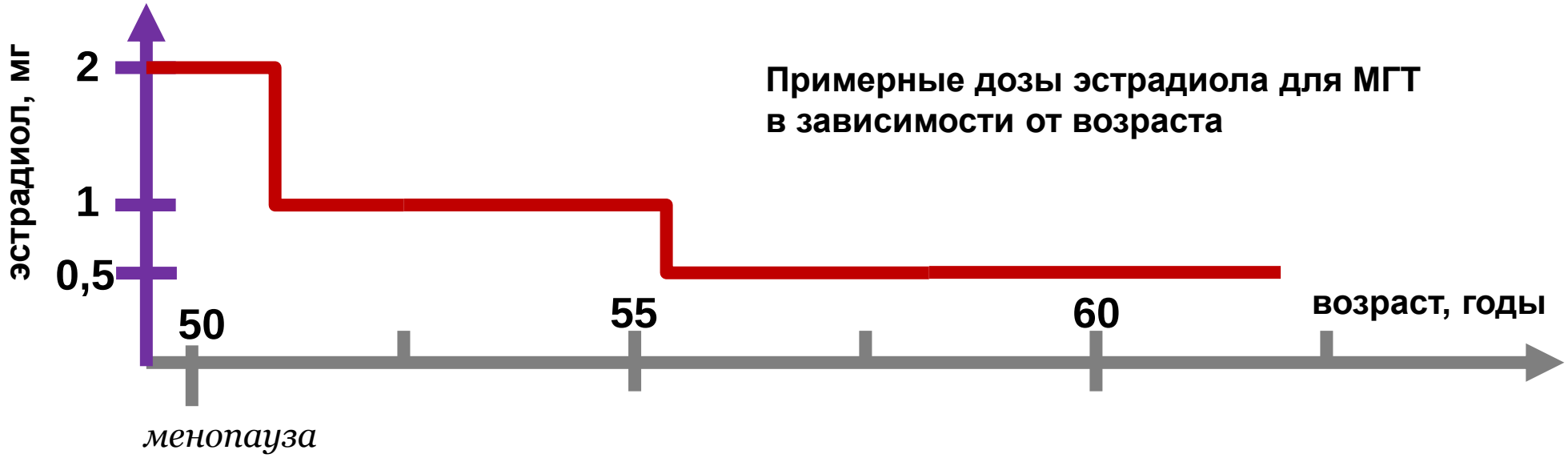
ПРИЧИНЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ ПРИЕМА МГТ ЧЕРЕЗ 5 ЛЕТ





ВЫБОР ПЕРВИЧНОЙ ДОЗЫ

ДОЗЫ МГТ



- Подбор МГТ должен проводиться в **индивидуальном порядке** с учетом симптомов, результатов исследований и анамнеза.
- Врач должен титровать дозу препаратов до **наименьшей эффективной дозы** (IMS, 2016 г.[1,2]).

1. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации РОАГ. КР117. 2016. – 45 с.*
2. *R.J. Baber et al. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, Climacteric, 2016; 19:2, 109-150.*

УСЛОВНЫЙ ВЫБОР ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ ДОЗЫ Е2 У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Критерии	2 мг	1 мг
Тяжесть климактерических симптомов	Средняя, тяжелая	Легкая, средняя
Возраст, лет	45-47	47-49
Желание обязательно менструировать	Да	Нет
Желание прекратить менструировать	Нет	Да
Повышение ИМТ	Нет	Да
Гинекологическая патология		«циклически» заболевания - миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия

Воронцова А.В., 2017

УСЛОВНЫЙ ВЫБОР ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ ДОЗЫ Е2 У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

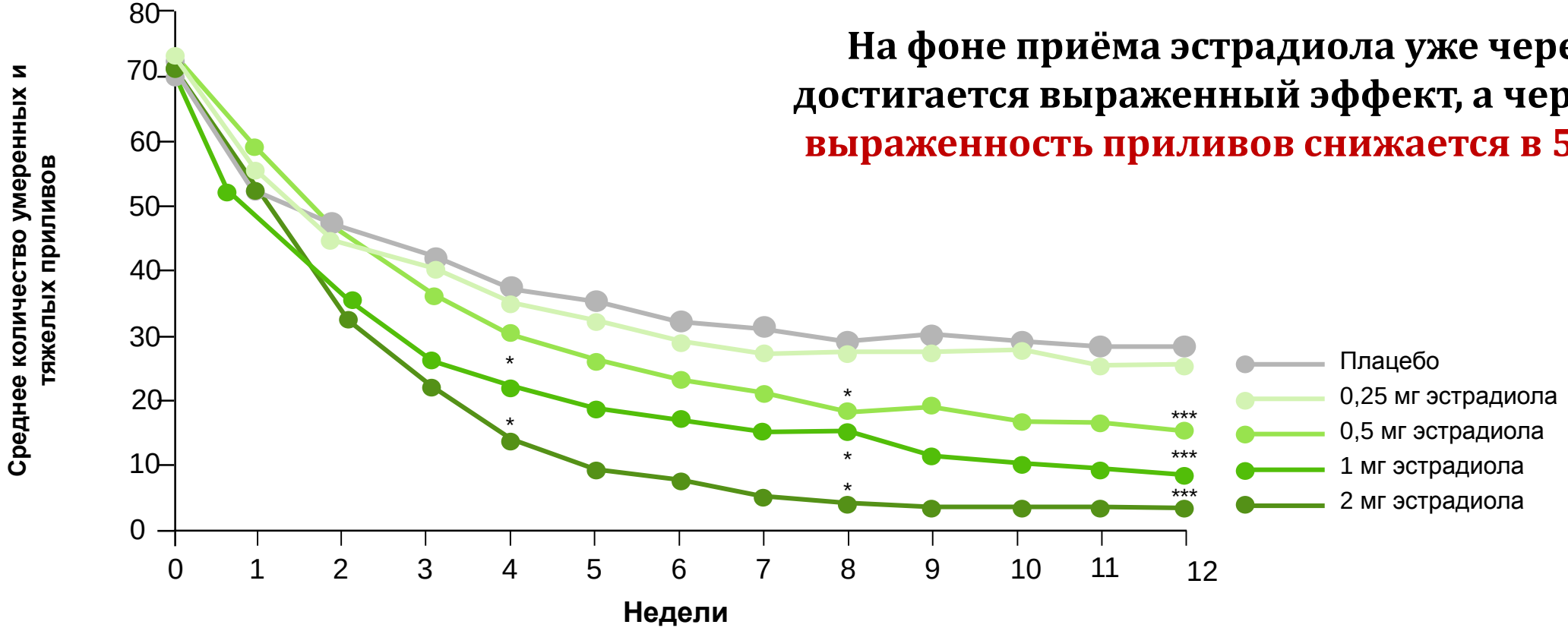
Критерии	1 мг	0,5 мг
Тяжесть климактерических симптомов	Средняя, тяжелая	Легкая, средняя
Возраст, лет	50-53-55	53-55-…
Длительность менопаузы	До 5 лет	Более 3-5 лет
Повышение ИМТ	Нет	Да
Гинекологическая патология?		«эстрогенные» заболевания - аденомиоз, гиперплазия эндометрия

Воронцова А.В., 2017

ЭСТРАДИОЛ: ДЕЙСТВИЕ НА ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ

Дозозависимый эффект в отношении уменьшения количества **приливов** (средней тяжести или тяжелых) (n=333)

На фоне приёма эстрадиола уже через месяц достигается выраженный эффект, а через 3 мес выраженность приливов снижается в 5-10 раз!



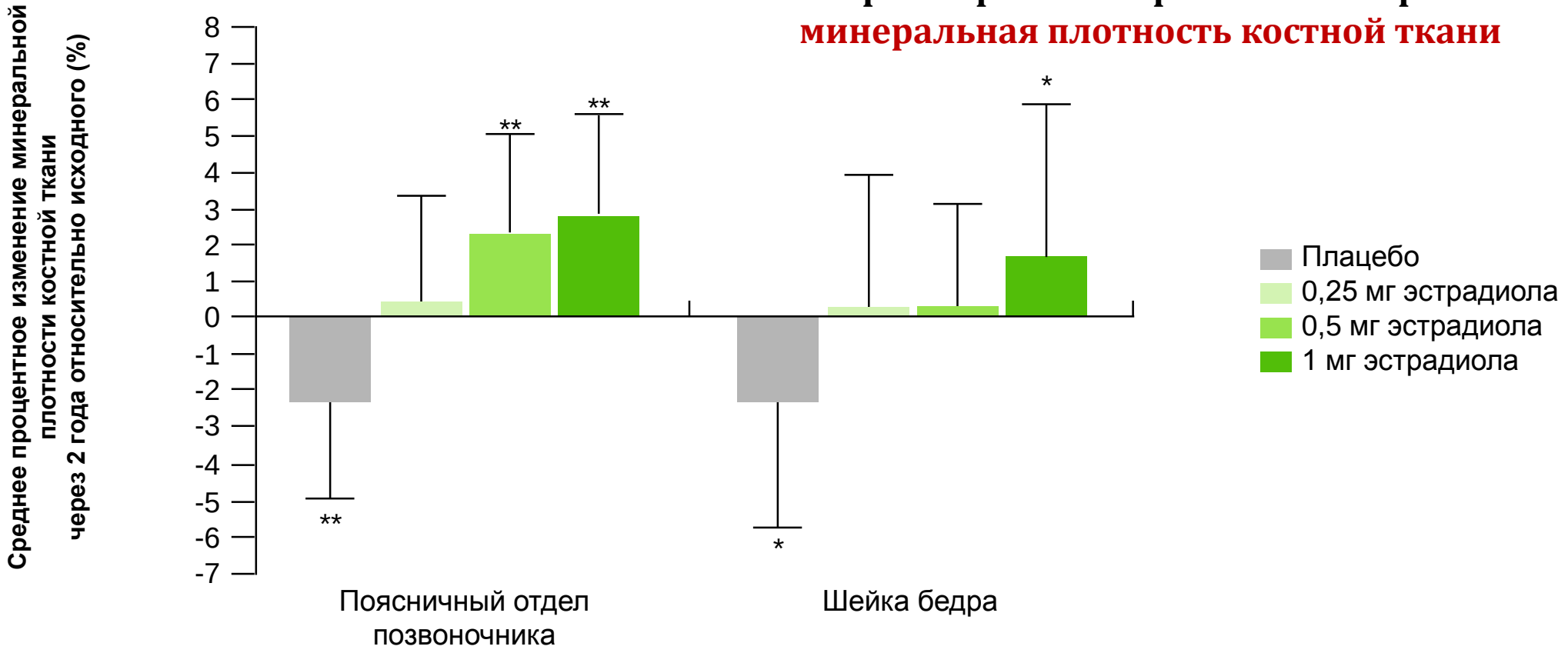
*p<0,05, ***p<0,001 в сравнении с плацебо

1. Notelovitz M et al. Initial 17β-Estradiol dose for treating vasomotor symptoms. Obstet Gynecol 2000;95:726–31.

ЭСТРАДИОЛ: ДЕЙСТВИЕ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ

Дозозависимый эффект в отношении потери **костной** массы (n=189)

На фоне приёма современных эстрогенов сохраняется минеральная плотность костной ткани



*p<0,05, **p<0,0001 в сравнении с исходным показателем

1. Greenwald MW et al. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. Menopause 2005;12:741–8.

СМЕНА ДОЗЫ

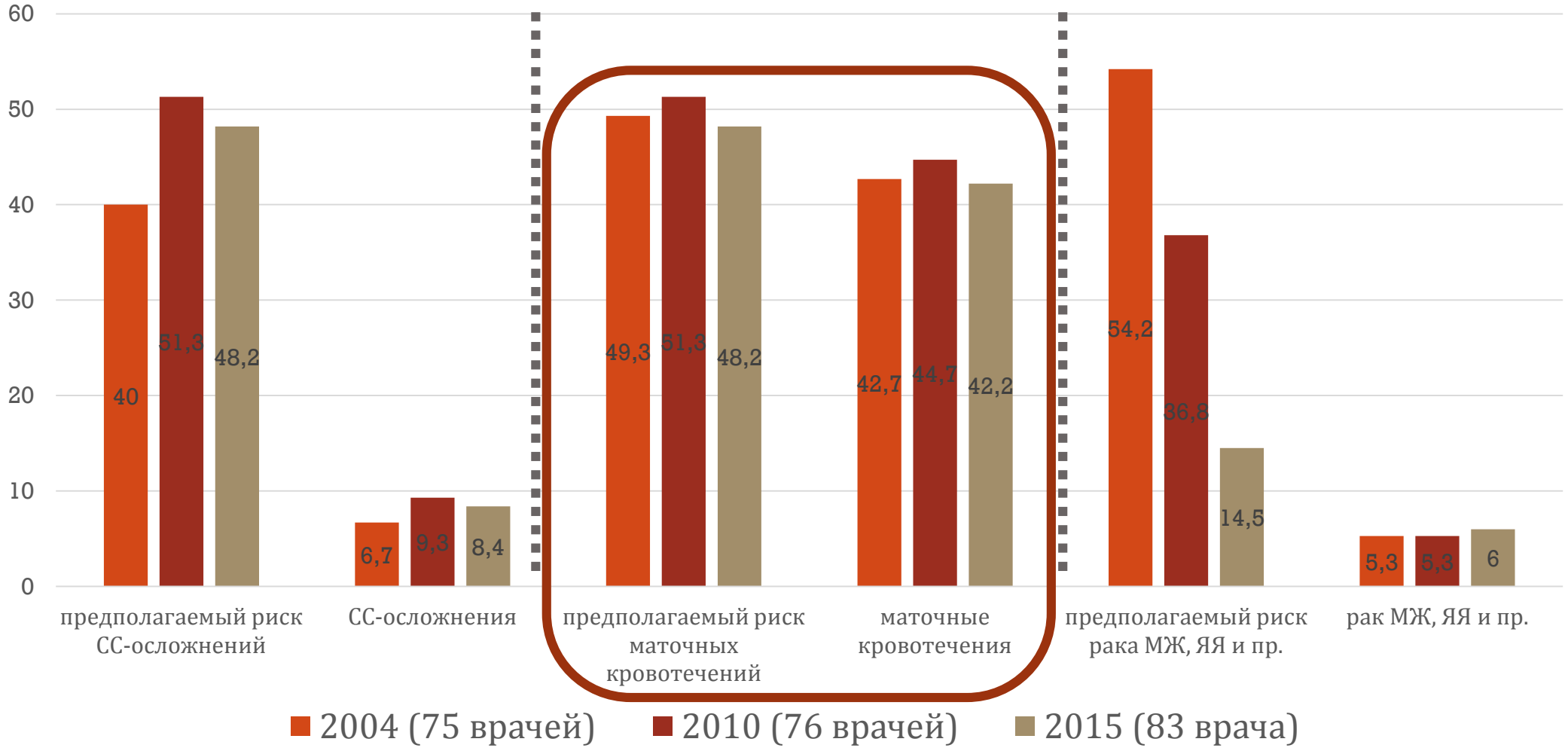
ПЕРЕХОД НА УЛЬТРАНИЗКУЮ ДОЗУ МГТ : ЧТО РЕКОМЕНДУЮТ ЭКСПЕРТЫ?

- Если при переходе на ультранизкую дозу возобновляются приливы и не купируются в течение 14 дней - вернуться на низкую дозу МГТ
- Оценка эффекта изначально назначенной МГТ в ультранизкой дозе – 3 месяца!

Stute P , Becker H-G , Bitzer J, et al. Ultra-low dose – new approaches in menopausal hormone therapy. Climacteric 2014;17:1–5

КРОВОТЕЧЕНИЯ

ПРИЧИНЫ НЕНАЗНАЧЕНИЯ /ОТМЕНЫ МГТ ВРАЧАМИ АКУШЕРАМИ-ГИНЕКОЛОГАМИ



Воронцова А.В., 2017

ПРИЧИНЫ АМК НА ФОНЕ МГТ

- Неструктурные причины
  - Ятрогения
  - Эндометриальная дисфункция
  - Коагулопатии
- Структурные причины

Классификация АМК

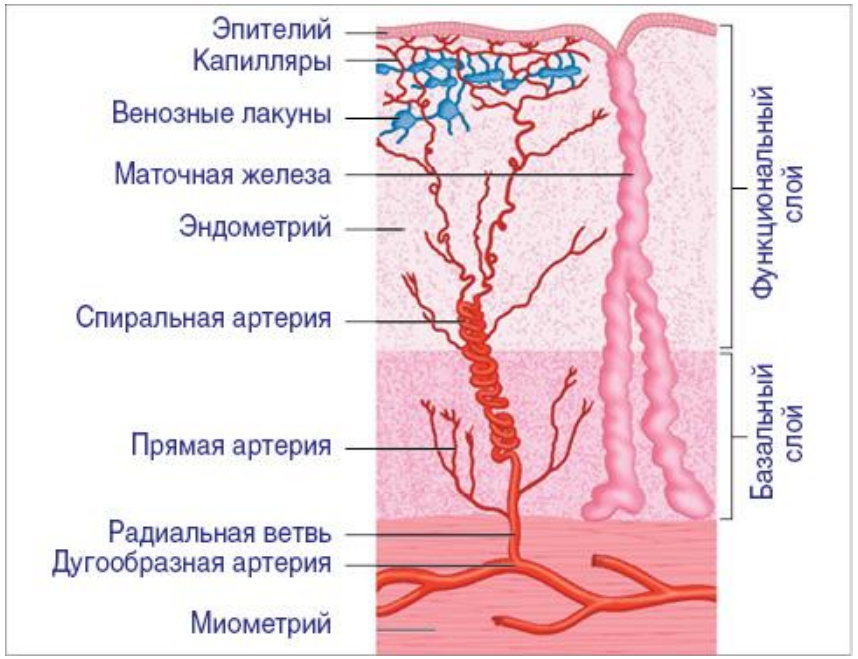
Классификация PALM-COEIN выделяет 9 причин АМК и разделяет их на структурные и неструктурные

PALM (структурные аномалии)		COEIN (неструктурные аномалии)	
P	Полипы	C	Коагулопатия
A	Аденомиоз	O	Овуляторные нарушения
L	Лейомиома (субмукозная и другие)	E	Эндометриальная дисфункция
M	Малигнизация и гиперплазия	I	Ятрогенное воздействие
		N	Еще не классифицировано

Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. No. 292, May 2013

ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И АМК

- Эндометрий является мишенью для половых стероидных гормонов.
- Различают его базальный и функциональный слои.
- Эндометрий состоит из эпителиальных клеток, железистых эпителиальных клеток, смеси стромальных клеток, лейкоцитов и обширного капиллярного сплетения.
- Реакция эндометрия на гормональные изменения, как эндогенные, так и экзогенные, приводит к изменениям каждого из этих структурных компонентов:
  - Рецепторы к эстрогенам и прогестерону присутствуют во внутриматочном эпителии, железистом эпителии, стромальных и сосудистых эндотелиальных клетках [1, 2-4].
  - **Каждый из компонентов** эндометрия отдельно или в комплексе может быть вовлечен в маточное кровотечение.
  - **Окончательная причина кровотечения – сосудистая (капиллярная) дисфункция**, вызывающая хрупкость капилляров, что может стать причиной кровотечения «прорыва» [5].



1. Krikun G, Schatz F, Taylor R, Critchley HO, Rogers PA, Huang J, Lockwood CJ. Endometrial endothelial cell steroid receptor expression and steroid effects on gene expression. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1812–8. 2. Charnock-Jones DS, Macpherson AM, Archer DF, Leslie S, Makkink WK, Sharkey AM, Smith SK. The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. Hum Reprod. 2000;15 Suppl 3:85–95. 3. Critchley HO, Brenner RM, Henderson TA, Williams K, Nayak NR, Slayden OD, Millar MR, Saunders PT. Estrogen receptor beta, but not estrogen receptor alpha, is present in the vascular endothelium of the human and nonhuman primate endometrium. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1370–8. 4. Lecce G, Meduri G, Ancelin M, Bergeron C, Perrot-Applanat M. Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1379–86. 5. Hickey M, Dwarte D, Fraser IS. Superficial endometrial vascular fragility in Norplant users and in women with ovulatory dysfunctional uterine bleeding. Hum Reprod. 2000;15(7): 1509–14.

ЯТРОГЕННЫЕ ПРИЧИНЫ АМК (АМК-I)

- все случаи, когда появление АМК отчетливо связано с применением лекарственных средств – гормональных препаратов, антикоагулянтов, антибиотиков или противоопухолевых химиопрепаратов, а также внутриматочных средств
- при внесении корректив в тактику лечения следует учитывать все аспекты качества жизни, так как отмена проводимого лечения может иметь более серьезные негативные последствия, чем возникшее осложнение – например, в виде незначительных кровянистых выделений.

Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х., Смирнова С.О., Кочарян А.А. Аномальные маточные кровотечения (АМК) – современные возможности оптимизации тактики лечения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 123-128; Зайдиева Я.З. Аномальные маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормонотерапии. Альманах клинической медицины. 2015; 37: 100-104.

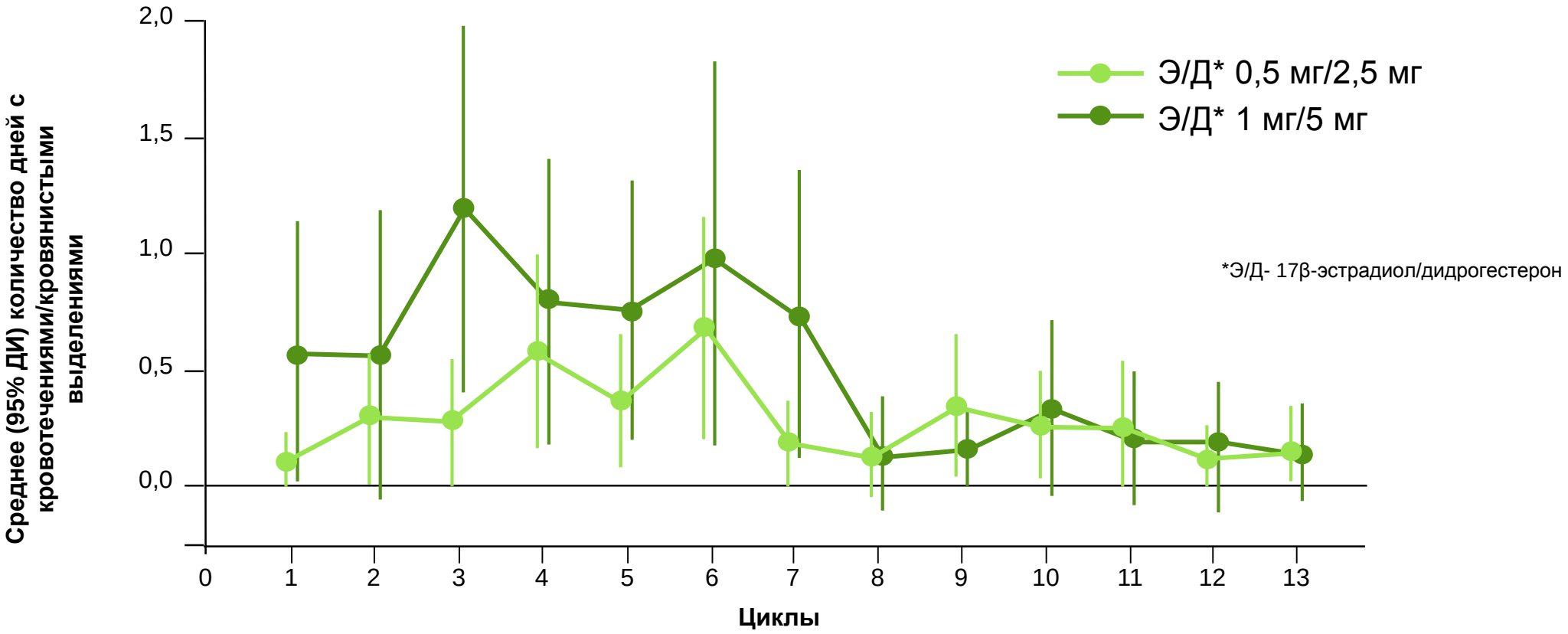
ПЕРЕХОД НА УЛЬТРАНИЗКУЮ ДОЗУ МГТ : ЧТО РЕКОМЕНДУЮТ ЭКСПЕРТЫ?

- ✓Следует предупреждать пациентку о возможном появлении мажущих кровяных выделений в первые 6 мес. при переходе с одного режима/дозы МГТ на другие

Stute P , Becker H-G , Bitzer J, et al. Ultra-low dose – new approaches in menopausal hormone therapy. Climacteric 2014;17:1–5;

МОНОФАЗНАЯ НЕПРЕРЫВНАЯ МГТ: КОЛИЧЕСТВО ЭПИЗОДОВ КРОВЯНИСТЫХ ВЫДЕЛЕНИЙ И КРОВОТЕЧЕНИЙ СО ВРЕМЕНЕМ УМЕНЬШАЕТСЯ

До 8-го цикла среднее количество дней с кровянистыми выделениями/кровотечениями на цикл было **меньше на дозе Э/Д* 0,5мг/2,5мг** по сравнению с дозой Э/Д* 1мг/5мг, после этого ситуация на обеих дозах становилась одинаковой (n=305)



1. Stevenson JC et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: Results from a double-blind, controlled study. Maturitas 2010;67:227–32.

КАК ДОЛГО

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Дополнительные обследования!!!!

Уточнение анамнеза:

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

Общее обследование:

- индекс массы тела;
- артериальное давление;
- гинекологическое исследование;
- онкоцитология;
- УЗИ ОМТ
- обследование МЖ – пальпация, маммография (после 40 лет ежегодная);
- ОАК;
- липидограмма (ОХС, ТГ, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС) и глюкоза
- и ТТГ в крови

Клинические рекомендации «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте» Письмо Министерства Здравоохранения РФ 15-4/10/2-5804 от 02.10.2015

РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

- Раса
- Пол
- Возраст
- Холестерин
- ЛПВП
- САД
- Прием антигипертензивных препаратов
- СД
- курение

Общество клинических эндокринологов: решение вопроса о длительности и типе МГТ следует принимать согласно расчету индивидуального риска развития РМЖ и ССЗ

- При высоком риске (≥10% в течение 10 лет) - воздержаться от МГТ.
- При умеренном риске (5-10% в течение 10 лет) – предпочтение трансдермальному введению эстрогенов с применением микронизированного прогестерона (при сохраненной матке)

Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, Anne Gompel, Mary Ann Lumsden, M. Hassan Murad, JoAnn V. Pinkerton, and Richard J. Santen

Table 6. Evaluating CVD Risk in Women Contemplating MHT

	Years Since Menopause Onset	
10-y CVD Risk	**<5 y**	**6 to 10 y**
Low (<5%)	MHT ok	MHT ok
Moderate (5–10%)	MHT ok (choose transdermal)	MHT ok (choose transdermal)
High (>10%)[a]	Avoid MHT	Avoid MHT

CVD risk calculated by ACC/AHA Cardiovascular Risk Calculator (144).

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129:S49 – S73

ОПРОСНИК ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РИСКА ТРОМБОЗОВ

- Были ли у Вас или ближайших родственников инсульты / инфаркты миокарда в молодом возрасте?
- Проходили ли Вы или кто-нибудь из ближайших родственников тестирование на наследственную (генетическую) предрасположенность к тромбообразованию?
- Было ли у Вас в анамнезе привычное невынашивание беременности и/или преждевременные роды, мертворождения?
- Страдаете ли Вы варикозным расширением вен?
- Были ли у Вас тромбозы / тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен голени, тромбоэмболия легочной артерии) ранее?
- Повышалось ли у Вас АД во время беременности?
- Отмечались ли периоды неподвижности (болезнь, травма) более суток в последние 2 недели?
- Предстоит ли Вам в ближайшее время плановая хирургическая операция?
- Больны ли Вы раком или страдали раком ранее?

Клинические рекомендации «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте» Письмо Министерства Здравоохранения РФ 15-4/10/2-5804 от 02.10.2015

РИСК РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

https://www.cancer.gov/bcrisktool/

- Был ли выявлен ранее рак МЖ или болезнь Ходжкина
- Каков возраст пациентки
- В каком возрасте началась менструация
- В каком возрасте были первые роды
- Есть ли мутация генов *BRCA1* или *BRCA2*
- Имеется ли рак МЖ у родственниц по женской линии
- Проводилась ли биопсия образований МЖ
- Расовая принадлежность

5-летний риск развития рака молочной железы

- Эта женщина (возраст 43 года): 0,8%
- Средняя женщина (возраст 43): 0,8%

объяснение

Основываясь на представленной информации (см. Ниже), оценочный риск для развития инвазивного рака молочной железы у женщин в течение следующих 5 лет составляет 0,8% по сравнению с риском 0,8% для женщины того же возраста и расы / этнической принадлежности из общего населения США , Этот расчет также означает, что риск женщины, не получающий рак молочной железы в течение следующих 5 лет, составляет 99,2% .

Пожизненный риск развития рака молочной железы

- Эта женщина (возраст 90 лет): 10,8%
- Средняя женщина (до 90 лет): 12,1%

объяснение

Основываясь на представленной информации (см. Ниже), оцениваемый риск развития инвазивного рака молочной железы у женщины в возрасте до 90 лет составляет 10,8% по сравнению с риском 12,1% для женщины того же возраста и расы / этнической принадлежности из общее население США.

ФАКТОРЫ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2004)

Относительный риск		
более 4,0	**2,1 - 4,0**	**менее 2,1**
Возраст более 65 лет Наследуемые мутации Два и более родственников первой степени родства с ранним возникновением заболевания Плотные МЖ в постменопаузе	Один родственник первой степени родства с раком МЖ Атипическая гиперплазия по данным биопсии МЖ Высокая доза радиационного облучения на грудную клетку Высокая плотность костей в постменопаузе	Первые роды после 30 лет Менархе до 12 лет Менопауза после 55 лет Бесплодие Отсутствие лактации Ожирение в постменопаузе Предшествующий рак эндометрия, яичников или кишечника Ежедневное злоупотребление алкоголем

Метаанализ 2,5 млн. женщин: увеличение ИМТ на 5кг/м^2 увеличивает частоту РМЖ на 12%

(*Renehan AG et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008;371(9612):569–78*)

КАК ОТМЕНЯТЬ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ МГТ

Начало МГТ в возрасте:	Длительность приема МГТ ≤ 5 лет SMR (95% ДИ)	Длительность приема МГТ > 5 лет SMR (95% ДИ)
<60 лет	1,74 (1,37–2,19)	1,27 (1,14–1,41)
≥ 60 лет	1,12 (0,95–1,31)	1,30 (0,90–1,82)
Прекращение МГТ в возрасте:		
<60 лет	1,94 (1,51–2,48)	2,54 (1,84–3,44)
≥ 60 лет	1,11 (0,94–1,29)	1,19 (1,07–1,33)

Mikkola TS, et al. J Clin Endocrinol Metab 2015;100: 4588–94

крупномасштабное популяционное финское исследование (332 202 женщины, прекратившие прием МГТ между 1994-2009 г.г.):

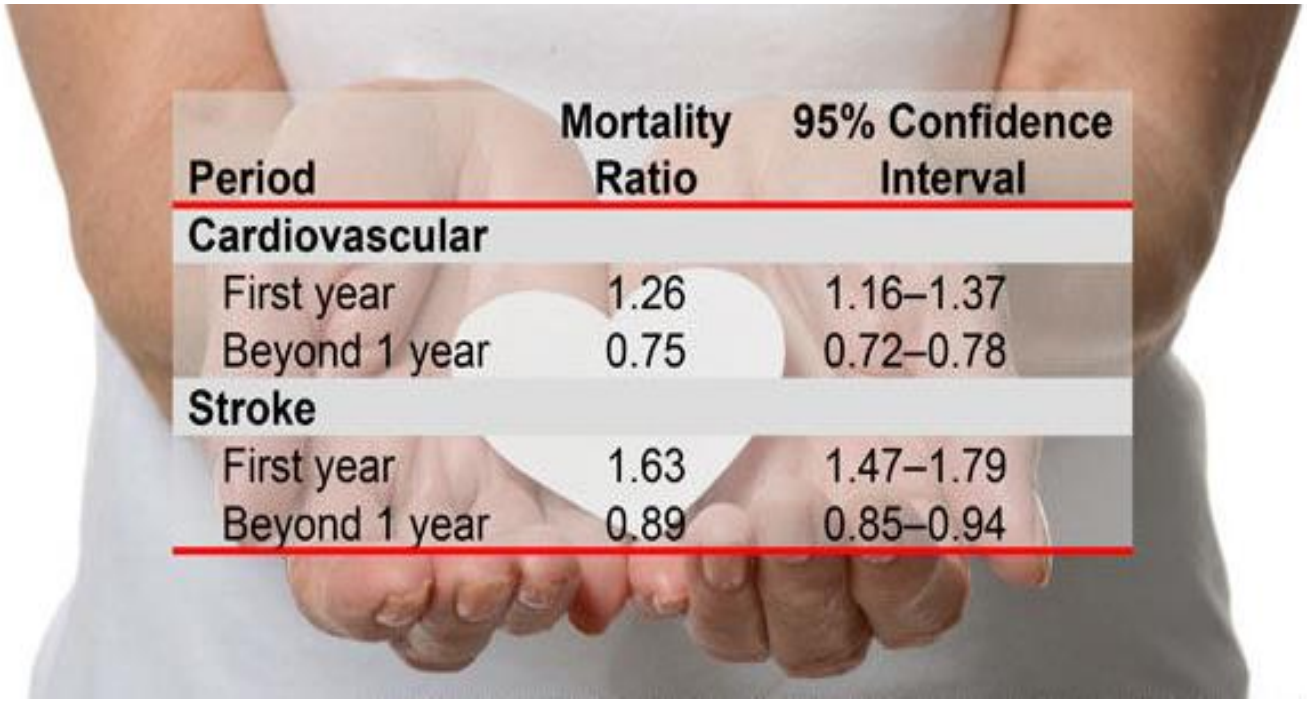
– у женщин, прекративших МГТ, в течение первого года отмены отмечается повышение смертности в результате событий ИБС в 2,3 раза по сравнению с женщинами, продолжившими гормональную терапию

- резкая отмена эстрогенов, обладающих сосудорасширяющим влиянием, может привести к сужению коронарных артерий *[Simoncini T, et al. Ann N Y Acad Sci 2006;1089:424–30]*
- возврат приливов после прекращения лечения связан с повышением симпатической активности и увеличением частоты приступов сердцебиения *[Lantto H, et al. Menopause 2016;23:1]*, что может предрасполагать к развитию фатальной аритмии *[Buber J, et al. Circulation 2011;123:2784–91]*.

ОТМЕНА МГТ: СЛЕДСТВИЕ И ПОСЛЕДСТВИЕ

1100 женщин, проанкетировано НИЗ, США (причины отмены МГТ после WHI):

- 49% из тех то, кто прекратил МГТ, приняли это решение самостоятельно (p 0.001), а 56,4% из них – под влиянием СМИ
- у 89% было возвращение симптомов
- у 74% симптомы были тяжелее



Period	Mortality Ratio	95% Confidence Interval
Cardiovascular		
First year	1.26	1.16–1.37
Beyond 1 year	0.75	0.72–0.78
Stroke		
First year	1.63	1.47–1.79
Beyond 1 year	0.89	0.85–0.94

- **Внезапная отмена МГТ – резкое внезапное падение эстрогенов**
- **Повышенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ставит под сомнение безопасность ежегодной практики прекращения МГТ, чтобы оценить, сможет ли женщина справиться без МГТ**

http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2012.655923; 2. Cumming GP, Currie HD, Panay N, Lee AJ. Stopping hormone replacement therapy: were women ill advised? Menopause Int 2011;17:82 – 7 ; Tomi S. Mikkola, Pauliina Tuomikoski, Heli Lyytinen, Pasi Korhonen, Fabian Hoti, Pia Vattulainen, Mika Gissler, Olavi Ylikorkala; Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 100, Issue 12, 1 December 2015, Pages 4588–4594, https://doi.org/10.1210/jc.2015-1864

ОТМЕНА МГТ

- **Консультирование**
  - ежегодно объяснять пациентке плюсы и минусы продолжения МГТ;
  - ежегодное обследование для исключения факторов риска
- **Отмена МГТ**
  - постепенное снижение дозировки;
  - возникновение симптомов при снижении дозы заставляет задуматься о невозможности отмены и переводе на более высокую дозу;
  - при желании женщины или наличии противопоказаний для дальнейшего приема МГТ – назначить сразу негормональные методы коррекции

R.J. Baber et al. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, Climacteric, 2016; 19:2, 109-150.; Воронцова А.В.. 2018 (в печати)

ВЫБОР ГЕСТАГЕНА

ПРОГЕСТАГЕНЫ ДЛЯ МГТ И ИХ ЭФФЕКТЫ

Прогестаген	Прогестагенная	Эстрогенная	Андрогенная	Анти-андрогенная	Глюкокортикоид-ная	Антиминерало-кортикоидная
Дидрогестерон	+	–	–	±	–	±
Дроспиренон	+	–	–	+	–	+
Прогестерон	+	–	–	±	+	+
МПА*	+	–	±	–	+	–
Норэтистерон	+	+	+	–	–	–

+ эффективен; ± слабо эффективен; – не эффективен

Тип прогестагена имеет значение[2]

1. *Schindler AE. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2003;46(S1):7–16.*
2. *R.J. Baber et al. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, Climacteric, 2016; 19:2, 109-150.*

ЭФФЕКТЫ ПРОГЕСТАГЕНОВ В МГТ

- Все прогестагены оказывают протективное действие на эндометрий (**основной эффект для МГТ –** для прогестагенной активности их и назначают)

- Однако разные препараты прогестагенов, **кроме дидрогестерона**, обладают разной активностью по отношению к другим рецепторам (обычно **с этим связаны побочные эффекты**):
  - **глюкокортикоидная** активность (прогестерон, медроксипрогестрона ацетат) приводит к нарушению углеводной активности, повышению массы тела, артериальной гипертензии;
  - **антиандрогенная** активность (дроспиренон) усиливает и без того имеющийся андрогенный дефицит, что может привести к потере мышечной массы, снижению либидо и пр.;
  - **эстрогенная** активность (норэтистерон) может усиливать гиперэстрогению в перименопаузе, способствовать возникновению гиперпластических эстрогензависимых процессов (рак молочной железы, эндометрия).

1. *Гинекология : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 1008 с.*
2. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. — 3-е изд.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 1136 с.*

НУЖНЫ ЛИ ЖЕНЩИНЕ АНДРОГЕНЫ

ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ у женщин

FEMALE ANDROGEN DEFICIENCY

Helena Proni Fonseca[1], Alessandro Scapinelli[2*], Tsutomu Aoki[3], José Mendes Aldrighi[4]

Conclusions

Despite the reports of beneficial effects on sexual dysfunction and other symptoms of AD syndrome and despite its short-term safety being well-established (6 months), the long-term effects of androgen therapy are not well-documented[17].

Menopausal women with androgen deficiency syndrome are one of the most important applications for androgen therapy because the treatment improves quality of life. Physicians who judge the treatment to be necessary should inform their patients about possible risks and adverse effects and the efficacy of treatment. When prescribing, care must be taken with the dosage, route of administration and length of treatment and lipids should be controlled rigorously and breasts and liver must be monitored.

Rev Assoc Med Bras 2010; 56(5): 579-82

основные проявления синдрома дефицита андрогенов
у женщин:

- сексуальная дисфункция;
- снижение физической активности, астения;
- усиление стрессовой реакции;
- снижение коммуникативности

- косвенный признак – при низком уровне андрогенов повышается соотношение жировой ткани в области бедра/туловище
- отсутствие достаточного количества влагалищной смазки
- уменьшение мышечной силы
- уменьшение плотности костной ткани

Princeton Consensus Statement . Fertil Steril ***77*** *(2002), pp. 660–665*

«ПРИНСТОНСКИЙ» КОНСЕНСУС, 2002 Г.

- Дефицит андрогенов у женщин с адекватным уровнем эстрогенов может привести к снижению чувства благополучия и энергичности, чувству усталости и снижению сексуального влечения, желания
- Вариабельность ответной реакции на лечение андрогенами зависит от полиморфизма рецепторов андрогенов (индивидуальная реакция)

Princeton Consensus Statement . Fertil Steril ***77*** *(2002), pp. 660–665*

CLIMACTERIC, 2016
http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии

R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton и рабочая группа IMS

Общее и сексуальное качество жизни менопаузальном периоде

Определение уровней циркулирующих половых стероидов обычно не приносит пользы, а диагностика андрогенного дефицита у здоровых женщин не должна в первую очередь основываться на определении уровней андрогенов, поскольку данные об их корреляции со специфическими признаками и симптомами в настоящее время противоречивы[11]. <1+>

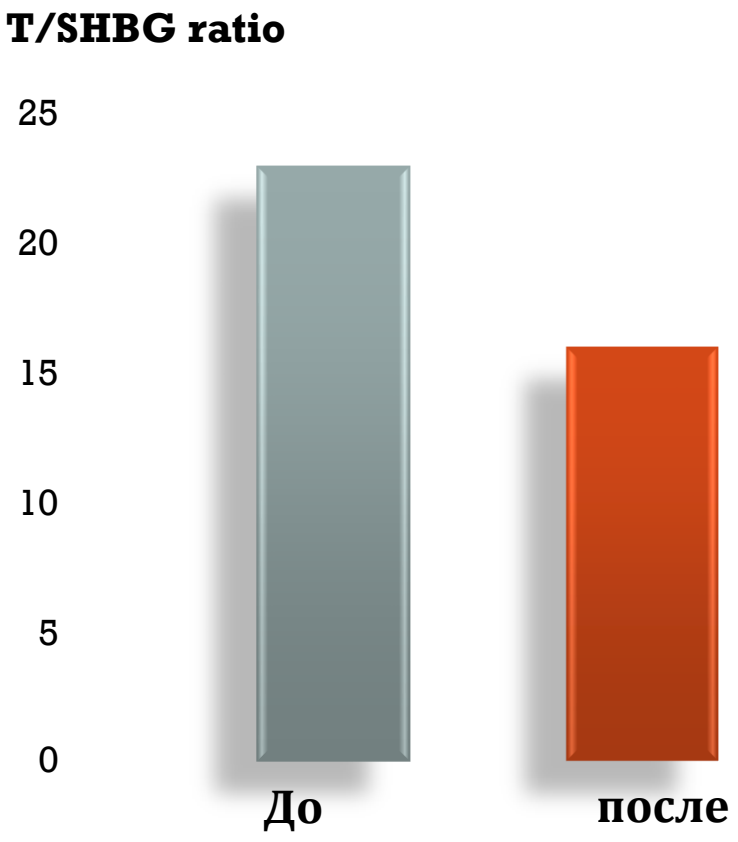
МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА АНДРОГЕНОВ

- антидепрессанты группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин), амитриптилин, имипрамин и др.
- седативные препараты (барбитураты, бензодиазепины)
- алкоголь и наркотические средства
- β-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол)
- блокаторы кальциевых каналов (фелодипин, исрапидин)
- спиронолоктон
- антимикотики (кетоконазол)
- гормональные препараты

Bachmann G. A. Androgen cotherapy in menopause: evolving benefits and challenges // Am J Obstet Gynecol, 1999, vol. 180, p. 308–311.; Riverra-Woll L. M., Papalia M., Davis S. R., Burger H. G. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications // Human Reproduction Update, 2004, vol. 10, № 5, p. 421–432.

ТЕСТОСТЕРОН И ЖЕНСКАЯ СЕКСУАЛЬНОСТЬ

Пероральная эстрогенная МГТ снижает биодоступность тестостерона в постменопаузе в отличие от Тиболона



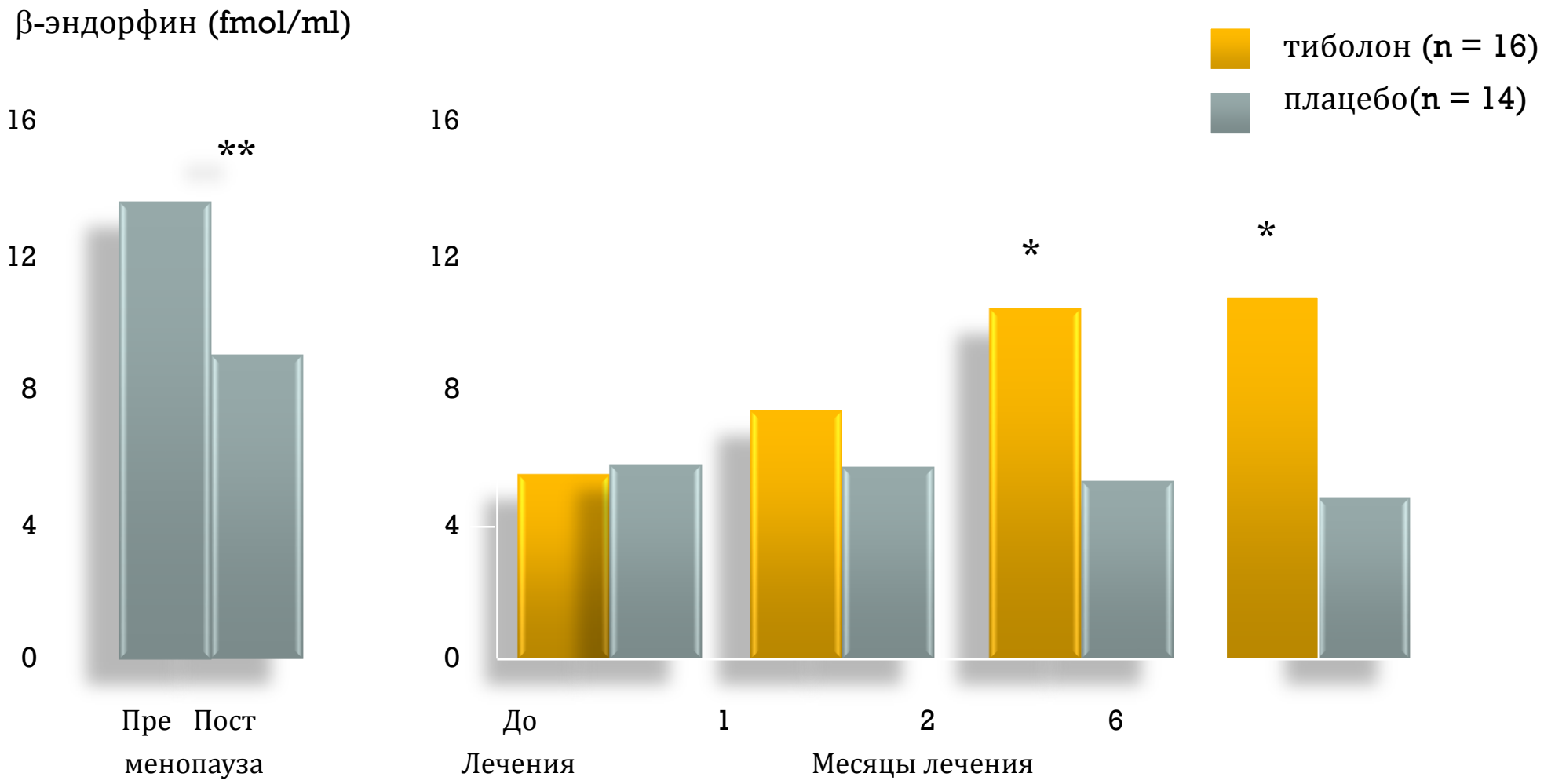
21 женщина в постменопаузе получала КЭЭ/МПА в течение 3 месяцев

Разница между исходным уровнем ИСА и через 3 месяца, P<0.005

Mathur RS; Landgreve SC, Moody LO et al. The effect of estrogen treatment on plasma concentrations of steroid hormones, gonadotropins, prolactin and sex hormone-binding globulin in post-menopausal women. Maturitas 1985; 7:129-133

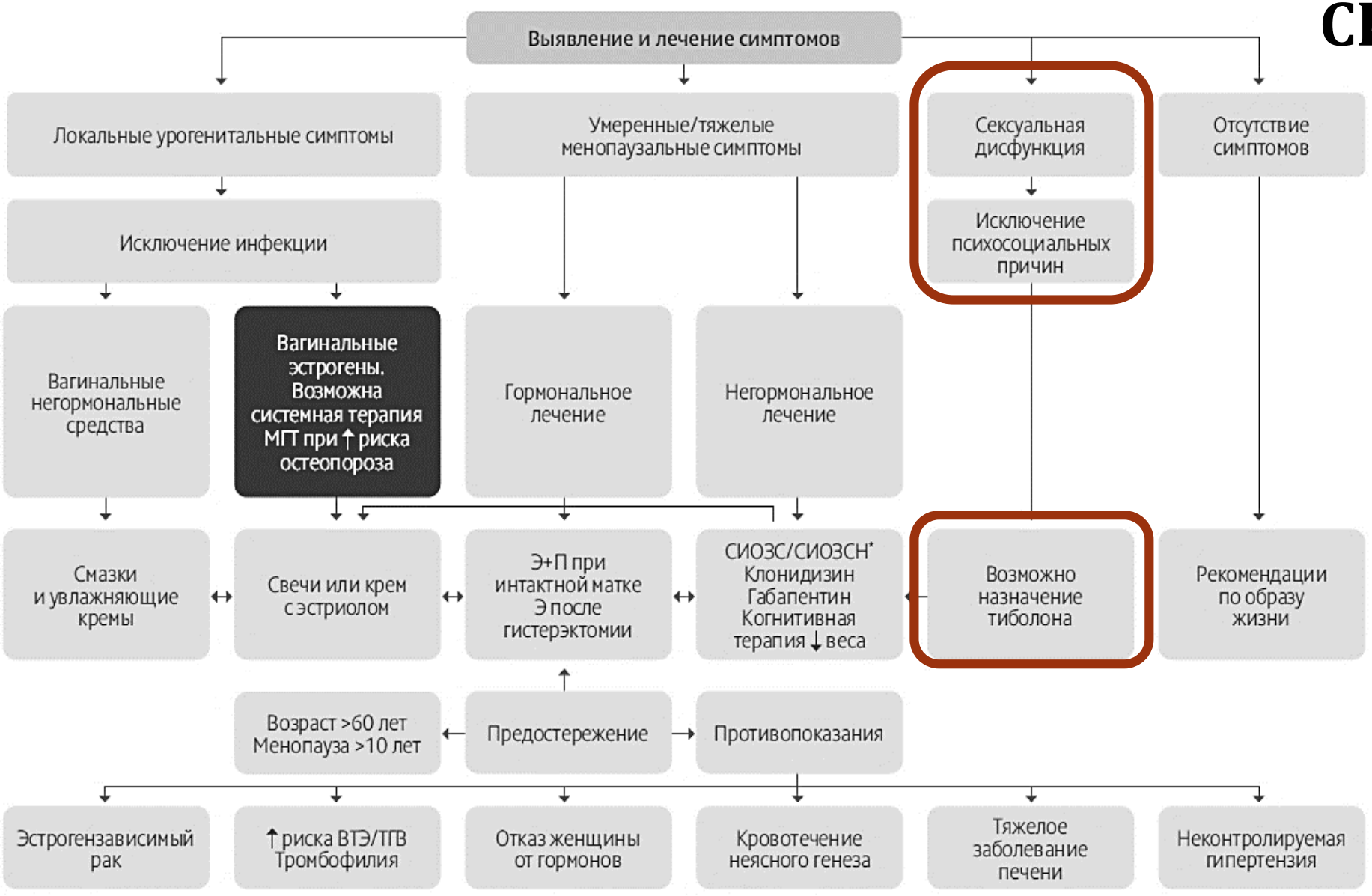
Тиболон: влияние на настроение

*p < 0.05; **p < 0.001 между группами



Genazzani et al., Maturitas 1987

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С МЕНОПАУЗАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ



СОГЛАСОВАНО
Главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии
академик РАН
_____ О.К. Аванесян
_____ 2015 г.

УТВЕРЖДАЮ
Президент Российского общества акушеров-гинекологов
академик РАН
_____ В.Н. Серов
_____ 2015 г.

РОАГ

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ И СОХРАНЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

Клинические рекомендации
(Протокол лечения)

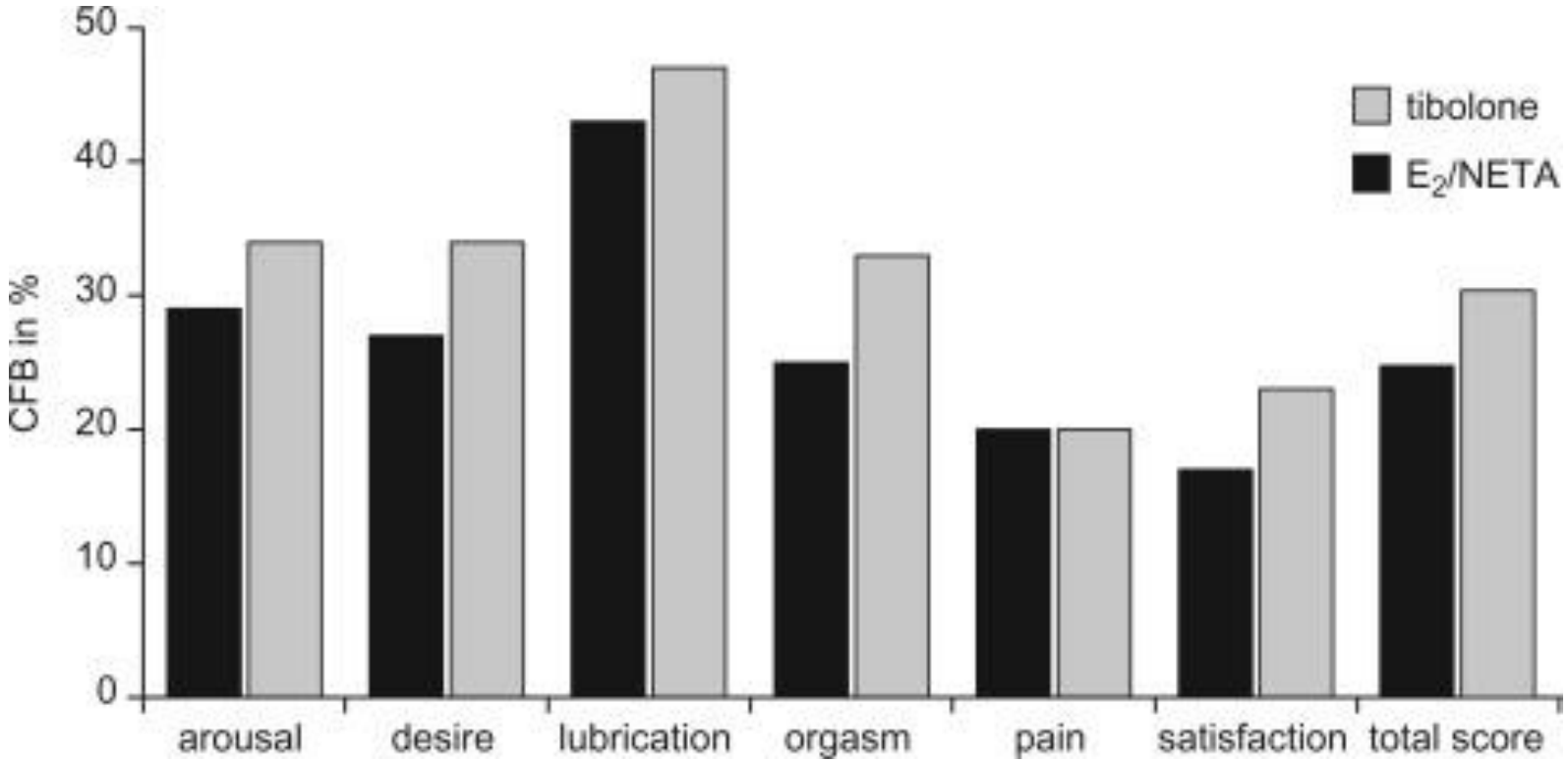
Москва 2015

Клинические рекомендации «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте» Письмо Министерства Здравоохранения РФ 15-4/10/2-5804 от 02.10.2015

Э – эстроген, П – прогестерон, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ТГВ – тромбоз глубоких вен

LISA - LIVIAL INTERVANTION STUDY IN SEXUAL AROUSAL DISODERS

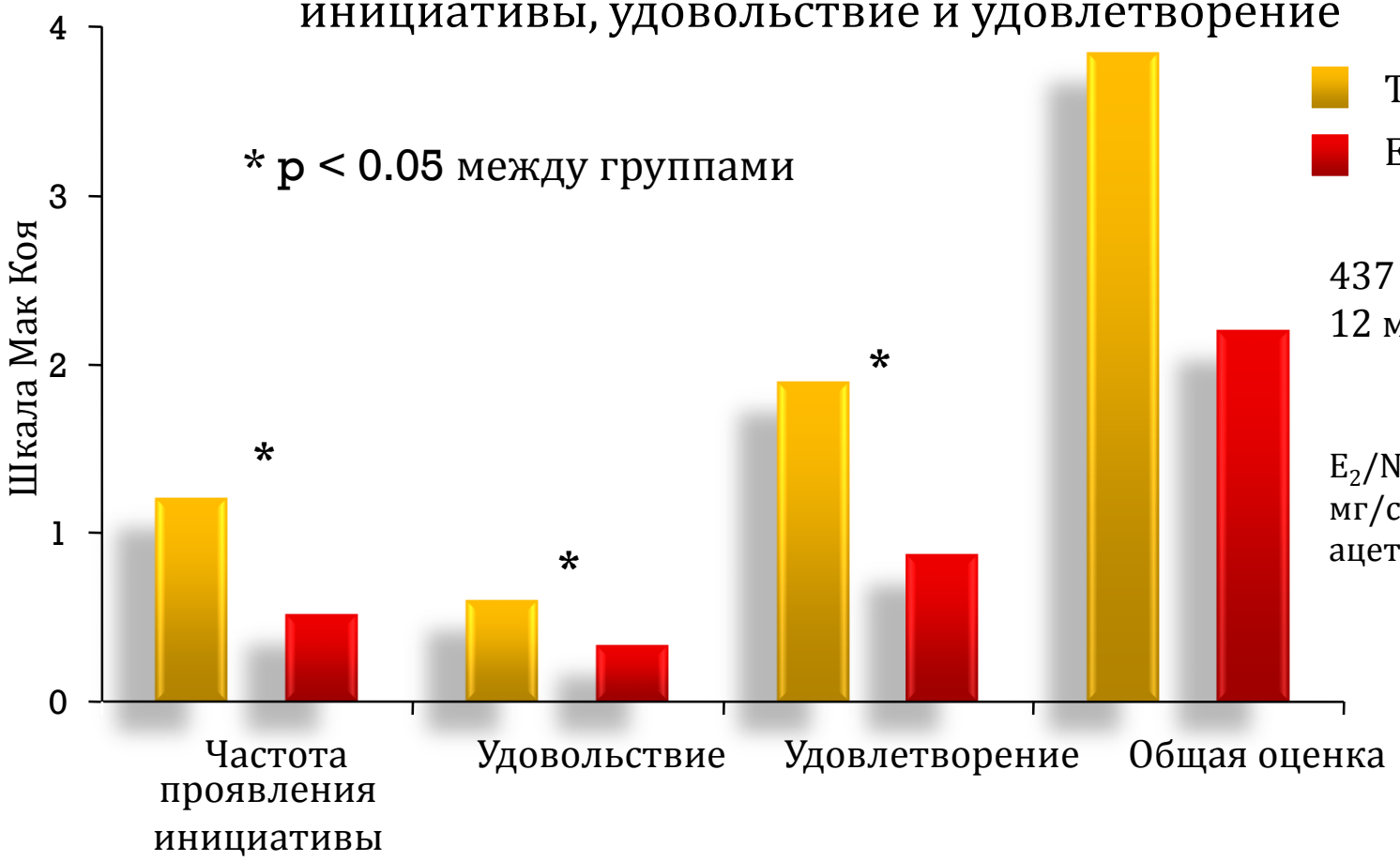
- Женщины в постменопаузе с функциональными сексуальными нарушениями
- Терапия:
  - Основная группа – 199 женщин, получавших **тиболон 1,25 мг**
  - Группа сравнения – 201 женщина получавшая ТД комбинированную ЗГТ E2/NETA



Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boos J, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. J Sex Med. 2008;5:646–56

ВЛИЯНИЕ ТИБОЛОНА НА СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ

Тиболон достоверно оказывает более благоприятное влияние на частоту проявления инициативы, удовольствие и удовлетворение



Тиболон

E_2/NETA

437 женщин
12 месяцев наблюдения

E_2/NETA, 17b-эстрадиол (2 мг/сут) /норэтистерона ацетат (1 мг/сут)

Nathorst-Böös J., Hammar M. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. Maturitas 1997 Jan;26(1):15-20.

СПЕКТР СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ЕСТЕСТВЕННОЙ МЕНОПАУЗЫ И НА ФОНЕ ТИБОЛОНА

Ромащенко О.В., 2009

СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, АСТЕНИЯ

- Тиболон улучшает эмоциональный тонус и сексуальную функцию женщин, особенно в отношении таких показателей, как желание и возбуждение, по-видимому, за счет уникального сочетания эстрогенного и слабого андрогенного влияния (данные исследования LISA). [1,3]
- Не узаконено лечение андрогенами у женщин.[2,3]
- Ледибон – препарат выбора у женщин при жалобах на снижение либидо и невозможности устранить этот симптом при классической терапии МГТ. [2,3]

1.Njjland E.A., Wejjmar Schultz W.C., Nathorst-Boos J. et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial // J. Sex Med. 2008. Vol. 5. P. 646-656; Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов, Российской ассоциации по менопаузе. 2016. – 45 с; Современные подходы к коррекции менопаузальных расстройств / С. В. Юренева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 80 с.

ЧТО ТАКОЕ «ТИБОЛОН»?

Создание молекулы – 1965 г

Регистрация препарата (КС), 91 страна – 1987 г

Регистрация показания ОП - 1994 г

- Антигонадотропный препарат
- STEAR
- Прогестаген с андрогенным эффектом, класс G03DC
- Эстроген (Международная Анатомо-терапевтическо-химическая классификация, ВОЗ, 2008), класс G03CX

ПАРАМЕТРЫ ИНДЕКСА ЖЕНСКОЙ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ (FSFI)

- Сексуальное желание (№№1,2)
- Возбуждение (№№3-6)
- Любрикация (№№ 7-10)
- Оргазм (№№ 11-13)
- Удовлетворение (№№ 14-16)
- Боль (№№ 17-19)

Оценка от 0 до 5 баллов

Итоговый балл – 2-36

Индекс женской сексуальности (Fernale sexual function index, FSFI) для проведения дифференциальной оценки клинических проявлений сексуальных нарушений (полный)

Эти вопросы направлены на выявление особенностей Вашей сексуальности в течение предшествующих 4 недель. Пожалуйста, ответьте на эти вопросы честно и ясно насколько возможно. Ваши ответы будут сохраняться полностью конфиденциальными. В опроснике применяются следующие определения: Половой акт определен как включающий проникновение полового члена во влагалище. Половое влечение (желание) или интерес - чувство, которое включает желание иметь половой контакт, чувство восприимчивости к сексуальному интересу со стороны партнера, к сексуальным размышлениям или фантазиям. Половое возбуждение - чувства или ощущения, которые включают физические и психические аспекты полового возбуждения - чувство теплоты или других ощущений в половых органах, появление выделений (смазки) и/или сокращения мышц промежности. Половое возбуждение включает его достижение как в процессе общения с партнером, так и в процессе самоудовлетворения (мастурбации) и/или сексуальных фантазий.

1. Как часто Вы испытывали половое влечение или интерес в последние 4 недели?	[5] Почти всегда или всегда. [4] Больше, чем в 50% случаев. [3] Иногда (приблизительно в 50% случаев).	[2] Несколько раз (меньше, чем в 50% случаев). [1] Почти никогда или никогда.
2. Как Вы оценили бы ваш уровень (степень) полового влечения (желания) или интереса в последние 4 недели?	[5] Очень высокий. [4] Высокий. [3] Умеренный.	[2] Низкий. [1] Очень низкий или его не было.
3. Как часто Вы чувствуете себя активно сексуально «включенными» в течение полового контакта или общения в последние 4 недели?	[5] Почти всегда или всегда. [4] Часто (больше, чем в 50% случаев). [3] Иногда (приблизительно в 50% случаев).	[2] Несколько раз (меньше, чем в 50% случаев). [1] Почти никогда или никогда. [0] Общения и контактов не было.
4. Как бы Вы оценили уровень полового возбуждения в течение полового контакта в последние 4 недели?	[5] Очень высокий. [4] Высокий. [3] Умеренный.	[2] Низкий. [1] Очень низкий или отсутствовал вообще. [0] Общения и контактов не было.
5. Пробуждалась ли Ваша сексуальность в течение полового контакта в последние 4 недели?	[5] Почти всегда или всегда. [4] Больше, чем в 50% случаев. [3] Иногда (приблизительно в 50% случаев).	[2] Несколько раз (меньше, чем в 50% случаев). [1] Почти никогда или никогда. [0] Общения и контактов не было.
6. Как часто Вы были удовлетворены вашим возбуждением (волнением) в течение полового акта или общения в последние 4 недели?	[5] Почти всегда или всегда. [4] Больше, чем в 50% случаев. [3] Иногда (приблизительно в 50% случаев).	[2] Несколько раз (меньше, чем в 50% случаев). [1] Почти никогда или никогда [0] Общения и контактов не было.
7. Как часто появлялось увлажнение половых органов (влагалища) в процессе полового акта, за последние 4 недели?	[5] Почти всегда или всегда. [4] Больше, чем в 50% случаев. [3] Иногда (приблизительно в 50% случаев).	[2] Несколько раз (меньше, чем в 50% случаев). [1] Почти никогда или никогда. [0] Общения и контактов не было.
8. Насколько трудным было достижение увлажнения половых органов (влагалища) в начале полового акта в последние 4 недели?	[5] Чрезвычайно трудно или невозможно. [4] Очень трудным. [3] Трудным.	[2] Относительно трудным. [1] Не трудным. [0] Общения и контактов не было.
9. Как часто появлялась необходимость в поддержании увлажнения половых органов (влагалища) до завершения полового акта в последние 4 недели?	[5] Почти всегда или всегда. [4] Больше, чем в 50% случаев. [3] Иногда (приблизительно в 50% случаев).	[2] Несколько раз (меньше, чем 50% случаев). [1] Почти никогда или никогда. [0] Общения и контактов не было.
10. Насколько трудно было сохранить увлажнение половых органов до завершения полового акта в последние 4 недели?	[5] Чрезвычайно трудно или невозможно. [4] Очень трудно. [3] Трудно.	[2] Относительно трудно. [1] Нетрудно. [0] Общения и контактов не было.
11. Как часто Вы достигали оргазма при половом возбуждении за последние 4 недели?	[5] Почти всегда или всегда. [4] Больше, чем в 50% случаев. [3] Иногда (приблизительно в 50% случаев).	[2] Несколько раз (меньше, чем в 50% случаев). [1] Почти никогда или никогда. [0] Общения и контактов не было.
12. Насколько трудным для Вас было достижение оргазма при половом контакте прошлые 4 недели?	[5] Чрезвычайно трудно или невозможно. [4] Очень трудным. [3] Трудным.	[2] Относительно трудным. [1] Не трудным. [0] Общения и контактов не было.
13. Насколько Вас удовлетворяли приемы и усилия, необходимые для достижения оргазма, за последние 4 недели?	[5] Очень удовлетворена. [4] Удовлетворена. [3] Относительно одинаково удовлетворена.	[2] Неудовлетворена. [1] Очень неудовлетворена. [0] Общения и контактов не было.
14. Вы были удовлетворены эмоциональной близостью между Вами и вашим партнером в процессе полового акта в последние 4 недели?	[5] Очень удовлетворена. [4] Удовлетворена. [3] Относительно одинаково удовлетворена.	[2] Неудовлетворена. [1] Очень неудовлетворена. [0] Общения и контактов не было.
15. Удовлетворены ли Вы были сексуальными отношениями с вашим партнером в течение последних 4 недель?	[5] Очень удовлетворена. [4] Удовлетворена. [3] Относительно удовлетворена.	[2] Неудовлетворена. [1] Очень неудовлетворена.
16. Насколько удовлетворены Вы были сексуальной жизнью в целом в течение прошедших 4 недель?	[5] Очень удовлетворена. [4] Удовлетворена. [3] Относительно удовлетворена.	[2] Неудовлетворена. [1] Совсем неудовлетворена.
17. Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе проникновения полового члена во влагалище за последние 4 недели?	[5] Не было попыток общения. [4] Почти всегда или всегда. [3] Часто (больше, чем 50% случаев).	[2] Иногда (приблизительно в 50% случаев). [1] Несколько раз (меньше, чем в 50% случаев). [0] Почти никогда или никогда.
18. Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе и/или после полового акта за последние 4 недели?	[5] Не было попыток общения. [4] Почти всегда или всегда. [3] Часто (больше, чем 50% случаев).	[2] Иногда (приблизительно в 50% случаев). [1] Несколько раз (меньше, чем 50% случаев). [0] Почти никогда или никогда.
19. Как бы Вы оценили величину (степень) дискомфорта или боли в процессе и/или после полового акта за прошедшие 4 недели?	[5] Не было попыток общения. [4] Очень высокая. [3] Высокая.	[2] Умеренная. [1] Низкая. [0] Очень низкая или вообще отсутствовала.

Индекс позволяет оценить состояние сексуальной функции женщин с учетом ее шести основных составляющих: половое влечение, чувствительность и возбудимость, любрикация, оргастичность, удовлетворенность половой жизнью, дискомфорт/боль при коитусе или после него. Количественная оценка результатов теста не предусмотрена - оптимальным считается максимально позитивное количество баллов при ответе на каждый вопрос анкеты.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

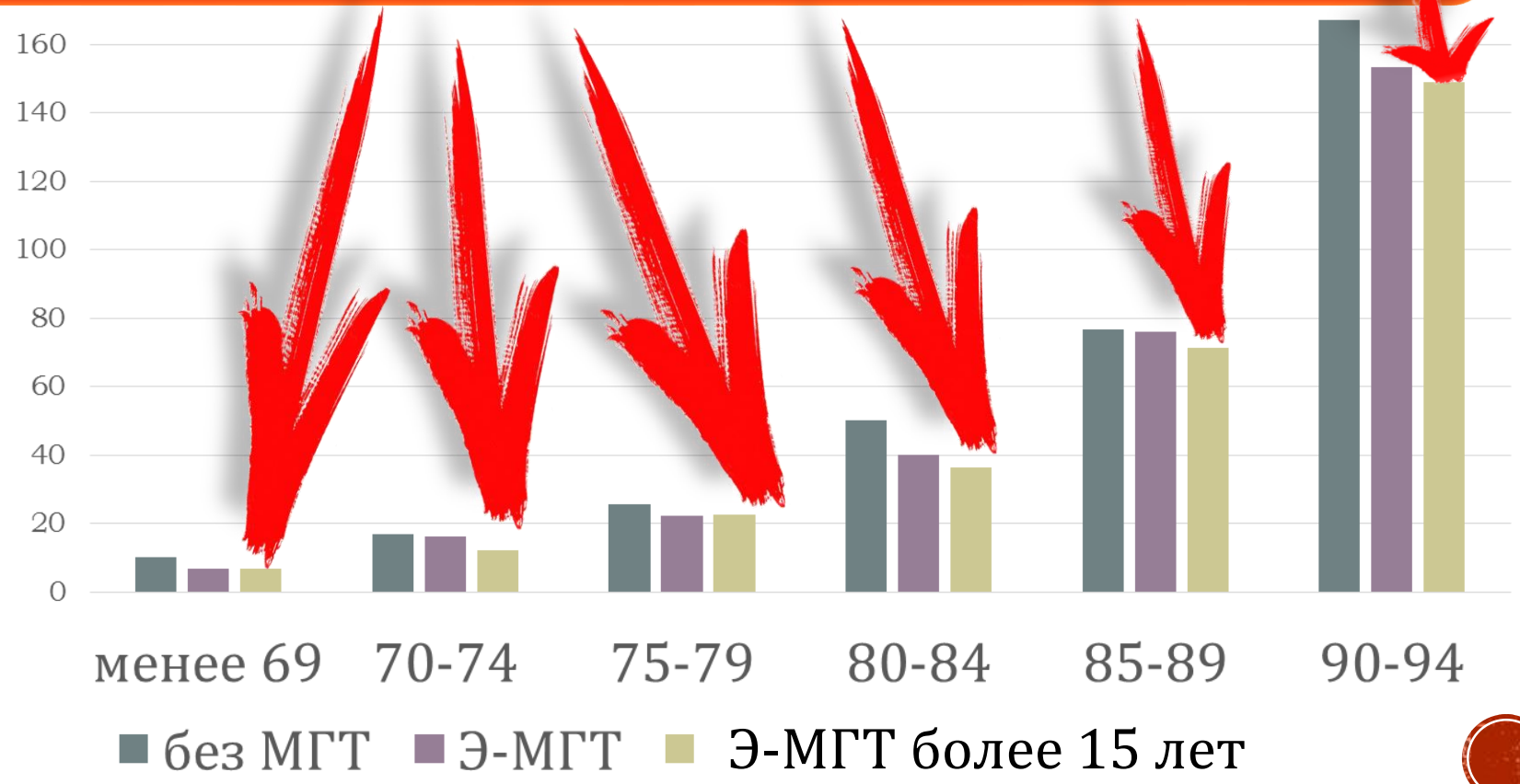
- **Сексуальное здоровье –** это состояние физического, психического и социального благополучия, связанного с сексуальностью; необходимы позитивный и уважительный подход к сексуальности и сексуальным отношениям, а также возможность иметь доставляющий удовольствие и безопасный секс, свободный от принуждения, дискриминации и насилия.
- **Сексуальная гармония –** достижение соответствующего физического и психического состояния, познание и открытие чувственного физиологического компонента, **духовная близость и желание иметь половое общение и получать удовлетворение и удовольствие от общения именно с этим, а не с другим партнером.**

Женская сексология и сексопатология/Б.М.Ворник и др. – 2-е изд., перераб. И доп.. – М.:ГОЭТАР-Медиа, 2017.-432 с.

РАССТАВЛЯЕМ ТОЧКИ НАД «i»

ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МГТ

У долгосрочных пользователей МГТ, по-видимому, более низкий уровень смертности. Учитывая только смертность как показатель терапевтического успеха или неудачи, эти результаты свидетельствуют о том, что долгосрочная терапия может продлить жизнь



Paganini-Hill A, Corrada MM, Kawas CH. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. Menopause (New York, N.y). 2006;13(1):12-18. doi:10.1097/01.gme.0000172880.40831.3b.

СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МГТ

Reference	Year	Group studied	RR	95% CI
Burch et al[11]	1974	Hysterectomized women, Nashville, TN	0.4	Not reported
Wilson et al[12]	1985	Framingham Study, MA	0.97	Not significant
Bush et al[13]	1987	Lipid Research Clinics Program Follow-up Study, North America	0.54	0.29–0.79
Petitti et al[14]	1987	Kaiser HMO, Walnut Creek, CA	0.8	0.6–1.1
Criqui et al[15]	1988	Rancho Bernardo, CA	0.69	0.55–0.87
Snowdon et al[16]	1989	Seventh Day Adventists, CA		
		Natural menopause	1.13	0.88–1.45
		Surgical menopause	0.80	0.56–1.14
Hunt et al[17]	1990	British menopausal clinics	0.56	0.47–0.66
Paganini-Hill[18]	1994	Leisure World Cohort Study, CA	0.82	$P < 0.01$
Sturgeon et al[19]	1995	Breast Cancer Demonstration Project, USA	0.7	0.7–0.8
Folsom et al[20]	1995	Iowa's Women's Health Study	0.73[a]	0.61–0.86
Ettinger et al[21]	1996	Kaiser HMO, San Francisco, CA	0.54	0.38–0.76
Schairer et al[22]	1997	Uppsala, Sweden	0.77	0.73–0.81
Goldstein et al[23]	1997	Nurses' Health Study, USA	0.58[a]	0.52–0.64
Cauley et al[24]	1997	Study of Osteoporotic Fractures	0.69[a]	0.54–0.87
Rodriguez et al[25]	2001	Cancer Prevention Study, USA	0.82	0.78–0.87
Alexander et al[26]	2001	Coumadin Aspirin Reinfarction Study	0.36	0.17–0.77

Paganini-Hill A, Corrada MM, Kawas CH. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. Menopause (New York, N.y). 2006;13(1):12-18. doi:10.1097/01.gme.0000172880.40831.3b.

АЛГОРИТМ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ (ДЛЯ ЖЕНЩИН С ИНТАКТНОЙ МАТКОЙ)

Период

Перименопауза
(<12 мес после последней менструации)

Нужна только коррекция цикла и/или лечение АМК* при исключении органических нарушений)

Прогестагены: напр., Дюфастон по 1 таб. утром и вечером с 11 по 25-й день цикла

Нужно устранение вегетативных проявлений (приливы и т.д.) и/или профилактика остеопороза

МГТ** в циклическом режиме:
стартовая терапия –
Фемостон-1 по 1 таб/сут

При недостаточной эффекте МГТ через 1 -3 мес:
усиленная терапия –
Фемостон-2 по 1 таб/сут

Постменопауза
(>12 мес после последней менструации)

Нужно устранение вегетативных проявлений (приливы и т.д.) и/или профилактика ОП

Базовая терапия МГТ – напр.., Фемостон конти по 1 таб/сут

Через 3-5 лет после менопаузы – **поддерживающая терапия** МГТ – напр.., Фемостон мини по 1 таб/сут

Есть:
- сексуальная дисфункция
- Депрессивные нарушения
- ДДМЖ/ММ/Эндометриоз/
- «мазня» на фоне Э-Г МГТ
- ОП

Тиболон (напр., Ледибон)

*АМК – аномальные маточные кровотечения, **МГТ – менопаузальная гормональная терапия

1. *Гинекология : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 1008 с.*
2. *Овсянникова Т.В. Поздний репродуктивный и перименопаузальный периоды: факторы риска нездоровья женщины // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2017. - №2 (38) – С. 47-50.*

Не важно, сколько у Вас ресурсов – если не умеете их использовать: их никогда не будет достаточно и они никогда не будут приносить пользу