



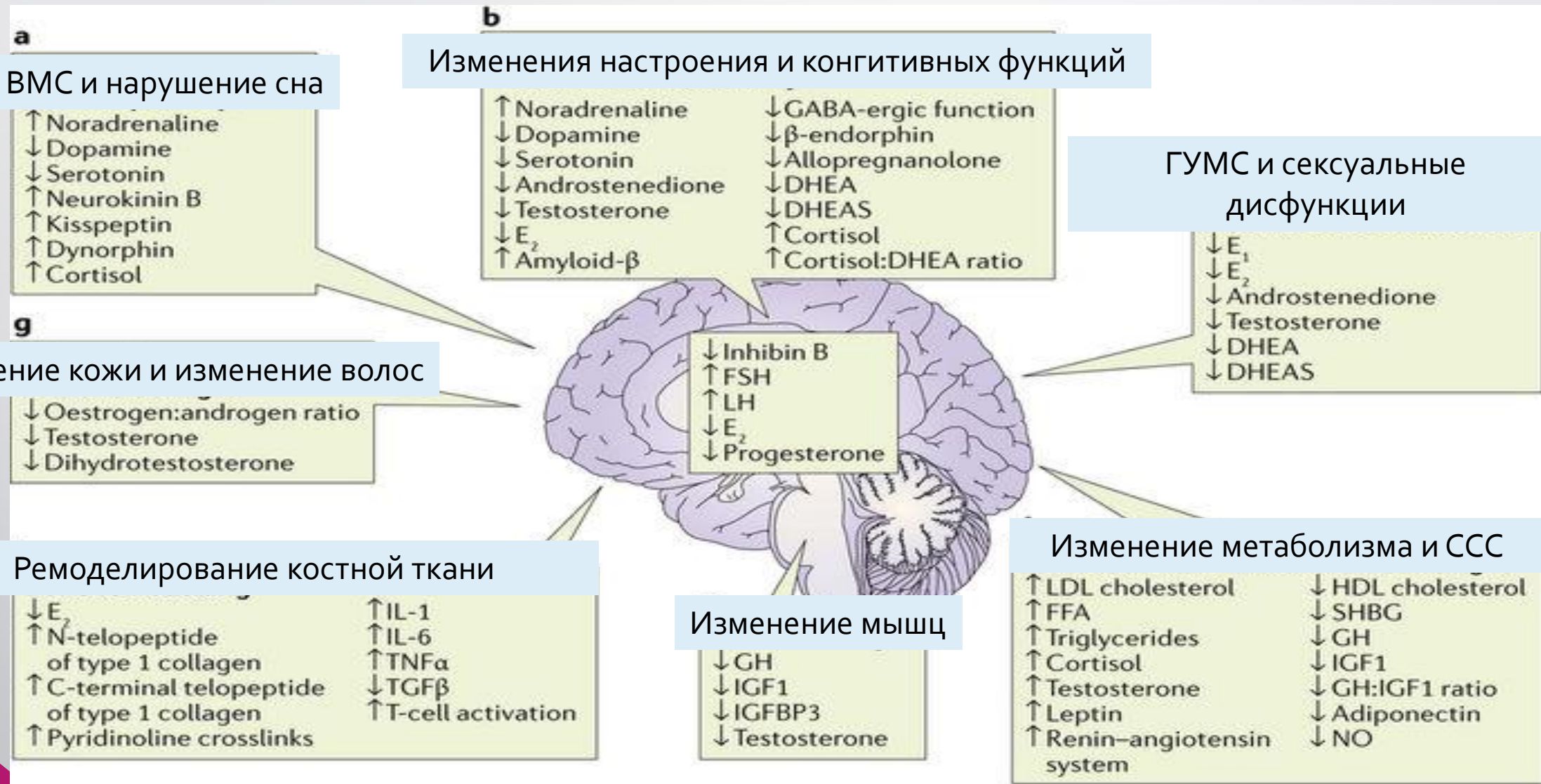
Женщина 45+: просто о СЛОЖНОМ

Воронцова Анна Валерьевна

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

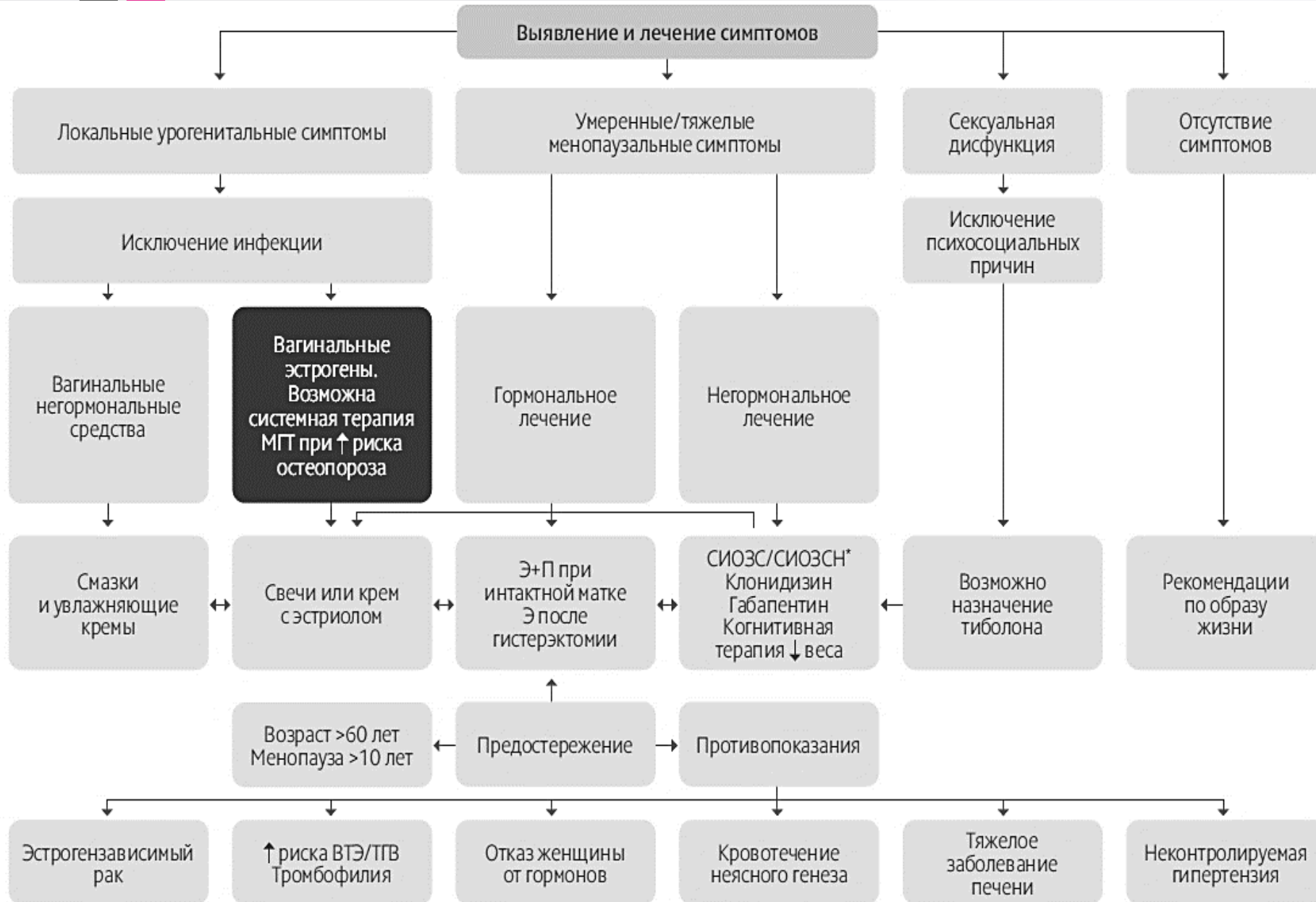


Симптомы менопаузы - физиология и последствия



Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., Genazzani, A. R., & Simoncini, T. (2018). Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(4), 199–215. doi:10.1038/nrendo.2017.180

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С МЕНОПАУЗАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ



СИМПТОМАМИ

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

Двухкомпонентная модель сексуальности

Врожденные (биофизиологические) особенности

Нейро-эндокринная система

- ✓ «Энергетический» компонент полового влечения
- ✓ Выраженность либидо
- ✓ Возбудимость нервных структур

Приобретенные (в результате научения и жизненного опыта) особенности

Психическая составляющая

- ✓ Желание близости
- ✓ Эмоциональное и чувственное удовлетворение
- ✓ Эрогенная реактивность
- ✓ Достижение оргазма



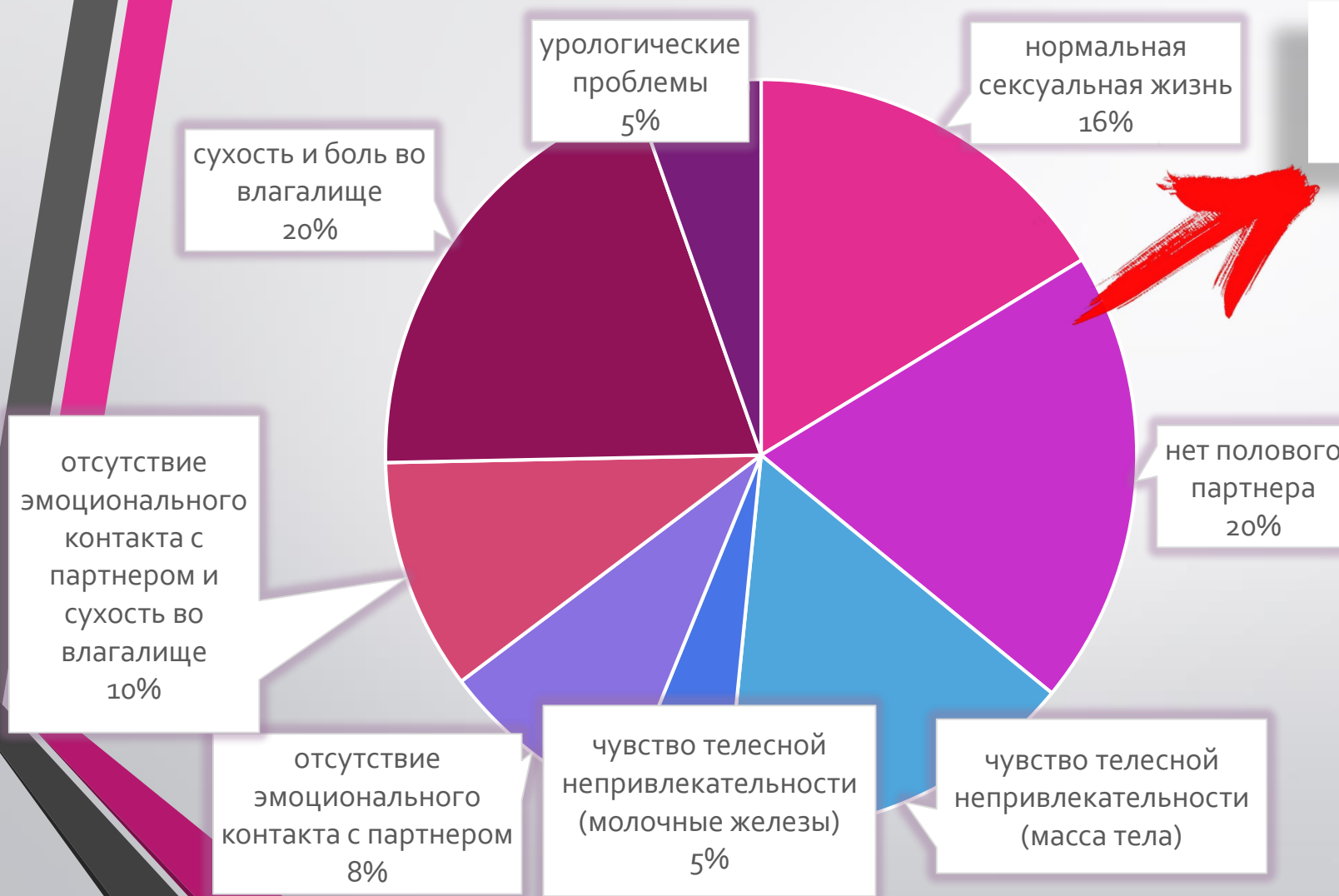
у женщины нет доминирующей сексуальной мотивации

Сексуальные расстройства у женщин

-индивидуальные особенности сексуальных переживаний и поведения, которые расцениваются пациенткой как ненормальные и вызывают дискомфорт

- **Снижение полового влечения** (у 40%, заболевание – у 10-15%)
 - Снижение полового влечения, или гипоактивное расстройство полового влечения - постоянное или периодическое отсутствие или недостаточность сексуальных фантазий и мыслей и/или восприимчивости к сексуальной активности, приводящие к дистрессу
 - Половая аверсия – постоянная или периодическая фобическая неприязнь к половой жизни и связанное с этим стремление избегать половых сношений, причиняющее пациентке страдание
- **Нарушение полового возбуждения** (у 25%, заболевание – у 5%) – постоянная или периодическая невозможность достичь или поддержать половое возбуждение, которая сопровождается **недостаточным увлажнением** (кровонаполнением) половых органов и/или отсутствием других соматических проявлений и становится причиной страдания пациентки
- **Нарушение оргазма** (у 20%, заболевание – у 5%) – постоянное или периодически возникающее затруднение в достижении оргазма или его отсутствие, несмотря на достаточную сексуальную стимуляцию и возбуждение, что становится причиной дистресса
- **Половая дисфункция, связанная с половым актом** (у 10-20%)
 - **Диспареуния**
 - Вагинизм – постоянный или периодический непроизвольный спазм нижней трети влагалища, препятствующий пенетрации и вызывающий страдание пациентки

Причины, побуждающие женщин в период менопаузального перехода не иметь сексуальные контакты (n=632)



МГУС – 55,1%
Эмоциональный дискомфорт – 28,9%
Непривлекательность – 31,6%

Сексуальные проблемы в перименопаузе

- низкий интерес или мотивацию к сексуальной активности (низкое либидо);
- уменьшение способности возбуждаться или испытывать вагинальное увлажнение;
- трудность достижения и/или отсутствие оргазма;
- болезненное половое сношение (диспареуния).

Сравнительная эффективность и безопасность терапии менопаузальных симптомов



Effective Health Care Program
Comparative Effectiveness Review
Number 147

Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies



AHRQ
Agency for Healthcare Research and Quality
Improving Healthcare through Research and Evidence

✓ 490 страниц,
посвящённых
анализу
эффективности и
безопасности
разнообразных
методов лечения
менопаузальных
расстройств

Grant MD, Marbella A, Wang AT, Pines E, Hoag J, Bonnell C, Ziegler KM, Aronson N. Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies. Comparative Effectiveness Review No. 147. (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10058-1.) AHRQ Publication No. 15-EHC005-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March 2015. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm

Outcome	Risk ^b	Treatment (vs. Placebo)	Risk of Bias	Consistency	Directness	Precision	Reporting Bias	SOE	Rationale for Downgrading
Breast Cancer	—	Vitamin E	L	C	D	P	U	High	
Breast Cancer		SSRI	H	C	D	I	U	Insuff	2 poor quality case control studies; 1 imprecise
Breast Cancer		Isoflavones	H	C	D	I	U	Insuff	3 obs studies (2 poor quality case control studies); 1 imprecise
Breast Cancer		Black cohosh	H	I	D	I	U	Insuff	3 obs studies with different results; wide CI
Breast Cancer		St. John's wort	H	C	D	I	U	Insuff	2 obs studies (1 poor quality); 2 imprecise
Breast Cancer		Dong quai	H	C	D	I	U	Insuff	2 obs studies (1 poor quality); 2 imprecise
Breast Cancer		Ginseng	H	U	D	I	U	Insuff	Only one study; wide CI
Colorectal Cancer	—	Vitamin E	L	C	D	P	U	High	
Cardiovascular Events	—	Vitamin E	L	C	D	P	U	High	
Cardiovascular Events		SNRI	L	U	D	I	U	Insuff	1 large trial; wide CI
Cardiovascular Death	↓	Vitamin E	L	I	U	I	U	Low	Inconsistent—2 trials with different results and small magnitude; uncertain directness as no effect on cardiovascular events; imprecise given CIs for effect magnitude
Osteoporotic Fractures	↑	SSRI	H	U	D	P	U	Low	Single observational study
Osteoporotic Fractures		Isoflavones	H	I	D	I	U	Insuff	1 fair and 2 poor quality trials; small sample sizes; directionality of risks differed
Ovarian Cancer		Vitamin E	L	U	D	I	U	Insuff	1 large trial; wide CI
Gallbladder Disease									No evidence identified
Endometrial Cancer									No evidence identified

* Risk of Bias: High (H), Medium (M), Low (L); Consistency: Inconsistent (I), Unknown (U), Consistent (C); Directness: Indirect (I), Direct (D); Precision: Imprecise (I), Unknown (U), Precise (P); Reporting Bias: Suspected (S), Undetected (U).
^b Risk: ↑ increased, ↓ decrease, — no change, no direction posited for insufficient SOE
 CI: confidence interval; Insuff: insufficient; Mod: moderate; obs: observational; SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SOE: strength of evidence; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

СОСТАВ ЭСТРОВЭЛ

Наименование компонента	Количество	
Витамин В ₆	2 мг	
Витамин Е	15 мг	
Витамин К ₁	60 мкг	
Фолиевая кислота	200 мкг	
L-5-гидрокситриптофан	20 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	-

Эстровэл® содержит компоненты обладающие эстрогеноподобным действием и нормализующие уровень прогестерона¹

Эстрогеноподобное действие¹
C18H24O2

Прогестероноподобное действие¹
C21H30O2

Эстровэл® способствует снижению симптомов климактерического синдрома¹

БАД. Не является лекарством.

В 1 КАПСУЛЕ

*% от рекомендуемого уровня суточного потребления.

**% от адекватного уровня потребления.

Содержание витаминов В₆, 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.

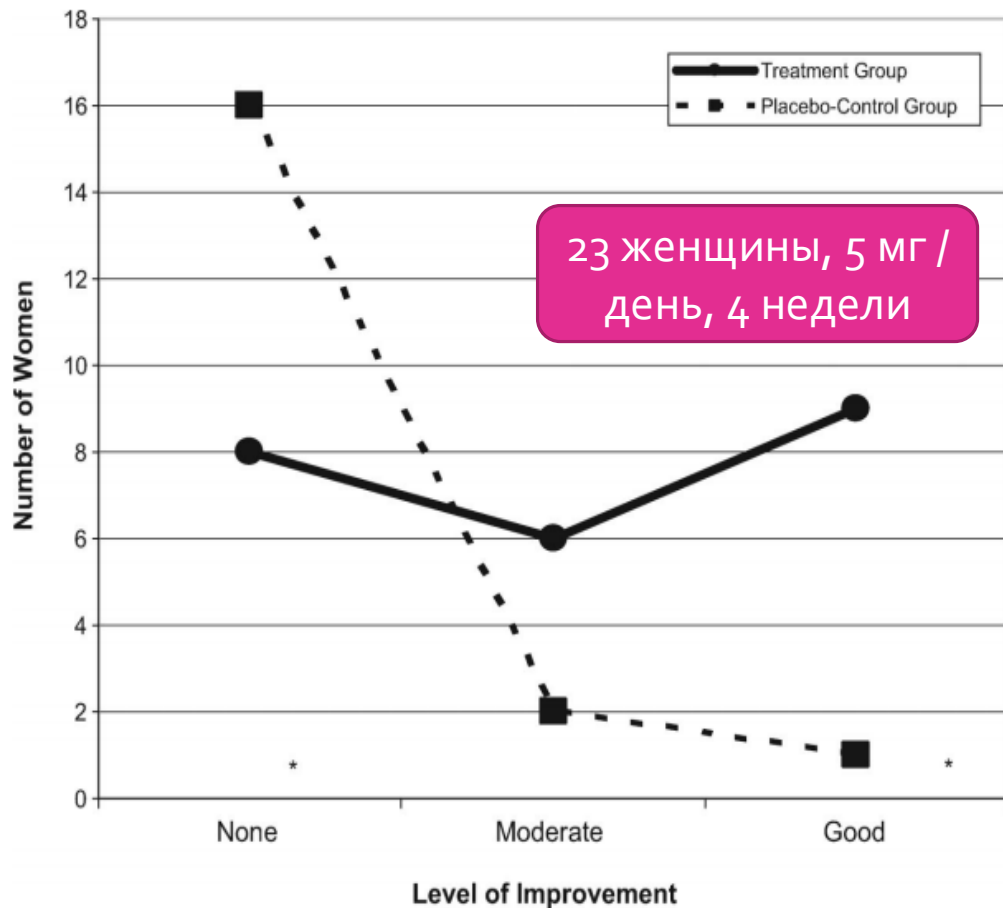
В России только 19% женщин обеспечены железом и цинком, 18% - кальцием, 16% - магнием, 15% - фолатами!

Число женщин (%), обеспеченных витаминами и микроэлементами в странах Западной Европы (ЗЕ) и в РФ (20-45 лет, n-2141)

Витамины	*Число женщин,		Элементы	*Число женщин, %	
	ЗЕ	РФ		ЗЕ	РФ
А	38%	28%	Na	91%	90% (соль)
В₁	40%	26%	К	38%	42%
В₂	45%	34%	Ca	28%	18%
РР	42%	31%	Mg	30%	16%
В₆	28%	22%	Р	74%	65%
Фолаты	35%	15%	Fe	22%	19%
В₁₂	57%	40%	Zn	31%	19%
С	48%	36%	Cu	51%	42%
Е	33%	52% (!)	Se	43%	8%

Диманова О.А., Торшин И.Ю. с соавт. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014, 13(2):5-15.

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И «ПРИЛИВЫ ЖАРА»



субъективное улучшение с понижением уровня МНPG в плазме

Abstract

Background. Neurotransmitter norepinephrine seems to be involved in the pathophysiology of hot flushes in postmenopausal women, and folic acid was found to interact with its receptors.

Objectives. To examine the effect of folic acid supplementation on the occurrence of hot flushes and the plasma level of 3-methoxy 4-hydroxy phenyl glycol (MHPG, the main metabolite of brain norepinephrine).

Method. Forty-six postmenopausal women were allocated (by alternation) into 2 groups ($n=23$ each); Group 1 received folic acid 5mg tablets daily for 4 weeks and group 2 received placebo tablets. Four women in group 2 discontinued the study.

Results. The number of women who reported improvement in hot flushes was significantly higher in the treatment group. On comparing the mean plasma levels of MHPG before and after treatment, a significant lowering was found in the treatment group (mean % change = -24.1 ± 17.9 , $p < 0.001$) when compared with the placebo-control group (mean % change = -5.59 ± 16.4 , $p = 0.10$). In the treatment group, there was a significant negative correlation between improvement in hot flushes and the plasma level of MHPG ($r = -0.453$, $p = 0.03$).

Conclusion. Folic acid supplementation may cause subjective improvement of hot flushes by lowering the increased central noradrenergic activity.

- ✓ МНPG (основной метаболит норэпинефрина) - у женщин с приливами значительно ↑
- ✓ приливы возникают в результате активации в гипоталамусе - $\alpha 2$ -адренергические рецепторы на норадренергических нейронах: ↑ норадренергической активности - нарушениям в терморегуляторном центре
 - ✓ йохимбин, $\alpha 2$ -адренергический агонист - ↑ центральное высвобождение норэпинефрина – развитие прилива
 - ✓ клонидин, $\alpha 2$ -адренергический антагонист, ↓ высвобождения центрального норэпинефрина, ↑ порог потоотделения и ↓ порог озноба, приводящий к прекращению приливов

SHERIEF S. GAWEESH, MOHAMED M. M. ABDEL-GAWAD, AHMED M. NAGATY, AYMAN A. A. EWIES.
Folic acid supplementation may cure hot flushes in postmenopausal women: a prospective cohort study. *Gynecological Endocrinology*, September 2010; 26(9): 658–662

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И «ПРИЛИВЫ ЖАРА»

По 35 женщин в постменопаузе или с овариэктомией, 1 мг ФК vs плацебо

- ✓ Снижение выраженности, частоты и длительности приливов жара
- ✓ Различия с плацебо через 2 недели

Фолиевая кислота является безопасным, доступным и приемлемым лекарством для женщин; следовательно, его можно рассматривать как альтернативный метод для облегчения менопаузальных приливов

Bani S, Hasanpour S, Farzad Rik L, Hasankhani H, Sharami SH. The effect of folic Acid on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. J Caring Sci. 2013;2(2):131-40. Published 2013 Jun 1. doi:10.5681/jcs.2013.016

Table 2. Mean hot flashes in the

Степень тяжести «приливов»

	Folic acid Mean (SD)	Placebo Mean (SD)	Statistical indicators ^(between-group)
Before treatment	2.23 (0.677)	2.15 (0.673)	P = 0.59, df = 68, t = 0.531
First week	2.16 (0.789)	2.14 (0.619)	P = 0.60, df = 1, F [†] = 0.270
Second week	1.86 (0.584)	1.96 (0.624)	P = 0.03, df = 1, F [†] = 4.44
Third week	1.62 (0.621)	1.95 (0.586)	P = 0.00, df = 1, F [†] = 16.09
Fourth week	1.42 (0.654)	1.99 (0.609)	P = 0.00, df = 1, F [†] = 30.90
ANOVA with repeated measure (within-group)	F = 26.13 df = 2.28 P < 0.001	F = 8.83 df = 1.93 P < 0.001	

[†]ANCOVA

Table 3. Mean hot flashes by time divisions in the

Частота «приливов»

	Folic acid Mean (SD)	Placebo Mean (SD)	Statistical indicators (between-group)
Before treatment	7.31 (6.79)	6.35 (3.98)	P = 0.47, df = 1, t = 0.72
First week	6.33 (4.58)	6.77 (5.45)	P = 0.09, df = 1, F [†] = 2.93
Second week	5.17 (3.90)	5.65 (3.67)	P = 0.12, df = 1, F [†] = 2.47
Third week	4.93 (3.99)	5.51 (3.66)	P = 0.03, df = 1, F [†] = 4.65
Fourth week	4.48 (3.68)	5.61 (3.59)	P = 0.00, df = 1, F [†] = 7.30
ANOVA with repeated measure (within-group)	F = 9.16 df = 1.26 P < 0.001	F = 4.57 df = 1.25 P = 0.03	

[†]ANCOVA

Table 4. Mean hot flashes divisions in

Длительность «приливов»

	Folic acid Mean (SD)	Placebo Mean (SD)	Statistical indicators ^(between-group)
Before treatment	4.83 (2.61)	3.70 (2.24)	P = 0.46, df = 68, t = 0.729
First week	3.88 (2.79)	3.83 (2.86)	P = 0.13, df = 1, F [†] = 2.35
Second week	3.28 (2.57)	3.28 (2.16)	P = 0.7, df = 1, F [†] = 3.19
Third week	3.11 (2.69)	3.22 (2.30)	P = 0.09, df = 1, F [†] = 2.91
Fourth week	2.87 (2.69)	3.37 (2.35)	P = 0.00, df = 1, F [†] = 10.16
ANOVA with repeated measure (within-group)	F = 14.36 df = 1.89 P < 0.001	F = 4.78 df = 2.03 P = 0.01	

[†]ANCOVA

ЭФФЕКТЫ ЭСТРОВЭЛА

Влияние на МЖ, эндометрий,
миометрий – индол-3-карбинол

Влияние на гормональный
фон (изофлавоноиды,
фолиевая кислота, витамин Е)



Влияние на костную ткань –
витамин К₁, бор

Влияние на психо-
эмоциональный фон –
триптофан, В₆

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Взрослым, по
1–2 капсулы в день
во время еды



2 месяца



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- индивидуальная непереносимость компонентов
- беременность
- кормление грудью²

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

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эстровэл.

Урогенитальные симптомы и сексуальная функция

- ✓ Изменения со стороны УГТ:
 - ✓ С гистологической точки зрения: ↓ коллагена и гиалинизации, ↓ эластина, истончение эпителия, изменение морфологии и функции гладкомышечных клеток, ↑ плотности СТ и ↓ количество кровеносных сосудов
 - ✓ ↓ кровоток влагалищной стенки, ↓ lubricация и ↓ эластичности стенок влагалища приводят к: сокращению и сужению влагалища, диспареунии, быстрому и легкому повреждению («растрескиванию») стенок влагалища
- ✓ Выявление биологической причины сексуальной дисфункции у женщин в период менопаузы крайне сложно из-за ее сложности
 - ✓ изменения в сексуальной активности зависят от изменений в сексуальном желании и удовлетворенности партнера, диспареунии из-за сухости влагалища и общего здоровья
 - ✓ выявлены гормональные ассоциации: мастурбация, желание и возбуждение - положительно связаны с уровнем Т и DHEAS; мастурбация, возбуждение и способность к оргазму - отрицательно связаны с уровнями ФСГ (а, значит, ????????) обратно и с эстрогенами)
 - ✓ ↓ эстрогенов приводит к ↓ застоя в венозных сплетениях, ↓ lubricации, что приводит к неудовлетворительным или болезненным половым контактам

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРАКТ: ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕНОВ

- ✓ Повышение мышечного тонуса и силы
- ✓ Замедление деградации коллагена в связочном аппарата органов малого таза
- ✓ Кровоснабжение?
- ✓ Мочеиспускание - влияние Т на постсинаптические негеномные рецепторы, подавляющие сокращение детрузора
- ✓ Нервные волокна, проводимость:
 - восстановление и миелинизация атрофированных нервных волокон;
 - поддержание рефлекторных путей тазовой части автономной нервной системы, в частности, ответственных за накопление мочи в мочевом пузыре
 - прямое влияние Т на экспрессию генов в нейронах.

Wetherby S. Efficacy and safety of topical testosterone for atrophic vaginitis in breast cancer patients on aromatase inhibitors: a pilot study // Breast Cancer Res Treat. 2007, 106: abstract 6086; Melisko M., Rugo H., DeLuca A. A phase II study of vaginal testosterone cream vs Estring for vaginal dryness or decreased libido in woman with early stage breast cancer treated with aromatase inhibitors // Cancer Res. 2009, 69: 5038; Witherby S., Johnson J., Demers L., Mount Sh., Littenberg B., Maclean Ch. D., Wood M., Muss H. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study // The Oncologist. 2011, 16 (12): 424; Panjari M., Davis S. R. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence // Maturitas. 2011, Sep 70 (1): 22–25; Pessina M. A., Hoyt Jr. R. F., Goldstein I., Traish A. M. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity // Endocrinology. 2006, vol. 147, № 1: 61–69; Keast J. R. The autonomic nerve supply of male sex organs — an important target of circulating androgens // Behav Brain Res. 1999, Nov 1; 105 (1): 81–92; Hall R., Andrews P. L. R., Hoyle C. H. V. Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder // Eur J Pharmacol. 2002, 449: 301–309.

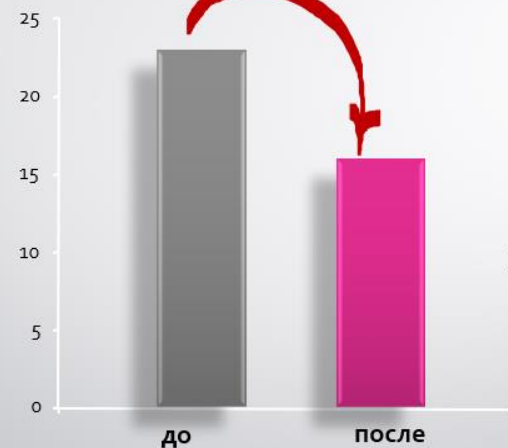
ТИБОЛОН И ЖЕНСКАЯ СЕКСУАЛЬНОСТЬ

многообразное влияние Тиболона на разные параметры женской сексуальности:

- ✓ Уровень эндорфина
- ✓ Гормональный фон
- ✓ Состояние УГТ

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

T/SHBG ratio



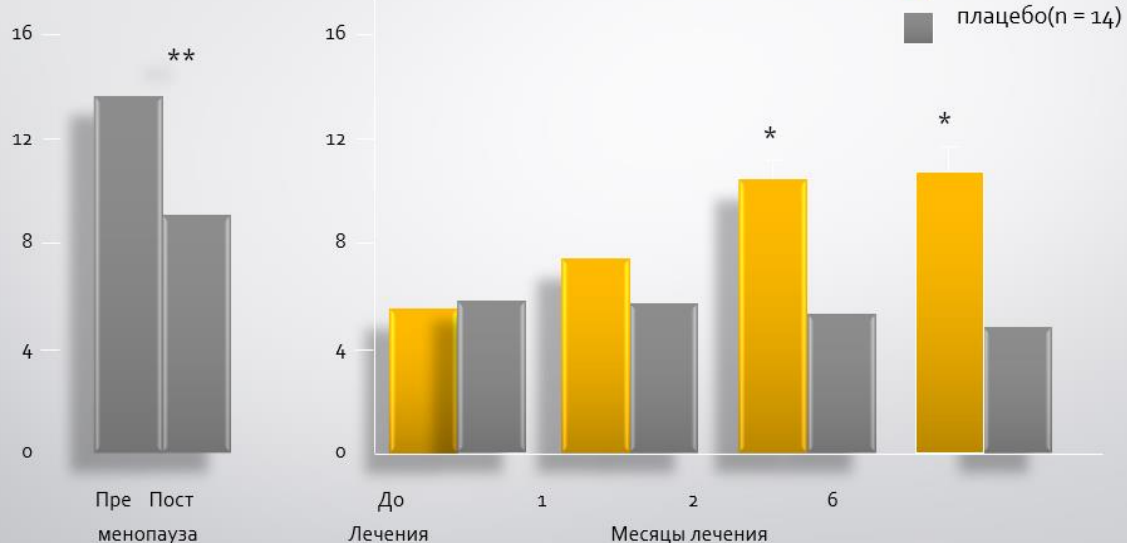
21 женщина в постменопаузе получала КЭЭ/МПА в течение 3 месяцев
Разница между исходным уровнем ИСА и через 3 месяца, $P < 0.005$

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

β -эндорфин (fmol/ml)



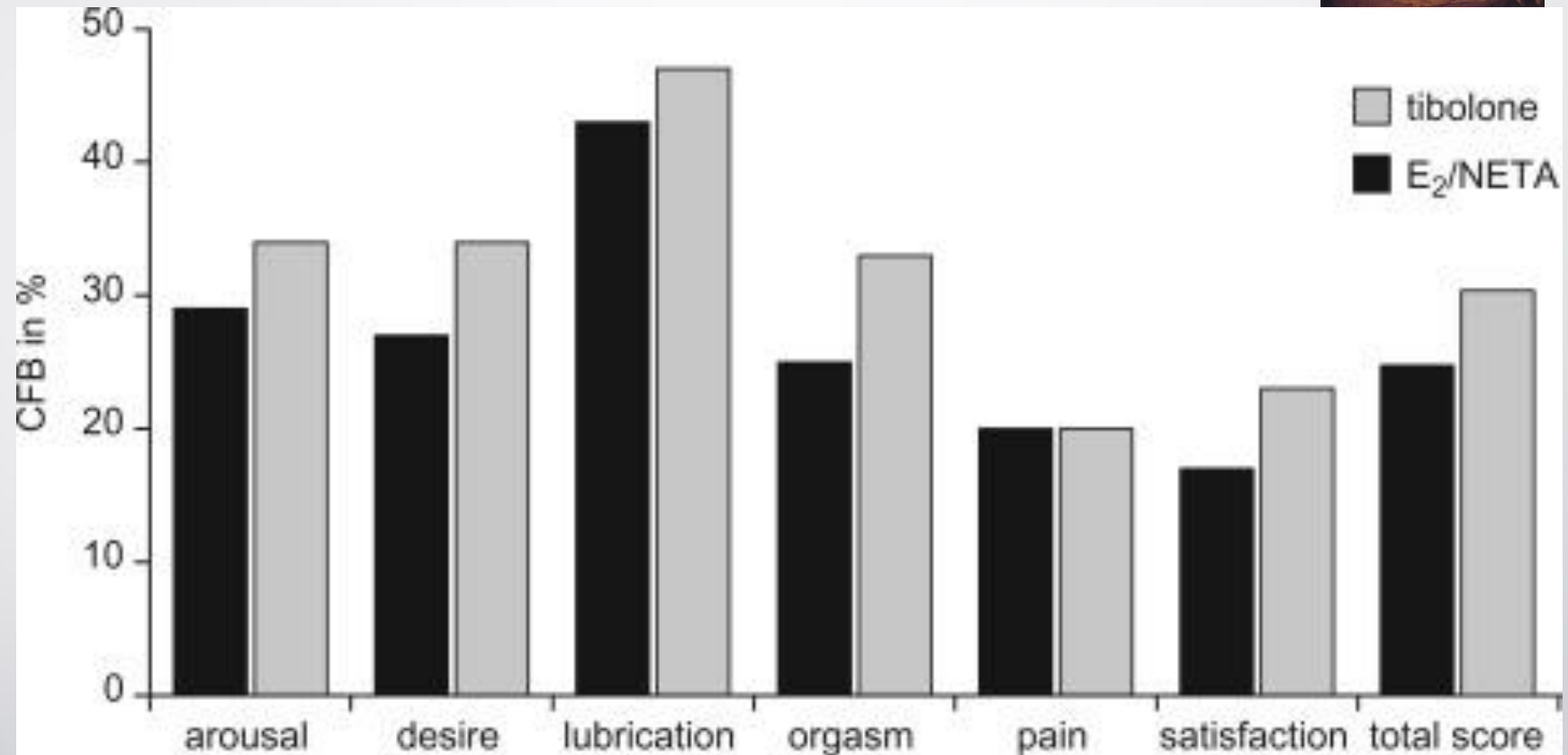
Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, et al. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral β -endorphin in castrated rats and post-menopausal women. Maturitas 1987; Suppl 1:35-48



LISA - Livial Intervantion Study in sexual Arousal disorders

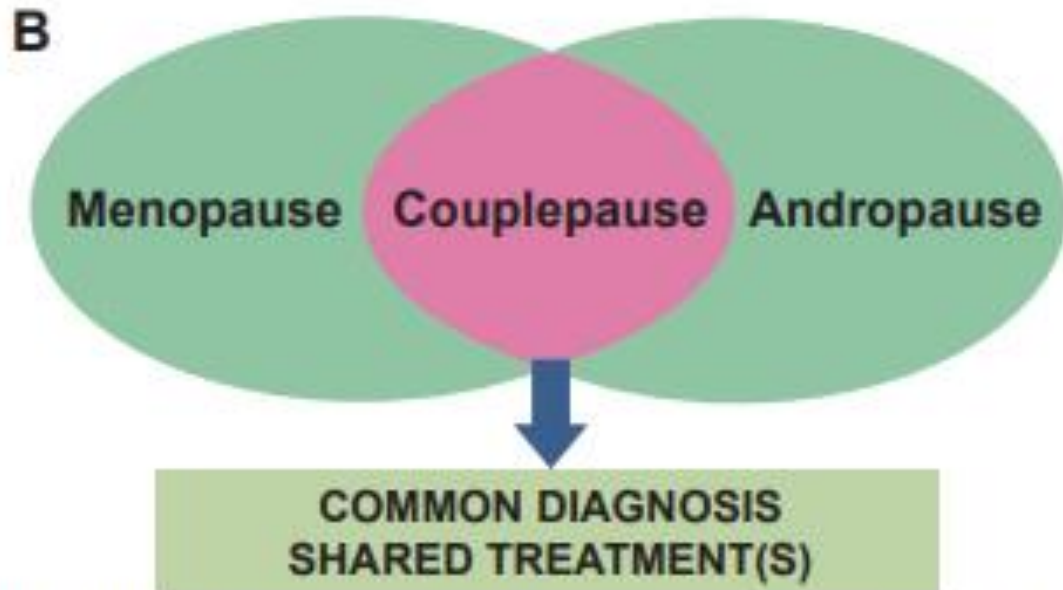


- Женщины (ср.в – 58 лет) в постменопаузе с функциональными сексуальными нарушениями
- Терапия:
 - Основная группа – 199 женщин, получавших тиболон 1,25 мг
 - Группа сравнения – 201 женщина получавшая ТД комбинированную ЗГТ E₂/NETA



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

ВСЕ ЛИ ТАК ПРОСТО?



«Медикализация» сексологии, объяснение сексуальных расстройств только состоянием того или иного органа – обречена на провал

- Сексуальная функция – единственная парная функция
- Человеческий «сексуальный сценарий» содержит множество компонентов, требующих их понимания во взаимном влиянии и противодействии, с пониманием критических периодов и движущих сил **обоих партнеров**; а значит существует **колоссальное количество вариаций сценария**, связанное с индивидуальным опытом, познанием и открытием своего внутреннего мира, мира ощущений и переживаний.

The CLOSER (Clarifying Vaginal Atrophy's Impact On Sex and Relationships) Survey: Implications of Vaginal Discomfort in Postmenopausal Women and in Male Partners

Rossella E. Nappi, MD, PhD,* Sheryl Kingsberg, PhD,[†] Ricardo Maamari, MD, NCMP,[‡] and James Simon, MD, CCD, NCMP, FACOG[§]

*Research Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, IRCCS "S. Matteo Foundation", University of Pavia, Pavia, Italy; [†]Department of Reproductive Biology and Psychiatry, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA; [‡]Clinical, Medical and Regulatory Department, Novo Nordisk Inc., Princeton, NJ, USA; [§]Department of Obstetrics and Gynecology, George Washington University School of Medicine, Washington, DC, USA

DOI: 10.1111/jsm.12235

ГУМС – О ЧЕМ ГОВОРЯТ МУЖЧИНЫ?

- Онлайн-опрос 4 100 мужчин и 4100 женщин, 55-65 лет
- **28% женщин не рассказывали своим партнерам, когда они впервые столкнулись с вагинальным дискомфортом:**
 - «это просто естественная часть старения» (52%)
 - из-за «смущения» (21%).
- **82% мужчин хотели, чтобы их партнерша делилась тем, что испытывает симптомы ГУМС (комфортнее было разговаривать мужчинам (68% vs 58% у женщин))**



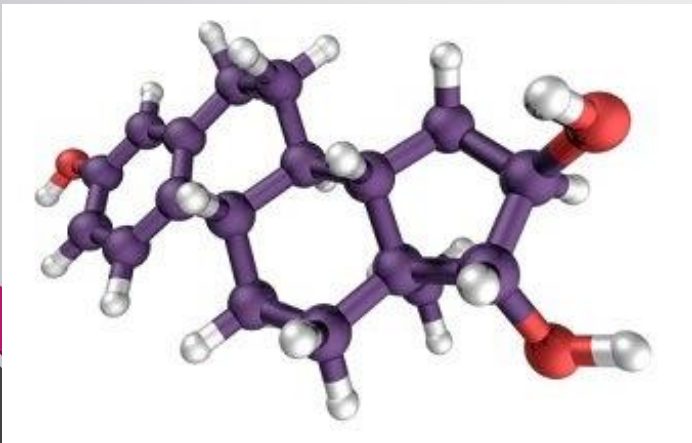
Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (Clarifying Vaginal Atrophy's Impact On Sex and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. J Sex Med 2013; 10(9):2232–2241. doi:10.1111/jsm.12235

Особенный эстроген – эстриол (напр., Эстрокад)

- 10% от активности эстрадиола, самый слабый эстроген
- В основном продуцируется яичниками, немного - надпочечника
- Образуется при конверсии эстридиола и эстрона, обратной конвертации нет
- Гормон короткого действия (менее 6 часов воздействия на эстрогеновые рецепторы)
- Эстрогенные рецепторы очень чувствительны к эстриолу
- Рассматривается как «защитник» от влияния эстрадиола
- В большом количестве синтезируется во время беременности

- Не вызывает пролиферации эндометрия
- Не требует добавления гестагена
- Селективное действие (влагалище, вульва, шейка матки)
- Отсутствие постменопаузальных кровотечений отмены

«золотой стандарт» в
терапии ГУМС



Эстроген	Относительная аффинность связывания	Сродство	Сила связывания, ч
Эстрадиол	100	10^{10}M^{-1}	6–8
Эстрон	11	10^9M^{-1}	6–8
Эстриол	10	10^9M^{-1}	1–4

Любая схема применения лекарственного средства всегда имеет одну цель — добиться желаемого эффекта и в то же время избежать токсических реакций¹

- Прежде всего следует определить начальную дозу, способную обеспечить желаемый эффект и не вызвать токсических реакций. Часто эта доза совпадает с поддерживающей¹
- Терапевтического эффекта можно добиться раньше, если ввести начальную дозу, более высокую, чем поддерживающая¹
- Эту начальную дозу называют первичной, или нагрузочной, т.е. первичная доза - это доза, обеспечивающая терапевтический эффект у больного при условии, что в его организме отсутствует применяемый препарат¹

Для восстановления дефицита эстрогенов «нагрузочная доза» составляет 0,5 мг/сутки эстриола ежедневно²

1. http://dommedika.com/farmakology/nachalnaia_i_poddergivaivuchaia_doza_lekarstv.html

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эстрокад® №ЛС-001609

The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) Survey: Implications of Vaginal Discomfort in Postmenopausal Women and in Male Partners

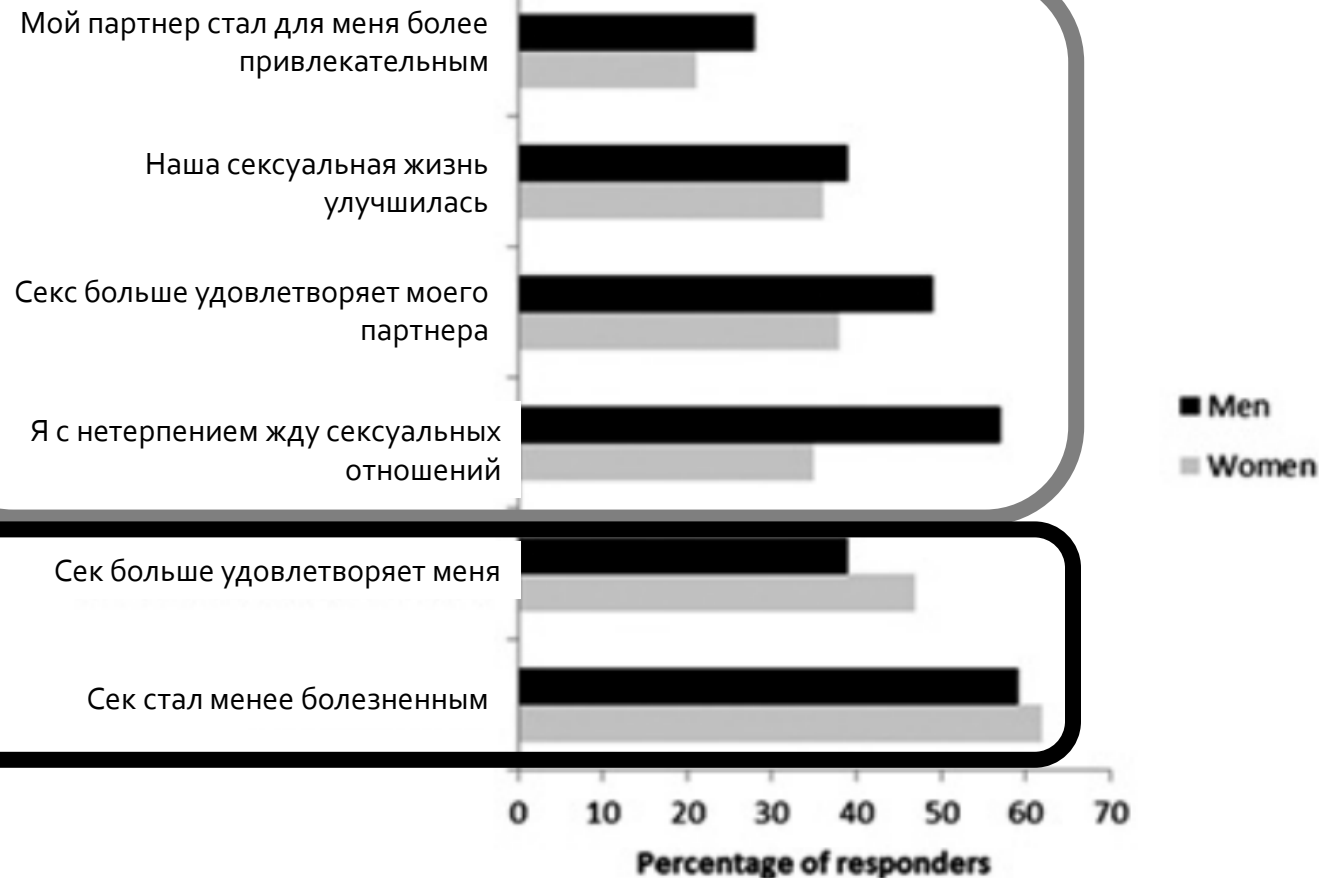
Rossella E. Nappi, MD, PhD,* Sheryl Kingsberg, PhD,[†] Ricardo Maamari, MD, NCMP,[‡] and James Simon, MD, CCD, NCMP, FACOG[§]

*Research Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, IRCCS "S. Matteo Foundation", University of Pavia, Pavia, Italy; [†]Department of Reproductive Biology and Psychiatry, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA; [‡]Clinical, Medical and Regulatory Department, Novo Nordisk Inc., Princeton, NJ, USA; [§]Department of Obstetrics and Gynecology, George Washington University School of Medicine, Washington, DC, USA

DOI: 10.1111/jsm.12235

О чем еще говорят мужчины?

- Онлайн-опрос 4 100 мужчин и 4100 женщин, 55-65 лет

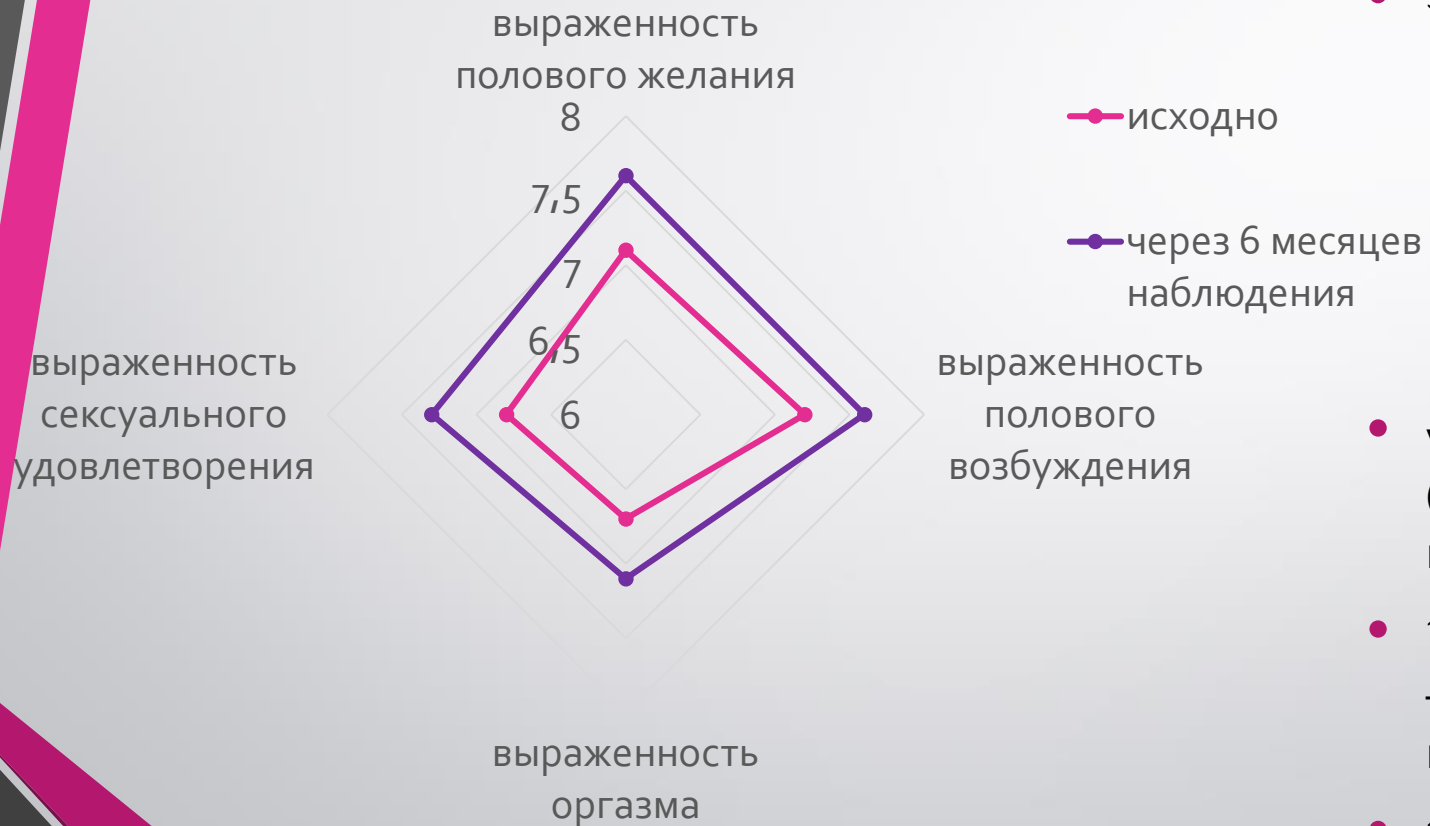


Эффект локальной эстрогенной терапии на изменение параметров сексуальной жизни

Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (Clarifying Vaginal Atrophy's Impact On Sex and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013; 10(9):2232-2241. doi:10.1111/jsm.12235

Сексуальная активность у мужчины при использовании женщиной эстриол-содержащих препаратов

Оценка по ВАШ



Международный индекс эректильной дисфункции (МИЭФ-5)

- ↓ выраженность эректильной дисфункции:
 - ИЭД повысился с $18,2 \pm 3,28$ до $19,7 \pm 2,48$ балла (в большей степени за счет сохранения достаточной эрекции при проведении полового акта),
- улучшилось настроение до полового акта (отсутствие опасений) у 70% опрошенных мужчин,
- ↑ частота половых контактов (у 1/3 мужчин – до 2–3 раз в неделю, а у 1 мужчины потребность возникала ежедневно),
- ↑ оценка успешности половой жизни (до 76% мужчин оценили ее как успешную)

ГУМС: ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ НА СЕКСУАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ

- 29 РКИ, включая 3689 женщин в менопаузе - оценка вагинальных эстрогенов и их альтернативы - вагинальный лазер, смазки / увлажнители, фитоэстрогены, лидокаин, ДГЭА, тестостерон и окситоцин
- ГУМС увеличивает вероятность женской сексуальной дисфункции

Имеющиеся данные не являются адекватными для предоставления врачам рекомендаций относительно эффективности альтернативы вагинальным эстрогенам по всем параметрам сексуальной функции

Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, Kyriakidou M, Falagas ME, Athanasiou S. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Aug 6;229:45-56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.008. [Epub ahead of print]

Conditions	Associated symptoms
Medical problems	
Sexually transmitted infections Candidiasis Bacterial vaginosis Trichomoniasis	Vaginal discharge, odor, irritation
Lichen sclerosis	Hypopigmented, waxy, agglutination, loss of labial folds
Lichen planus	Red plaques, pain
Lichen simplex chronicus	Lichenified skin
Vulvar intraepithelial neoplasm	Raised or eroded lesions
Vulvar cancer	Ulcer with raised edges
Paget disease	Red, scaly plaque with sharp border
Vulvodynia	Dyspareunia
Vaginismus	Dyspareunia
Psoriasis, eczema	Multiple plaque-like lesions, nongenital lesions
Inflammatory bowel disease	Fissures
Skin irritants	
Perfumes Powders Deodorants Soaps Spermicides Lubricants Hot tub and pool additives Foreign bodies Panty liners Perineal pads Tight-fitting or synthetic clothing Retained foreign body	Contact dermatitis, skin irritation, reactions

Phillips NA, Bachmann GA. Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. Cleve Clin J Med. 2018 May;85(5):390-398. doi: 10.3949/ccjm.85a.15081.

Неменопаузальные причины генитоуринарных симптомов

• Медицинские проблемы

- КВ
- БВ?
- ТВ
- Лихен
- Вульварная ИН
- Рак вульвы
- Болезнь Педжета
- Вагинизм
- Псориаз, экзема
- **Воспалительные заболевания мочевого тракта?**

• Раздражение кожных покровов

- Парфюм
- Порошок
- Дезодоранты
- Мыло
- Спермициды
- Любриканты
- Инородные тела
- Прокладки
- Добавки для ванн, джакузи
- Плотное облегающее или синтетическое белье

Несмотря на одинаковые клинические симптомы вагинальной атрофии в пери- и постменопаузе, диагностические показатели отличаются

	Перименопауза	Постменопауза длительностью до 5 лет	Постменопауза длительностью 5-10 лет
рН	3,8-4,5	>4,5	6,0-7,0
Значение зрелости влагиалищного эпителия	65-70		30-35
Индекс вагинального здоровья	4-5 баллов	1-2 баллов	
«Условный нормоценоз»	59,8%	61,1%	45%
Бактериальный вагиноз	6,5%	33,3%	5%
Неспецифический вагинит/кольпит	22%	6,1%	45%

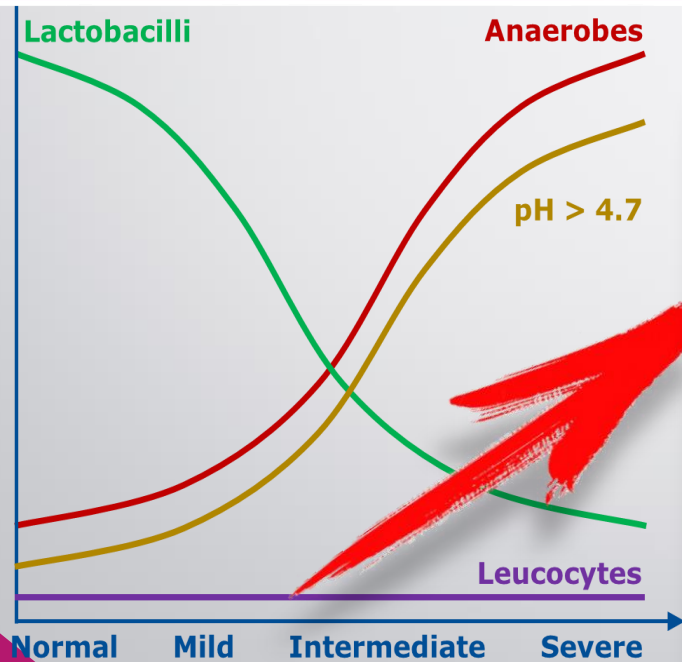
Адаптировано из: В.Е. Балан. Клиническая картина, диагностика и лечение вагинальной атрофии в климактерии. Гинекология. 2009; 02:15-18

ДВА ТИПА НАРУШЕНИЙ БАЛАНСА МИКРОФЛОРЫ ВЛАГАЛИЩА ПРИ СНИЖЕНИИ КОЛИЧЕСТВА ЛАКТОБАКТЕРИЙ

Бактериальный вагиноз

СЛАБЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ ОТВЕТ

- Умеренно повышен IL-1
- Нет воспаления, нет лейкоцитов

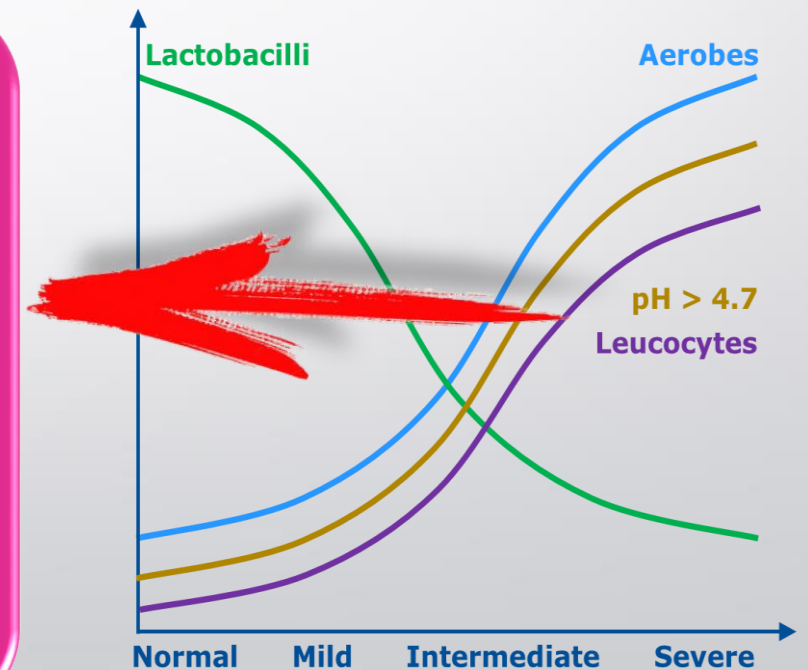


Выбор
«полезного»
препарата – не
нужно
подавлять то,
чего нет

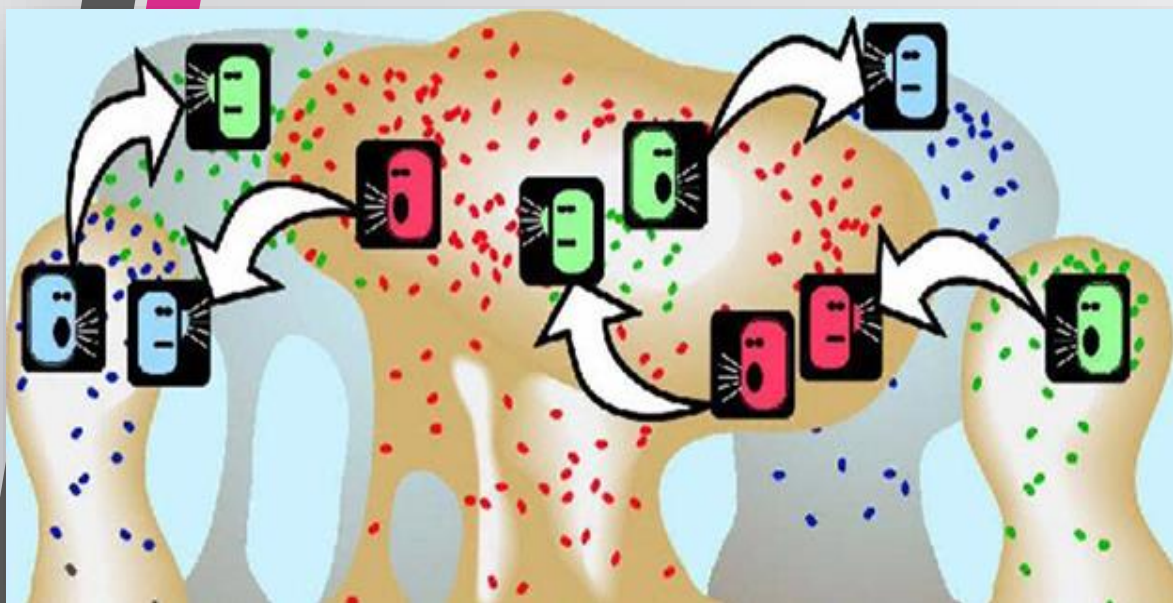
Аэробный вагинит

СИЛЬНЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ ОТВЕТ

- Высокий уровень IL-1 , IL-6, IL-8
- Воспаление, токсичные лейкоциты



МЕЖВИДОВЫЕ КОММУНИКАЦИИ В БИОПЛЕНКЕ



- США, 2014 г - установлена структура биоплёнки, образованной *Candida albicans*
- Дрожжевые грибы образуют биоплёночные ассоциации и с анаэробами - обеспечивают идеальную бескислородную среду, недоступную для антибактериальных препаратов

совместное проживание грибов и бактерий в биоплёнке способствует тому, что дрожжеподобные грибы становятся «злее» и быстрее размножаются

Лечение БВ



Российское общество акушеров-гинекологов

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ ИЗ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ ЖЕНЩИН

(Издание 2-е, исправленное и дополненное)

Москва
2019

Источник	Рекомендуемые схемы	Альтернативные схемы
CDC*	<i>Метронидазол</i> по 500 мг <i>per os</i> 2 раза в день в течение 7 дней или <i>Метронидазол</i> 0,75% гель один полный аппликатор (5 г) <i>per vaginam</i> однократно в течение 5 дней или <i>Клиндамицин</i> 2% вагинальный крем один полный аппликатор (5 г) однократно на ночь в течение 7 дней	<i>Тинидазол</i> 2 г <i>per os</i> 1 раз в день в течение 2 дней или <i>Тинидазол</i> 1 г <i>per os</i> 1 раз в день в течение 5 дней или <i>Клиндамицин</i> 300 мг <i>per os</i> 2 раза в день в течение 7 дней или <i>Клиндамицин</i> овули 100 мг вагинально 1 раз на ночь в течение 3 дней
1-й этап	<i>Хлоргексидин</i> 16 мг <i>per vaginam</i> по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней и/или <i>Молочная кислота</i> 100 мг <i>per vaginam</i> по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней	<i>Орнидазол</i> 500 мг + <i>Неомицин</i> 65000 ME + <i>Эконазол</i> 100 мг + <i>Преднизолон</i> 3 мг (комбинированный препарат) <i>per vaginam</i> по 1 вагинальной таблетке в течение 6—9 дней
2-й этап	<i>Лактобактерии (Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35)</i> <i>per vaginam</i> по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней	<i>Лактобактерии</i> <i>ацидофильные (Lactobacillus acidophilus)</i> <i>per vaginam</i> по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день в течение 5—10 дней

Примечание. * — в рекомендациях CDC (2015) предусмотрена одноэтапная терапия. Однако частота рецидивов БВ после применения метронидазола сразу после лечения составляет 30%. Еще у 50% женщин рецидив наступает в течение 1 года [37].

Лечение не- осложненного ВВК



Российское общество акушеров-гинекологов

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ
ИЗ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ ЖЕНЩИН**

(Издание 2-е, исправленное и дополненное)

Москва
2019

Рекомендуемые режимы (CDC, 2015) [6]

Безрецептурные влагалищные препараты:

Клотримазол 1% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7—14 дней

или

Клотримазол 2% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней

или

Миконазол 2% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7 дней

или

Миконазол 4% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней

или

Миконазол 100 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 7 дней

или

Миконазол 200 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 3 дней

или

Миконазол 1200 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 1 дня

или

Тиоконазол 6,5% мазь 5 г интравагинально однократной аппликацией

Рецептурные влагалищные препараты:

Бутоконазол 2% крем (однократная доза биоадгезивного лекарства), 5 г интравагинальной однократной аппликацией

или

Терконазол 0,4% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7 дней

или

Терконазол 0,8% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней

или

Терконазол 80 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий ежедневно в течение 3 дней

Оральные препараты:

Флуконазол 150 мг перорально однократно

Комбинация компонентов в препаратах линейки Нео-пенотран перекрывает спектр возможных возбудителей вагинальных инфекций

Метронидазол

Активен в отношении:

Анаэробные бактерии

Трихомонады

Лямблии

Не активен:

Аэробные бактерии

Грибы



Миконазол

Активен в отношении:

Дерматомицеты

Дрожжи

Патогенные грибы (*Candida albicans*)

Аэробные бактерии (стафилококки,
стрептококки, кишечная палочка,
энтерококки)

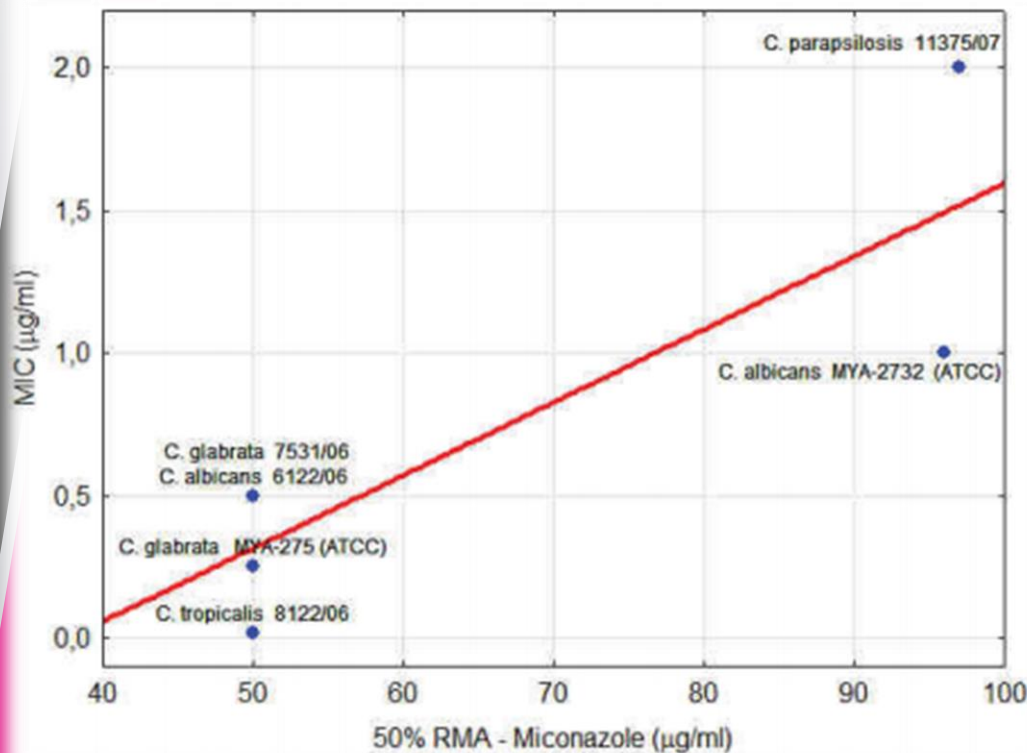
В.Л. Тютюник и соавт. Терапия урогенитальных инфекций в период беременности//

Ремедиум. 2017.№2.Репринт

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОПЛЁНОК — повышение резистентности, что незамедлительно сказывается на эффективности лечения

В составе биопленок резистентность грибов к лекарственному препарату увеличилась с 64 до 1000

In vitro: снижение активности биоплёнки, образованной различными штаммами рода *Candida*, под действием миконазола на 50%

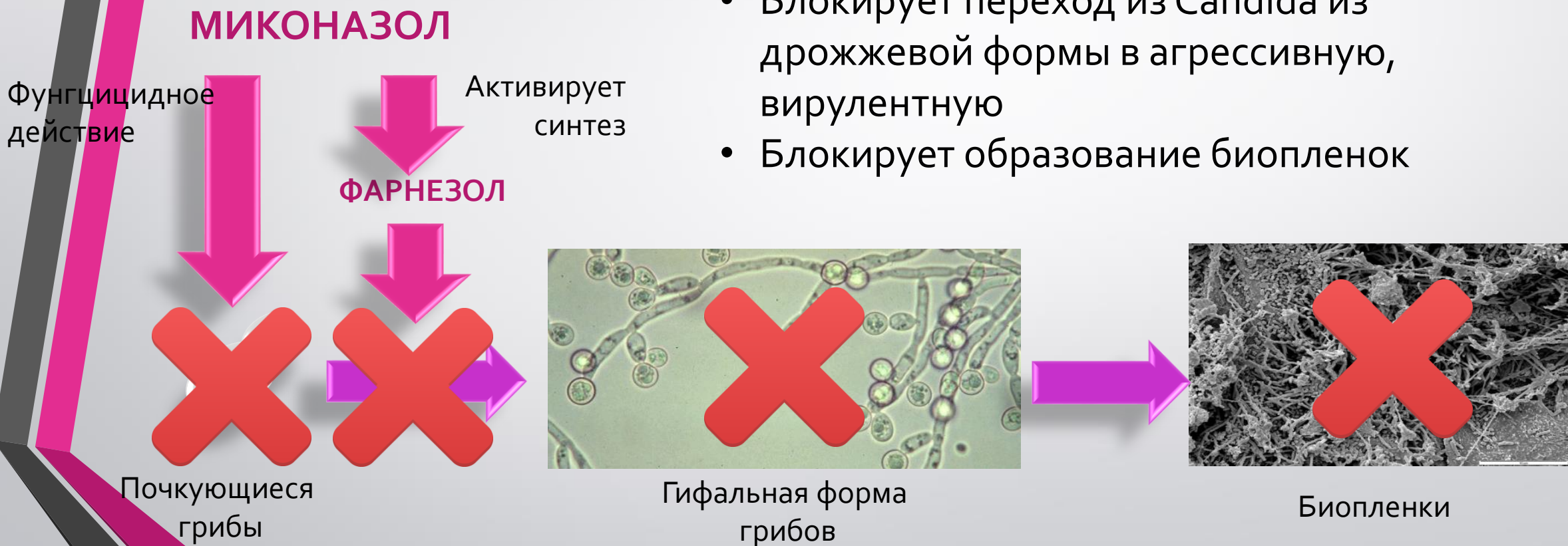


Новое требование к антимикотику — разрушение кандидных биоплёнок на слизистой

Gebremedhin S, Dorocka-Bobkowska B, Prylinski M, Konopka K, Duzgunes N. Miconazole activity against Candida biofilms developed on acrylic discs // J Physiol Pharmacol. 2014 Aug;65(4):593-600

Миконазол активирует синтез фарнезола в клетках Candida

- Блокирует переход из Candida из дрожжевой формы в агрессивную, вирулентную
- Блокирует образование биопленок



НЕО-ПЕНОТРАН ФОРТЕ Л – быстрота появления эффекта

ЧУВСТВО КОМФОРТА С ПЕРВЫХ МИНУТ

Антимикробное действие

- МТ - Анаэробы
- **МК - Аэробы** (стафилококки, **стрептококки**, кишечная палочка, энтерококки)

Антимикотическое действие Комплексное (МК)

- Фунгистатическое
- Фунгицидное
- Влияет на «чувство кворума» Candida и **блокирует образование биопленок (образование фарнезола)**

Быстро купирует симптомы (Л)

- Анальгезирующий эффект
- Купирует симптомы через 3-5 минут



Метронидазол
(МТ)

Лидокаин
(Л)

Миконазол
(МК)

Состав: 750 мг метронидазола; 200 мг миконазола; 100 мг лидокаина; по 1 свече 1 раз в день 7 дней

Основа семейства «Нео-Пенотран» - WITEPSOL®

WITEPSOL® – ведущий мировой стандарт на рынке суппозиторных основ для фармацевтики.

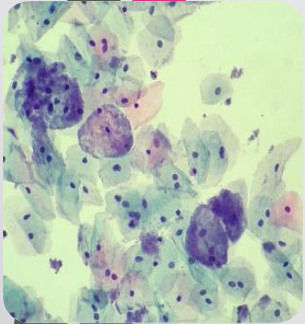
WITEPSOL® – тает под воздействием тепла во влагалище, превращаясь в кремообразную субстанцию и обеспечивая долговременное увлажнение.

- Химически инертное соединение (**не вступает во взаимодействие и не препятствует высвобождению активных компонентов**)
- Индифферентное (**не вызывает аллергических и раздражающих** реакций со стороны слизистой оболочки влагалища)
- Обладает **выраженными увлажняющими свойствами** (облегчает введение, успокаивает воспаленную слизистую, устраняет сухость при атрофических процессах)
- Улучшает взаимодействие активного компонента препарата с вагинальными эпителиоцитами (**повышение диспергирования и увеличение абсорбции**)



Исследования в области создания суппозиторных основ и новой номенклатуры суппозиторий разной направленности действия / Н. Г. Козлова, И. Н. Долгая, Е. Е. Замараева и др. // Фармаком. – 1994. № 2–3. С. 15–21., Witepsol. Product information www.stobec.com/documents/data/8467.pdf

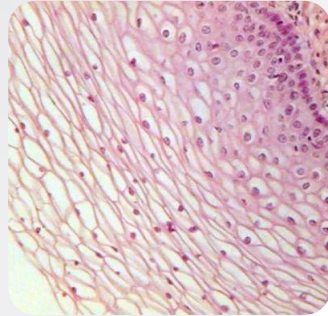
Принципы терапии при ..., например БВ



Подавление условно патогенной флоры (в основном анаэробной)



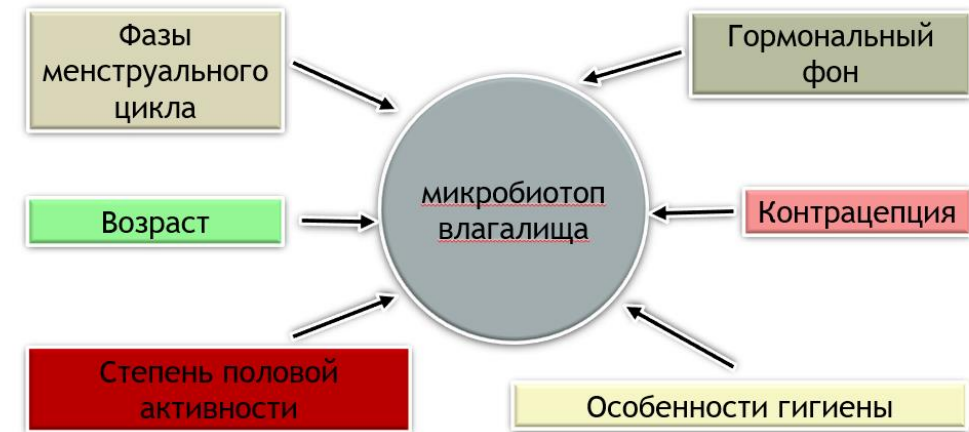
Профилактика грибковой суперинфекции



Поддержание физиологической функции влагалища, как фактор восстановления нормальной микрофлоры



Факторы, влияющие на микробиотоп влагалища



Уварова Е.В. и соавт. Влагалище как микрэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы). Гинекология №4, 2002

«ПРЕДПОЧТЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ БВ ОТДАЕТСЯ КОМБИНИРОВАННЫМ ПРЕПАРАТАМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ»

«Рациональные подходы к терапии бактериального вагиноза» В.Н.Прилепская, И.Ю.Фофанова, Гинекология, том 15, №5, 2013

Факторы, ассоциированный с развитием бактериального вагиноз

- характер половой жизни (частая смена половых партнеров, их большое количество);
- перенесенные СТИ (хламидиоз, гонорея, трихомоноз);
- частые влагалищные души, спринцевания;
- ятрогенные факторы: антибиотикотерапия, использование внутриматочных средств для контрацепции, вагинальных колец и pessaries, применение спермицидов;
- гипоэстрогенные состояния. Есть данные о том, что гормональная контрацепция (КОК либо прогестины) имеет положительный эффект в отношении профилактики рецидивов БВ.

«Сложные» вопросы ведения женщин 45+

- Наличие изолированных или сочетанных нарушений
- Наличие противопоказаний для МГТ, но тяжелое течение ДПС
 - Соматическое неблагополучие
 - Гинекологическая патология
- Трудный пациент (боязнь гормонов, невозможность обследования...)
- Начальные проявления ДПС (нейро-вегетативные и психо-эмоциональные)
- Отмена МГТ

[Самое главное правило при лечении климактерического синдрома — своевременность. И это в одинаковой степени относится к средствам МГТ и к альтернативным препаратам.]

Масса тела, перименопауза, печень и ЖВП



44% женщин в
постменопаузе имеют
повышенную массу тела,
из них 23% страдают
ожирением

В.П. Сметник. Половые гормоны и жировая ткань
// Ожирение и метаболизм. - 2007. - №3, С. 17-22
Lambrinoudaki I et al. *Maturitas* 2010; 66: 323-6.

Желчный пузырь [1]

- По данным мета-анализов риск развития ЖКБ повышается более чем в 2 раза¹
- Относительный риск заболеваний ЖП при увеличении ИМТ на 5 ед. был 1,63; при увеличении ОТ на 10 см - был 1,46²
- **Даже умеренное увеличение ИМТ может увеличить риск заболеваний ЖП**

¹ Acosta A, Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. *Ann NY Acad Sci.* 2014;1311:42-56.

Печень [2]

- Риск развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени возрастает более чем в 4 раза¹
- **НАСГ диагностируется у 90% пациентов с сочетанием СД 2 типа и ожирения**

² Dagfinn Aune et al. Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease. **META-ANALYSIS.** *European Journal of Epidemiology.* September 2015, Volume 30, Issue 9, pp 1009-101

Еще одна головная боль - НАЖБП

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАЖБП

5–18%

ЖИТЕЛЕЙ АЗИИ

20–33%

ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЫ

27–31%

ЖИТЕЛЕЙ РОССИИ²

Возможность развития НАЖБП существенно зависит от двух факторов – возраста и избытка веса. Если у здоровых детей НАЖБП обнаруживается только в 3% случаев, то у страдающих ожирением – в 50%. У взрослых выраженное ожирение (в первую очередь абдоминальное – с окружностью талии у мужчин больше 94 см, у женщин больше 80 см) в 90% случаев сочетается с НАЖБП.³ Особенно подвержены риску стеатоза печени женщины в возрасте 40–60 лет. Это связано с особенностями обмена веществ при климаксе. ▶

<https://pharmvestnik.ru/articles/Ojirenie-pecheni-ugroza-dlya-serdca.html>

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ НАЖБП:

- нарушения углеводного и липидного обмена;
- нерациональное и несбалансированное питание (включая голодание, гиповитаминоз и дефицит белка);
- хронические заболевания, нарушающие всасывание пищевых веществ в ЖКТ;
- длительное воздействие гепатотоксических веществ – тяжелых металлов, формальдегида, диоксида, мышьяка и т.п.
- длительный прием гепатотоксических ЛС – парацетамола, некоторых антибиотиков, эстрогенных препаратов и т.п.
- вирусные и эндокринные заболевания, поражающие печень или способствующие нарушению в ней обмена веществ.

СТАДИИ НАЖБП:

1

СТЕАТОЗ
(ожирение
печени)

накопление жировых капель в гепатоцитах и жировых отложений между ними

На этой стадии НАЖБП полностью обратима, т.е. при правильном лечении больная выздоровливает без тяжелых последствий.

2

СТЕАТОГЕПАТИТ
(ожирение
печени)

жировые отложения при разрастании повреждают ткани печени и вызывают ее воспаление

На этой стадии НАЖБП можно вылечить, но усилий потребует больше. Чем раньше начато лечение, тем меньше повреждение ткани и тем легче последствия.

3

ФИБРОЗ
(склероз печени)

поврежденная паренхима печени постепенно замещается соединительной тканью

На этой стадии НАЖБП все еще поддается лечению: при правильном лечении, строгом соблюдении режима и т.п. печень способна восстановиться.

4

ЦИРРОЗ

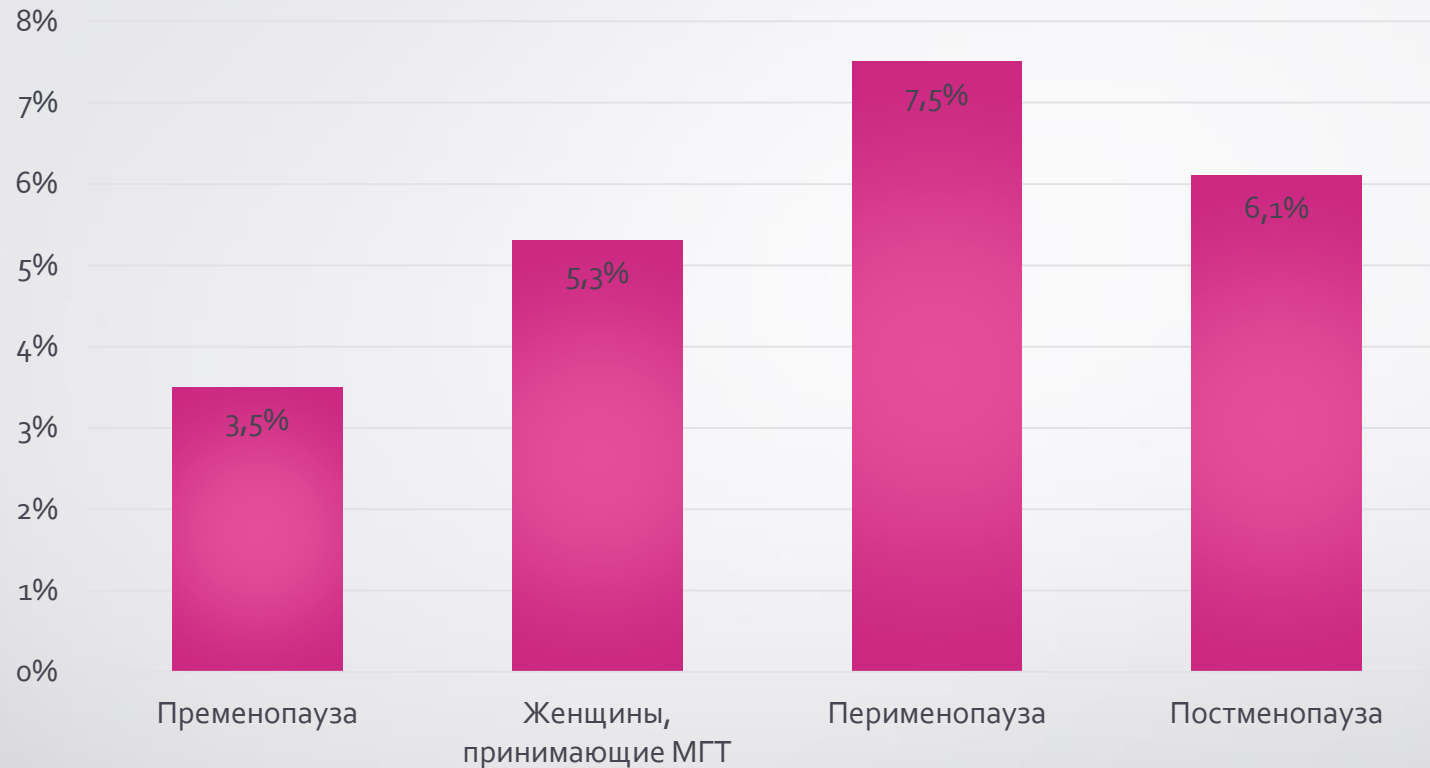
печень утрачивает свои функции из-за того, что в ней осталось слишком мало неповрежденной паренхимы.

Полное излечение цирроза печени невозможно, это необратимое состояние. Постоянное лечение и строгий режим способны только продлить жизнь больного.

Гипоэстрогения как независимый фактор прогрессирования НАЖБП*

- В репродуктивном возрасте распространённость НАЖБП у женщин ниже, чем у мужчин (протективное действие E), однако резко ↑ после менопаузы: после 50, достигая пика в 60-69 лет, и ↓ после 70 лет
- В итальянском мультицентровом исследовании 5 408 женщин с гистерэктомией в течение 5 лет: 1 группа - тамоксифен (ингибитор эстрогенов), 2 группа – плацебо: тамоксифен значимо ↑ риск развития НАЖБП/НАСГ по сравнению с плацебо, особенно в группе женщин с избыточным весом и ожирением
- В большом популяционном исследовании 808 женщин 40-59 лет (Германия) - менопаузальный статус независимый фактор жирового гепатоза; женщины с НАЖБП имели значимо более низкую концентрацию E₂
- 488 женщин в постменопаузе с гистологически установленной НАЖБП – независимо от возраста и метаболических факторов: чем дольше дефицит E в постменопаузе, тем выше риск фиброза

Частота НАЖБП у разных групп у женщин в зависимости от возраста и терапии*



Менопаузальная гормональная терапия не предотвращает полностью риск развития НАЖБП и фиброза** - необходимость комбинированной терапии с другими группами препаратов

**Hamaguchi M, Kojima T, Ohbora A, et al. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. World J Gastroenterol. 2012;18:237-43; **Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, et al. Patient sex, reproductive status, and synthetic hormone use associate with histologic severity of nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:127-131.e2.*

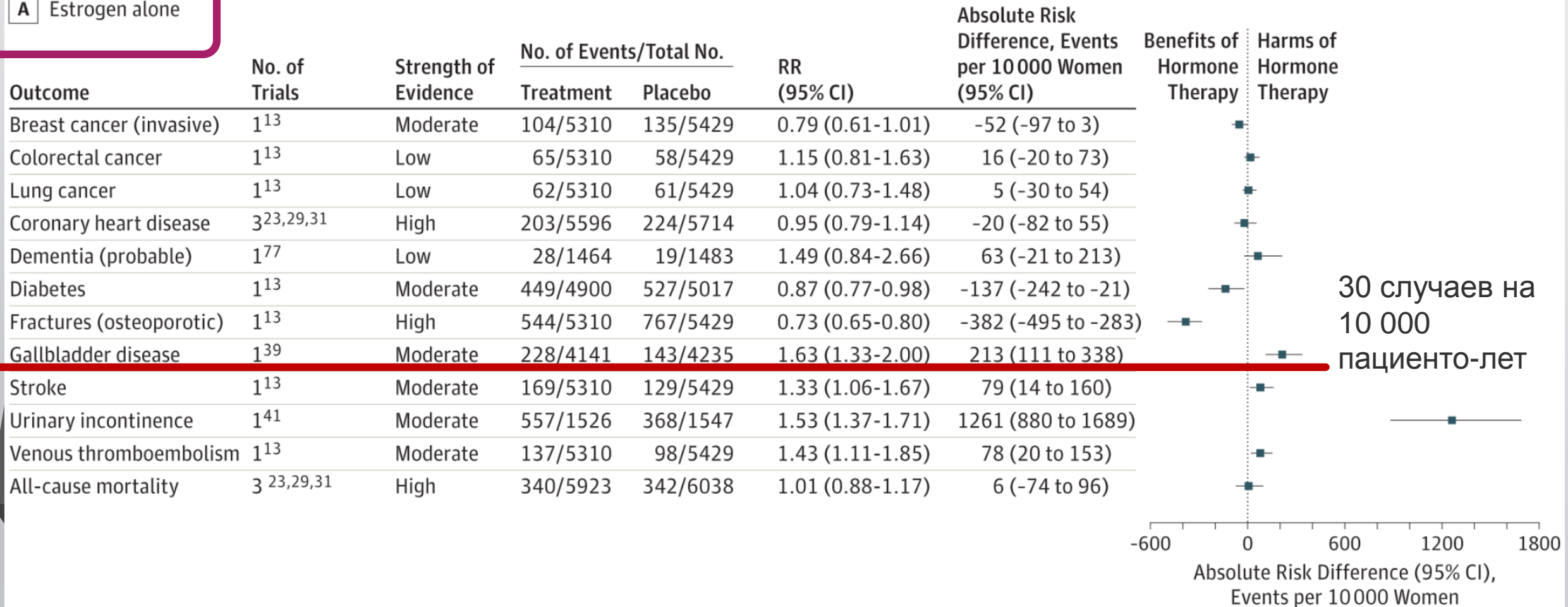
Влияние эстрогенов и гестагенов на печень и желчевыводящие пути

- ✓ Расслабление желчного пузыря
- ✓ Увеличение содержания холестерина в желчи
- ✓ Каналикулярный холестаз (1:20 000)



Абсолютный риск снижения или повышения случаев различных состояния на фоне МГТ

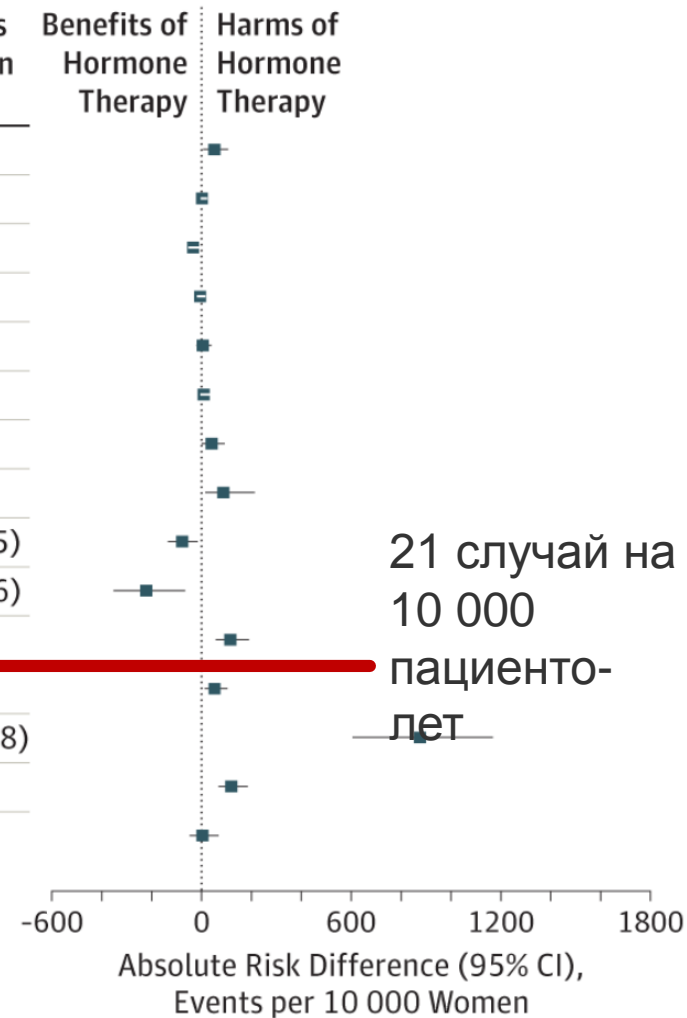
A Estrogen alone



Абсолютный риск снижения или повышения случаев различных состояния на фоне МГТ

B Estrogen + progestin

Outcome	No. of Trials	Strength of Evidence	No. of Events/Total No.		RR (95% CI)	Absolute Risk Difference, Events per 10000 Women (95% CI)
			Treatment	Placebo		
Breast cancer (invasive)	1 ¹³	High	206/8506	155/8102	1.27 (1.03-1.56)	52 (6 to 107)
Cervical cancer	1 ⁶⁵	Low	8/8506	5/8102	1.52 (0.50-4.66)	3 (-3 to 23)
Colorectal cancer	1 ¹³	Moderate	50/8506	75/8102	0.64 (0.44-0.91)	-33 (-52 to -8)
Endometrial cancer	1 ¹³	Low	27/8506	30/8102	0.86 (0.51-1.44)	-5 (-18 to 6)
Lung cancer	1 ¹³	Moderate	78/8506	70/8102	1.06 (0.77-1.46)	5 (-20 to 40)
Ovarian cancer	1 ¹³	Low	24/8506	16/8102	1.43 (0.76-2.69)	9 (-5 to 33)
Coronary heart disease	3 ^{18,32,71}	High	205/9506	155/8712	1.23 (1.00-1.52)	41 (7 to 93)
Dementia (probable)	1 ⁴⁵	Moderate	40/2229	21/2303	1.97 (1.16-3.33)	88 (15 to 213)
Diabetes	1 ³⁷	Moderate	328/8132	373/7742	0.84 (0.72-0.97)	-77 (-135 to -15)
Fractures (osteoporotic)	5 ^{16,18,31,34,35}	High	903/10464	1092/10035	0.80 (0.68-0.94)	-221 (-353 to -66)
Gallbladder disease	1 ³⁹	Moderate	228/7308	135/6895	1.59 (1.29-1.97)	116 (57 to 190)
Stroke	1 ¹³	High	159/8506	109/8102	1.39 (1.09-1.77)	53 (12 to 104)
Urinary incontinence	1 ⁴¹	Moderate	834/2675	563/2507	1.39 (1.27-1.52)	876 (606 to 1168)
Venous thromboembolism	1 ¹³	Moderate	209/8506	102/8102	1.95 (1.54-2.47)	120 (68 to 185)
All-cause mortality	3 ^{31, 34, 35}	Moderate	384/9990	368/9590	1.01 (0.88-1.17)	4 (-48 to 68)



Клинические рекомендации диагностике и лечении по ЖКБ*



- женский пол. Риск развития ЖКБ у женщин выше примерно в 2–3 раза, что связывают с влиянием эстрогенов на литогенный потенциал. Однако с возрастом различия в заболеваемости мужчин и женщин сглаживаются: в возрастной группе 30–39 лет соотношение риска развития ЖКБ у женщин и мужчин составляет 2,9:1, в возрасте 40–49 лет – 1,6:1, в возрасте 50–59 лет – 1,2:1;

- беременность. Риск развития ЖКБ повышается на фоне беременности, особенно при повторных беременностях (вероятность камнеобразования увеличивается в 10–11 раз). Билиарный сладж образуется у 20–30% беременных, камни – у 5–12%, однако зарегистрированы случаи спонтанного растворения камней после родов;

- заместительная гормональная терапия в период постменопаузы (риск развития ЖКБ возрастает в 3,7 раза);

- прием эстрогенов – у лиц обоих полов;

- отягощенная наследственность по ЖКБ (риск повышен в 4–5 раз);

- ожирение, гипертриглицеридемия. ЖКБ выявляют примерно у 20% больных с метаболическим синдромом;

- сахарный диабет (риск повышен в 3 раза);

- цирроз печени (риск повышен в 10 раз);

- применение лекарственных средств, влияющих на концентрацию *холестерина* (ХС) в жёлчи, моторику жёлчных путей или способных к кристаллизации в жёлчи (соматостатин, фибраты, цефтриаксон);

- быстрое похудание, бариатрические вмешательства (вероятность развития ЖКБ более 30%);

- поражение терминальных отделов поджелудоч-

ния служит сгущение жёлчи. Химическое исследование жёлчных камней впервые предпринял Д. Галеати (D. Galeati) в середине XVIII века.

Сведения о ЖКБ, накопленные к тому времени, обобщил немецкий анатом и физиолог А. Галлер (A. Haller) в трудах «Opuscula pathologica» и «Elementa physiologiae corporis humani», написанных в середине XVIII века. А. Галлер разделил все жёлчные камни на два класса: большие яйцеобразные, как правило, одиночные, состоящие из «безвкусного желтого вещества, которое при подогревании плавится и способно гореть», и более мелкие, темноокрашенные, многогранные, которые обнаруживают не только в ЖП, но и в жёлчных ходах. Таким образом, современная классификация жёлчных камней с разделением их на холестериновые и пигментные фактически была обоснована уже давно.

Современник А. Галлера Ф. П. де ла Саль (F.P. de la Salle) выделил из жёлчных камней субстанцию, «похожую на жировоск», представленную тонкими серебристыми пластинками. В конце XVIII – начале XIX века холестерин был выделен в чистом виде А. де Фуркруа (A. de Fourcroy), а из жёлчи немецким химиком Л. Гмелиным (L. Gmelin) и французским химиком М. Шеврёлем (M. Chevreul), который назвал его холестерином (от греч. chole – жёлчь, stereos – объёмный). В середине XIX века появились первые теории происхождения жёлчных камней, среди которых выделились два основных направления: сторонники первого считали первопричиной образования камней нарушение состояния печени, которая продуцирует патологически изменённую жёлчь, а приверженцы

МГТ и ЖВП: что делать?

Рекомендовано отдавать предпочтение трансдермальному пути введения эстрогенов при:

- ✓ **болезнях печени**, поджелудочной железы, нарушенной всасываемости в желудочно-кишечном тракте;
- ✓ **повышенном риске образования камней в желчных путях;**
- ✓ **ожирении**



УДХК (эталонный препарат - урсофальк – комплексное действие на печень и желчные пути при МС, НАЖБП и МГТ

- Предотвращает формирование конкрементов в желчном пузыре, в т. ч. при МГТ

- Снижает уровень холестерина в желчи (уменьшается литогенность) и в крови

- Уменьшает повреждение печени при НАЖБП и стеатогепатите и лекарственном поражении (в т. ч. МГТ)

- В высоких дозах способствует снижению инсулинорезистентности

Урсофальк улучшает жировой гепатоз печени*

- Жировой гепатоз был диагностирован в 100% случаев у пациентов основной группы. Распределение жирового гепатоза (согласно методике Бацкого С. С. 1996) до лечения по степеням показало преобладание поражения 2 (33 %) и 3 (41 %) степени
- После окончания терапии по данным УЗИ преобладал жировой гепатоз 1 (38 %) и 2 степени (34 %)

Применение Урсофалька в комбинации с МГТ:

- ✓ нормализует функцию гепатобилиарной системы при наличии НАЖБП как проявления метаболического синдрома и предотвращает развитие холестаза в результате применения МГТ
- ✓ приводит к выраженной положительной динамике в липидном спектре за счет снижения ОХС, повышения ЛПВП, снижения ЛПНП и ЛПОНП
- ✓ нормализует углеводный обмен

