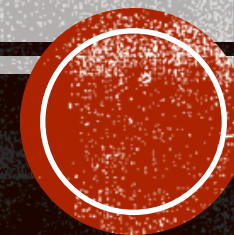


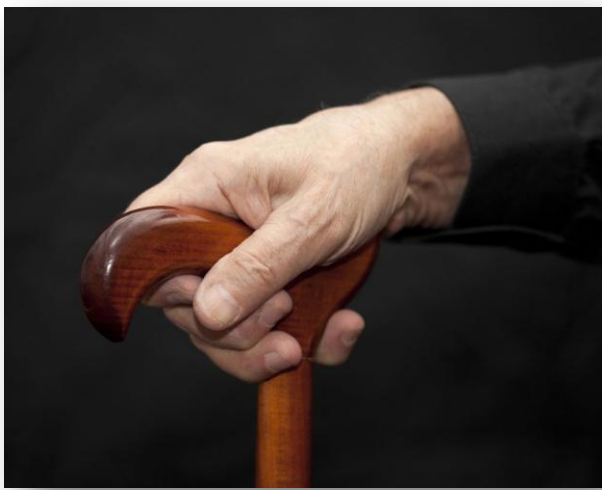
# **МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ – ВАЖНЫЙ ФАКТОР ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ СТАРЕНИЯ**

Воронцова Анна Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Звычайный Максим Александрович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и  
гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России







# Стареющая планета

В мире  
в среднем

Япония Великобритания США Россия Китай Турция ЮАР



\* доля людей старше 60 лет (от общей численности населения страны)

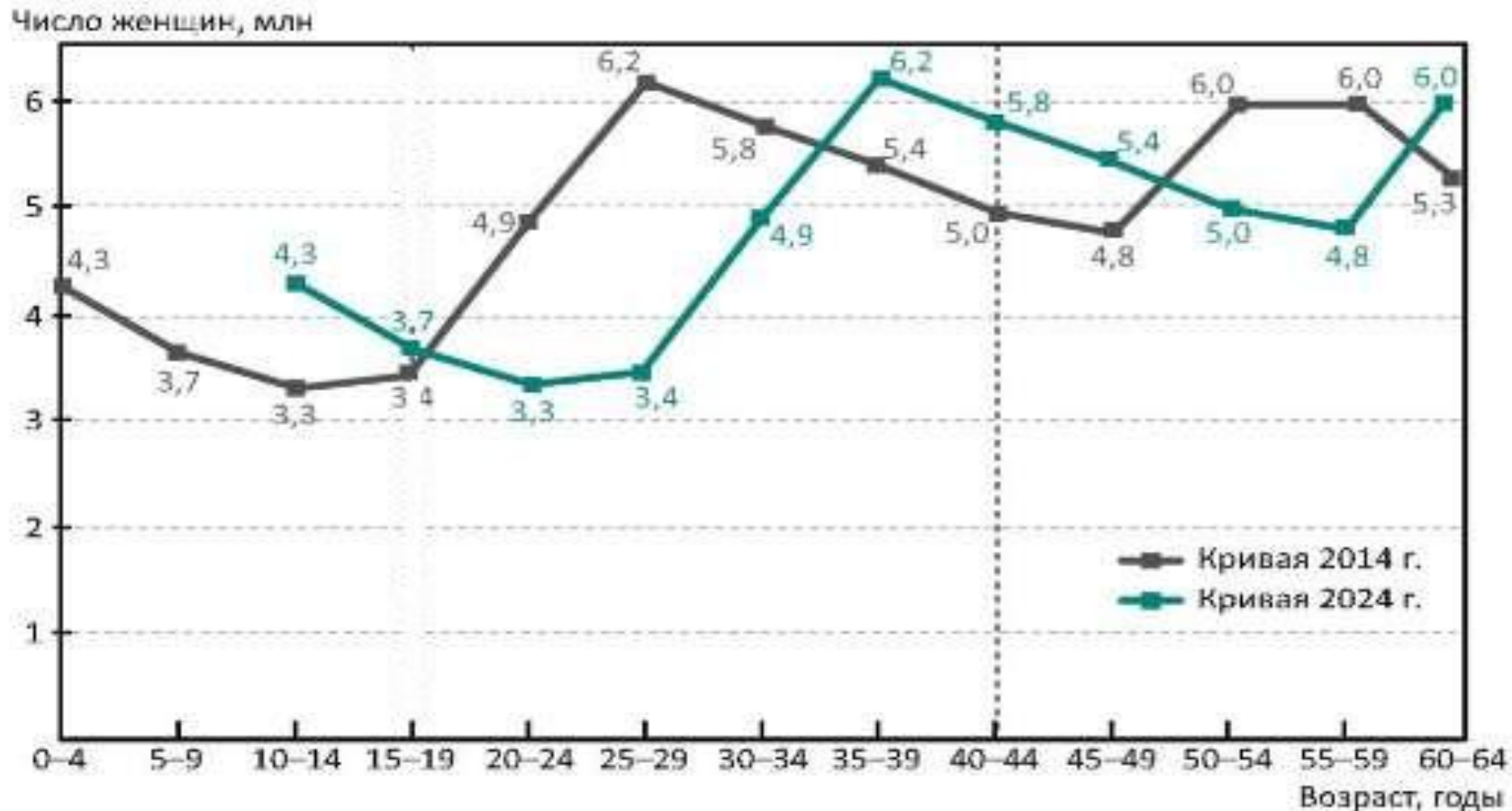
\*\* средний (медианный) возраст населения

по данным Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН



# АКТУАЛЬНОСТЬ

- Выросла ожидаемая продолжительность жизни женщин в РФ – в 2016 году по данным Росстата она составила 77 лет, при этом число женщин в возрасте 45-65 лет превысило 22 млн чел.<sup>1</sup>
- Число женщин в возрасте 45-65 лет в Российской Федерации примерно одинаково в интервале 2014-2024 гг.<sup>2</sup>:



1. Росстат. Официальная статистика (демография) [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#)

2. Адаптировано из Здоровоохранение России. Что надо делать / Г. Э. Улумбекова. - 2-е изд. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 704 с.

# ЗНАЧИМОСТЬ ПРОБЛЕМЫ «ПАТОЛОГИЯ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И НАЗНАЧЕНИЯ МГТ»

Мета-анализ на 6 континентах: средний возраст менопаузы 48.78 (95% CI: 48.33, 49.22), но различается в разных исследованиях в пределах 46-52 года

*Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. Int J Epidemiol 2014;43:1542-1562*

Екатеринбург: средний возраст менопаузы 48.2 года

## Количество женщин в Свердловской области (Росстат СО, 2012-2016г.г.)

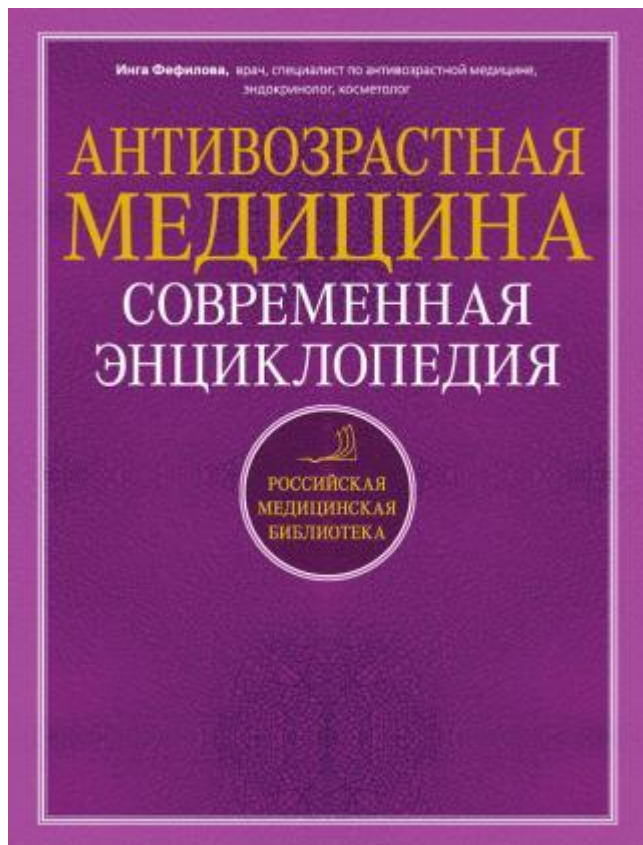




# ОСНОВНЫЕ ЗАПОВЕДИ ДОЛГОЛЕТИЯ: ЖИЗНЕННЫЙ ОПЫТ ПОЗВОЛЯЕТ ГЛУБЖЕ ПОЗНАТЬ СЕБЯ



# АНТИВОЗРАСТНАЯ МЕДИЦИНА



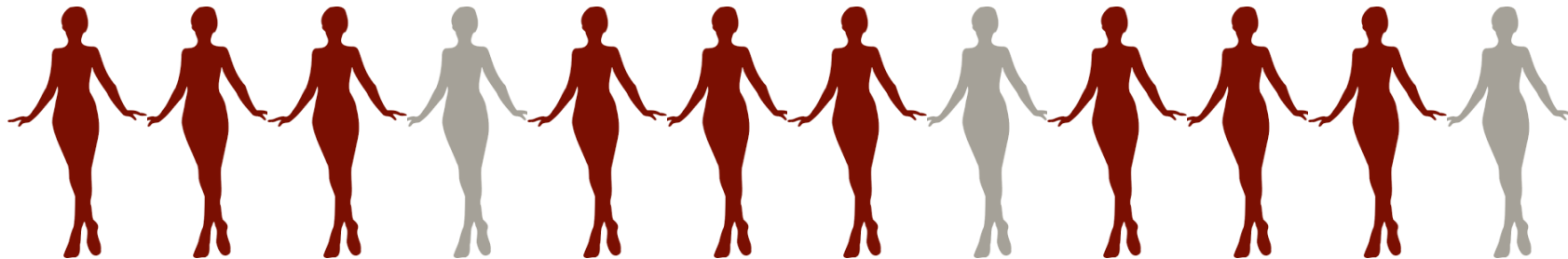
- меры, предпринятые для замедления, остановки или даже изменения феноменов, связанных со старением, а также для увеличения продолжительности жизни

*Binstock RH. Anti-aging medicine and research: a realm of conflict and profound societal implications. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59:B523–B533*



# СОВОКУПНОЕ ВРЕМЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Сегодня многие женщины в климактерическом периоде продолжают активно работать, но приливы и нарушения сна значительно **снижают работоспособность** и увеличивают вероятность пропусков работы по больничным листам (на 82% чаще, чем женщины без приливов)



1. Sarrel P., Portman D., Lefebvre P. et al. Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms // *Menopause*. 2014. Vol. 22, N 3. P. 260-266.
2. Gartoulla P., Bell R.J., Worsley R., Davis S.R. Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability // *Maturitas*. 2016. Vol. 87. P. 33-39.
3. Griffiths A., Ceausu I., Depypere H. et al. EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women // *Maturitas*. 2016. Vol. 85. P. 79-81.

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

- Мета-анализ 6 исследований для оценки естественного развития вазомоторных симптомов при переходе в менопаузу





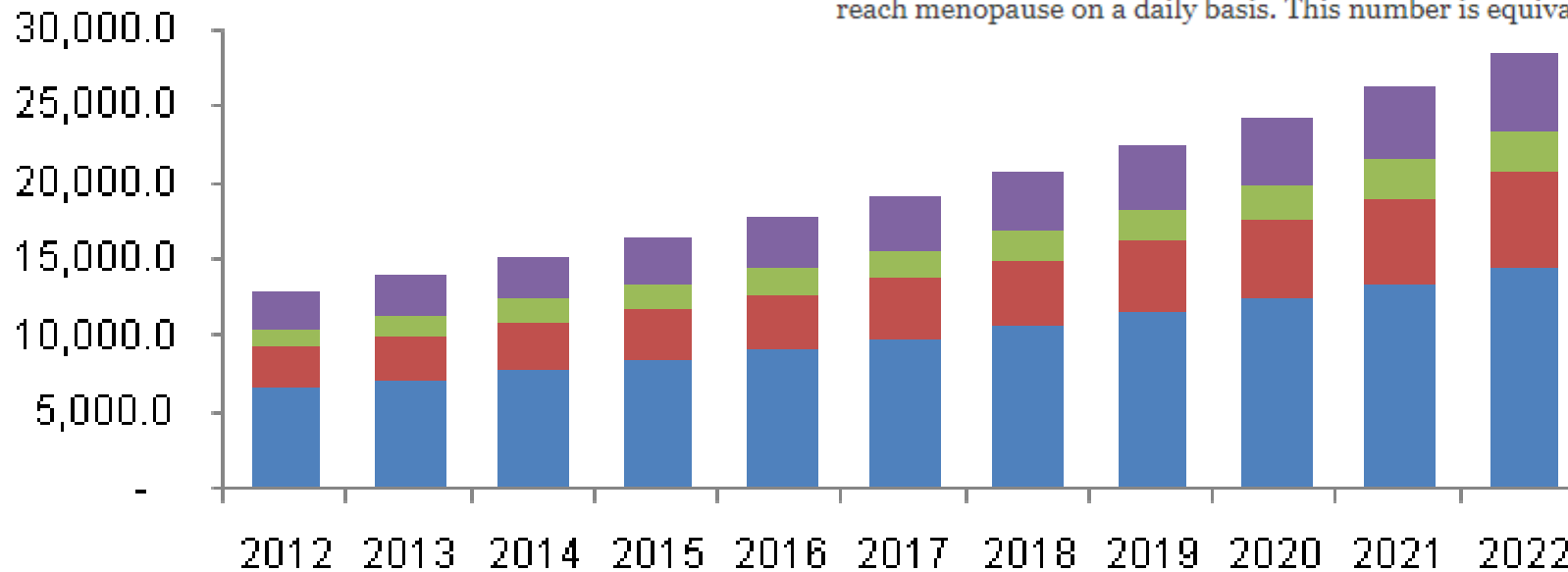


**Hormone Replacement Therapy (HRT) Market, By Product (Estrogen Replacement Therapy, Human Growth Hormone (HGH) Replacement Therapy, Thyroid Replacement Therapy, Testosterone Replacement Therapy), By Route of Administration (Oral, Parenteral, Transdermal), By Type of Disease (Menopause, Hypothyroidism, Male Hypogonadism, Growth Hormone Deficiency) And Segment Forecasts to 2022**

Published Date: Mar, 2016 | Base Year for Estimate: 2015 | Report ID: 978-1-68038-784-1  
 Format: Electronic (PDF) | Historical Data: 2013-2015 | Number of Pages: 96

**ДОЛЯ РЫНКА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В СЕВЕРНОЙ АМЕРИКЕ ПО ПРОДУКТУ, 2012-2022 ГГ. (МЛН. ДОЛЛ. США)**

According to statistics provided by the American Congress of Obstetricians and Gynecologists, around 6,000 women reach menopause on a daily basis. This number is equivalent to about two million women annually in the U.S. alone.



около 6 000 женщин ежедневно достигают менопаузы - эквивалентно двум миллионам женщин в год только в США

- Estrogen replacement therapy
- HGH replacement therapy
- Thyroid hormone replacement therapy
- Testosterone replacement therapy



## Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review

This article was published in the following Dove Press journal:  
Clinical Interventions in Aging  
23 July 2014  
Number of times this article has been viewed

Nikolaos Samaras<sup>1</sup>  
Maria-Aikaterini  
Papadopoulou<sup>2</sup>  
Dimitrios Samaras<sup>3</sup>  
Filippo Ongaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinique Générale Beaujeu, Geneva, Switzerland; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Rehabilitation and Geriatrics, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; <sup>3</sup>Department of Medical Specialties, Clinical Nutrition, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

**Abstract:** Given demographic evolution of the population in modern societies, one of the most important health care needs is successful aging with less frailty and dependency. During the last 20 years, a multitude of anti-aging practices have appeared worldwide, aiming at retarding or even stopping and reversing the effects of aging on the human body. One of the cornerstones of anti-aging is hormone replacement. At present, women live one third of their lives in a state of sex-hormone deficiency. Men are also subject to age-related testosterone decline, but andropause remains frequently under-diagnosed and under-treated. Due to the decline of hormone production from gonads in both sexes, the importance of dehydroepiandrosterone (DHEA) in steroid hormone production increases with age. However, DHEA levels also decrease with age. Also, growth hormone age-associated decrease may be so important that insulin growth factor-1 levels found in elderly individuals are sometimes as low as those encountered in adult patients with established deficiency. Skin aging as well as decreases in lean body mass, bone mineral density, sexual desire and erectile function, intellectual activity and mood have all been related to this decrease of hormone production with age. Great disparities exist between recommendations from scientific societies and actual use of hormone supplements in aging and elderly patients. In this article, we review actual data on the effects of age related hormone decline on the aging process and age-related diseases such as sarcopenia and falls, osteoporosis, cognitive decline, mood disorders, cardiovascular health and sexual activity. We also provide information on the efficiency and safety of hormone replacement protocols in aging patients. Finally, we argue on future perspectives of such protocols as part of everyday practice.

**Keywords:** Anti-aging, dehydroepiandrosterone, growth hormone, testosterone, estrogen, progesterone

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МГТ «OFF LABEL» В АНТИЭЙДЖ-ТЕХНОЛОГИЯХ

- Снижение уровня гормонов является частью старения
- Пока неясно, следует ли рассматривать этот спад как физиологическую реакцию организма на старение и, таким образом, часть «нормального» или «здорового» старения или же его активное лечение может фактически помочь предотвратить серьезное или даже пожизненное заболевание
- ...гормоны должны быть частью гериатрической помощи:
  - ...«противодействие эффектам старения» является слишком общим в качестве показания, может быть путанным и не может служить основой для лечения
  - для более точного определения точных показателей и методов лечения у пожилых людей необходимы масштабные исследования
  - для повседневной клинической практики необходимо разработать углубленные критерии в потребности гормонов, точные планы последующих действий
  - ... после введения гормональных добавок лечение может длиться годами или десятилетиями; долгосрочная или очень долгосрочная безопасность такого лечения также должна быть предметом изучения.

*Nikolaos Samaras, Maria-Aikaterini Papadopoulou, Dimitrios Samaras, Filippo Ongaro. Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review. Clin Interv Aging. 2014; 9: 1175–1186. doi: 10.2147/CIA.S48918*



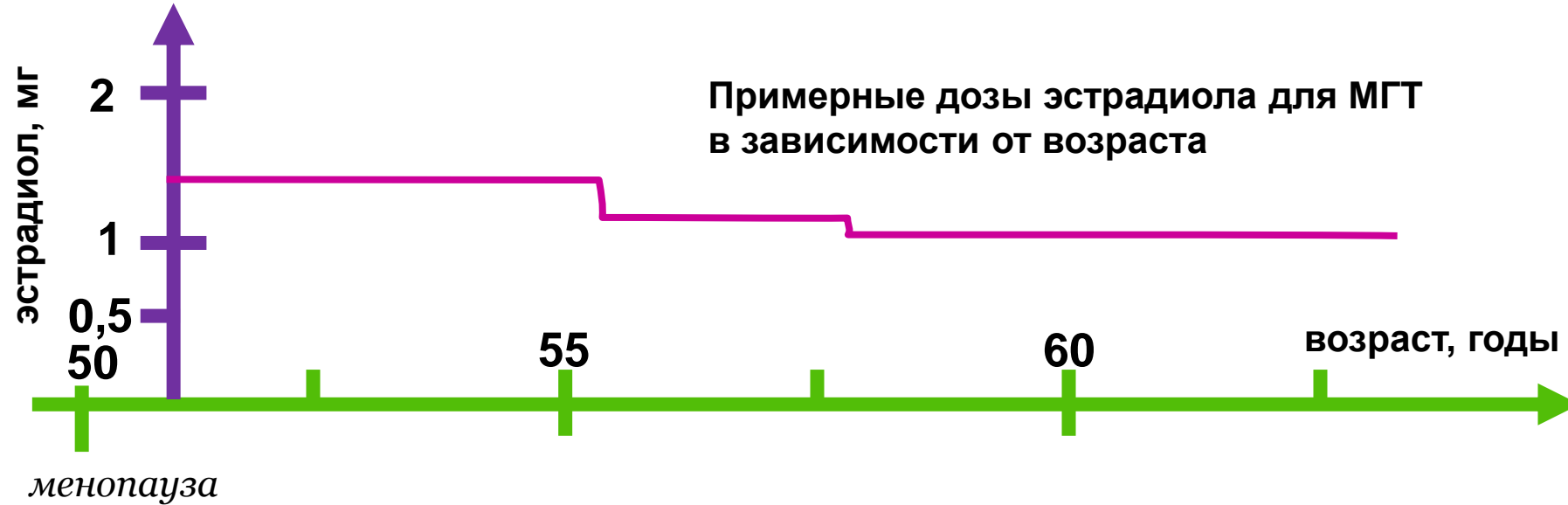
# УСЛОВНЫЙ ВЫБОР ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ ДОЗЫ E2 У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

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





# 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.<sup>1,2</sup>).

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.

# ЗНАЧЕНИЕ ПРОГЕСТАГЕНА В СОСТАВЕ МГТ

Department of Obstetrics and Gynecology  
Helsinki University Central Hospital  
Helsinki, Finland

Postmenopausal hot flashes,  
vascular health and hormone therapy

Pauliina Tuomikoski

Progestagens	Estro- genic	Anti- estro- genic	Andro- genic	Anti- andro- genic	Gluco- corticoid	Anti- mineralo- corticoid
Progesterone	-	+	-	±	+	+
Dydrogesterone	-	+	-	-	-	-
<i>Progesterone-derivative</i>						
Medroxyprogesterone acetate	-	+	±	-	±	-
Megestrol acetate	-	+	±	+	+	-
<i>Testosterone-derivatives</i>						
Norethisterone	-	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	-	+	+	-	±	-
Dienogest	±	±	-	+	-	-
<i>Spirolactone-derivative</i>						
Dropirenone	-	+	-	+	-	++

Academic dissertation

To be presented and publicly discussed  
with the permission of the Medical Faculty of the University of Helsinki,  
in the Seth Wichmann Auditorium, Department of Obstetrics and Gynecology,  
Helsinki University Central Hospital  
on March 31<sup>st</sup>, at noon.

Helsinki 2010

*Pauliina Tuomikoski. Postmenopausal  
hot flashes, vascular health and hormone  
therapy. Helsinki 2010. 98 p.*

Table 2. Biological activity of various progestagens; (++) strong, (+) moderate, (±) weak, (-) none (modified from Schindler et al. 2003, Kuhl 2005, Nath and Sitruk-Ware 2009).



# 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.



## Связанное с возрастом влияние гормональной терапии на общую смертность и смертность от ишемической болезни сердца у женщин в исследовании California Teachers Study

Главный редактор  
В.П. Сметник

**Редакционный совет:**

Председатель: Л.М. Ильина  
А. Genazzani, Пиза, Италия  
А. Pines, Тель-Авив, Израиль  
А.Е. Балан, Москва, Россия  
Я.З. Зайдиева, Москва, Россия  
А.А. Кириченко, Москва, Россия  
О.М. Лесняк, Екатеринбург, Россия  
Г.А. Мельниченко, Москва, Россия  
В.Б. Мычка, Москва, Россия

Н.М. Пасман, Екатеринбург, Россия  
Н.М. Подзолкова, Москва, Россия  
К.Г. Серебряникова, Москва, Россия  
С.В. Юренева, Москва, Россия

Секретарь: Л.А. Гависова

Использованы материалы журналов:  
Ann Intern Med, Climacteric, Expert Opin Pharmacother,  
J Bone Miner Res, Maturitas, Menopause, N Engl J Med

Снижение смертности при использовании МГТ у более молодых, но не у стареющих женщин в постменопаузе, даже у тех, кто начал СГТ в срок, близкий к менопаузе

### Age-Specific Effects of Hormone Therapy Use on Overall Mortality and Ischemic Heart Disease Mortality Among Women in the California Teachers Study

D.O. Stram, Y. Liu, K.D. Henderson et al.  
Menopause 2011;18:253–261

Хотя результаты исследования Women's Health Initiative не выявили, что ЗГТ в период менопаузы снижает смертность от ИБС в целом, имеющиеся к настоящему времени многочисленные данные свидетельствуют о том, что эта терапия может быть полезной у более молодых женщин. В исследовании California Teachers Study авторы использовали специальный опросник и учитывали показатели смертности, чтобы изучить вопрос, оказывает ли возраст модулирующее влияние на взаимосвязь между ЗГТ и относительным риском общей смертности и смертности в ре-

В исследовании California Teachers Study приняло участие 71 237 женщин в постменопаузе (средний возраст 63 года, диапазон 36–94 года), у которых проспективно отслеживали показатель смертности и другие исходы с 1995–1996 гг. вплоть до 2004 г.

Возраст женщин на момент начала исследования был самым мощным фактором, оказывающим влияние на взаимосвязь между текущим применением ЗГТ и общей смертностью. Риск общей смертности ( $n = 8399$ ) был ниже у более молодых получающих ЗГТ на момент начала исследования по сравнению с теми участницами, кто никогда не применял эту терапию:

для женщин в возрасте 60 лет и старше ОР составило 0,54 (95% ДИ 0,46–0,62). Риск смертности у женщин в возрасте 75 лет и старше, применявших ЗГТ на момент начала исследования, значительно не менялся (75–84 года: ОР 1,00, 95% ДИ 0,91–1,09; 85–94 года: ОР 0,94, 95% ДИ 0,81–1,10). Сходные результаты получены для смертности от ИБС ( $n = 1404$ ). Отмеченное сокращение риска, связанное с использованием ЗГТ на момент начала исследования, уменьшилось с увеличением возраста участниц ( $p = 0,008$  для тенденции). Защитный эффект для женщин в возрасте 59 лет и менее, применяющих ЗГТ в настоящий момент, был наиболее выраженным (ОР 0,38; 95% ДИ 0,22–0,67), но практически полностью исчезал у женщин в возрасте 75–84 лет (ОР 0,93; 95% ДИ 0,77–1,12). Как и в отношении общей смертности, изучение этих показателей у женщин с ЗГТ в анамнезе не выявил тенденции к снижению риска смертности от ИБС ( $p = 0,24$  для тенденции).

Представленные результаты служат доказательством снижения смертности при использовании ЗГТ у более молодых, но не у старших женщин в постменопаузе, даже у тех, кто начинал терапию в срок, близкий к менопаузе.



# МГТ, СМЕРТНОСТЬ И ЕЕ ПРИЧИНЫ

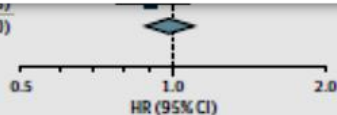
Outcome by Age	No. of Deaths, Annualized Rates (%)			P Value (Trend by Age)*
	Hormone Therapy	Placebo	HR (95% CI)	
Age 50-59 y				
All-cause mortality				
CEE plus MPA vs placebo	307 (0.60)	294 (0.62)	0.97 (0.83-1.14)	.17
CEE alone vs placebo	170 (0.58)	218 (0.73)	0.79 (0.64-0.96)	.18
Pooled trials	477 (0.60)	512 (0.66)	0.89 (0.79-1.01)	.06
CVD mortality <sup>b</sup>				
CEE plus MPA vs placebo	75 (0.15)	70 (0.15)	0.99 (0.72-1.38)	.45
CEE alone vs placebo				
Pooled trials				
Cancer mortality				
CEE plus MPA vs placebo				
CEE alone vs placebo				
Pooled trials				



- 27 347 женщин, средний возраст 63,4 года (80,6% белых), кумулятивное 18-летнее наблюдение, 7489 смертей (1088 смертей на этапе вмешательства и 6401 смертей во время последующего наблюдения)
- смертность от всех причин составила 27,1% в группе гормональной терапии против 27,6% в группе плацебо (отношение рисков [HR], 0,99 [95% ДИ, 0,94-1,03])
  - для общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний HR составлял 1,00 (95% ДИ, 0,92-1,08 [8,9% с гормональной терапией против 9,0% с плацебо])
  - для общей смертности от рака HR составлял 1,03 (95% ДИ, 0,95-1,12 [8,2% при гормональной терапии против 8,0% с плацебо]);
  - для общей смертности по другим причинам, HR составлял 0,95 (95% ДИ, 0,88-1,02 [10,0% с гормональной терапией против 10,7% с плацебо])

среди женщин в постменопаузе, гормональная терапия с помощью КЭЭ и МПА в среднем за 5,6 года или только КЭЭ в течение 7,2 лет не была связана с риском смертности от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний или рака во время кумулятивного наблюдения 18 лет

Outcome	Hormone Therapy	Placebo	HR (95% CI)
Pooled trials	660 (1.45)	671 (1.48)	0.98 (0.88-1.10)





# ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ НА РИСК КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ИЛИ СЛАБОУМИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

## Ovarian conservation \*

Rocca et al., 2007

HR = 0.61 (0.40 – 0.87)

Phung et al., 2010

RR = 0.43 (0.27 – 0.69)

## Estrogen treatment in early post-menopause

Yaffe et al., 1998

OR = 0.71 (0.53 – 0.96)

Hogervorst et al., 2000

OR = 0.56 (0.46 – 0.68)

LeBlanc et al., 2001

OR = 0.66 (0.53 – 0.82)

MIRAGE, Henderson et al., 2005

OR = 0.35 (0.19 – 0.66)

Kaiser, Whitmer et al., 2011

HR = 0.74 (0.58 – 0.94)

Cache County, Shao et al., 2012

HR = 0.70 (0.49 – 0.99)

## Estrogen treatment in late post-menopause

WHIMS CEE + MPA, Shumaker et al., 2003

HR = 2.05 (1.21 – 3.48)

WHIMS CEE only, Shumaker et al., 2004

HR = 1.49 (0.83 – 2.66)

MIRAGE, Henderson et al., 2005

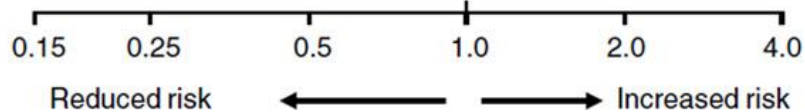
OR = 0.86 (0.50 – 1.50)

Kaiser, Whitmer et al., 2011

HR = 1.48 (1.10 – 1.98)

Cache County, Shao et al., 2012

HR = 1.03 (0.68 – 1.55)



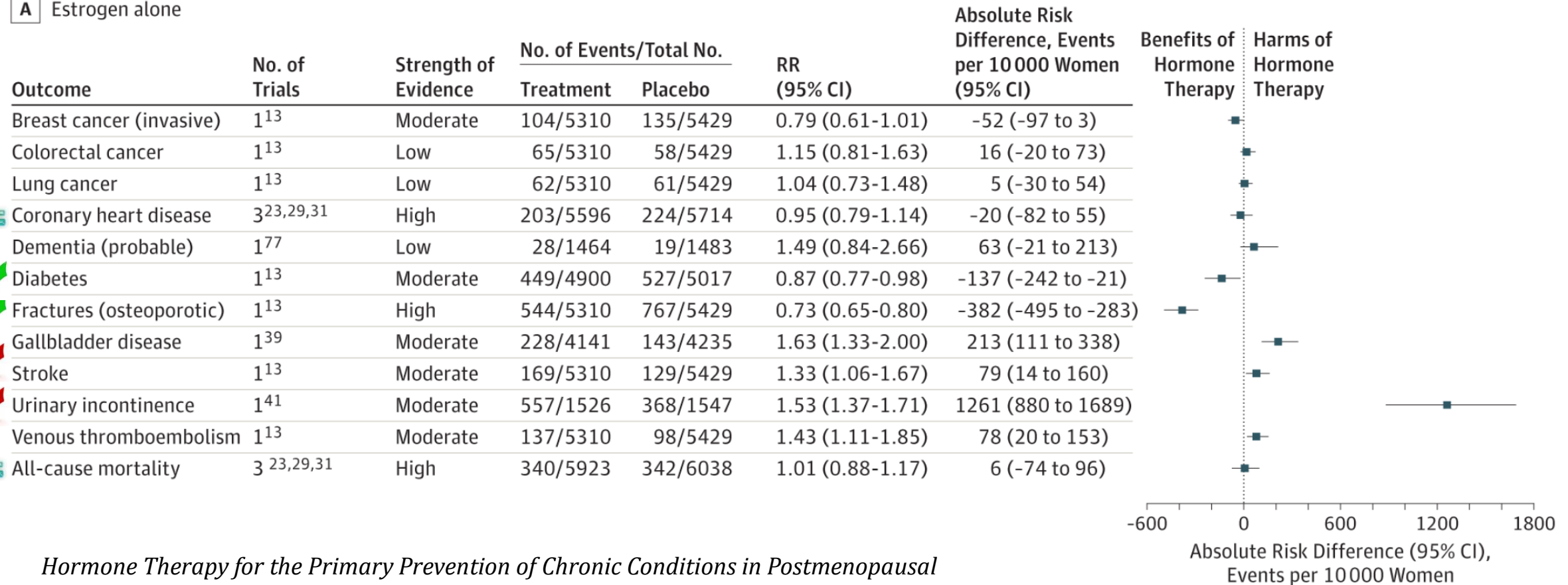
- результаты 13 исследований, из них 3 – проверяли гипотезу о сроках, проводя стратифицированные анализы по возрасту во время гормонального лечения: исследование MIRAGE - красным цветом, исследование Кайзера - синим цветом, исследование Cache County - зеленым цветом
- Женщины с сохранением яичников имеют уменьшенный долгосрочный риск снижения познавательной способности или деменции по сравнению с женщинами с двусторонней овариэктомией до 50 лет
- Лечение эстрогенами в раннем постменопаузальном периоде (чаще всего в возрасте 50-60 лет) связано с уменьшением долгосрочного риска снижения познавательной способности или деменции в трех метаанализах
- Однако начало лечения эстрогенами в позднем постменопаузальном периоде (в возрасте 65-79 лет) связано с повышенным риском когнитивных нарушений или деменции.





# АБСОЛЮТНЫЙ РИСК СНИЖЕНИЯ ИЛИ ПОВЫШЕНИЯ СЛУЧАЕВ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯ НА ФОНЕ МГТ

A Estrogen alone

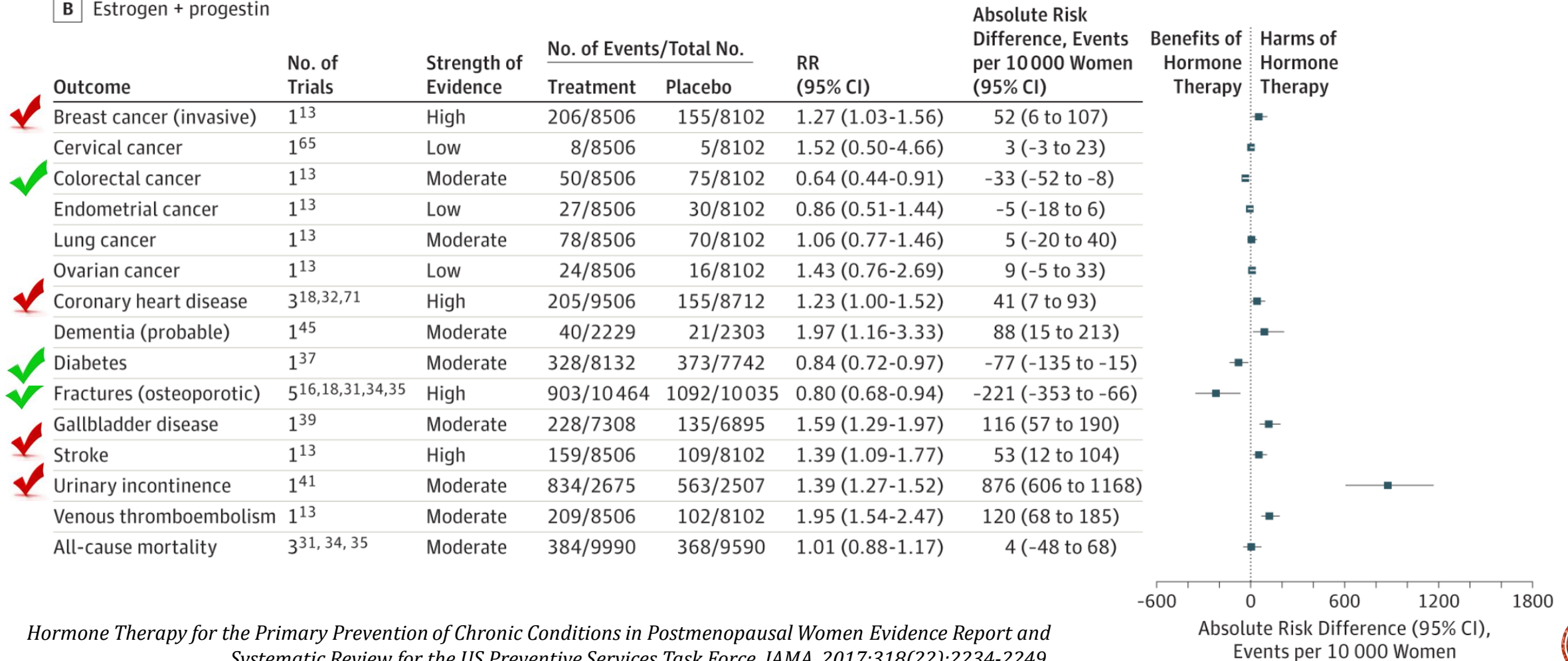


*Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2017;318(22):2234-2249. doi:10.1001/jama.2017.1695*



# АБСОЛЮТНЫЙ РИСК СНИЖЕНИЯ ИЛИ ПОВЫШЕНИЯ СЛУЧАЕВ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЙ НА ФОНЕ МГТ

B Estrogen + progestin



# ДЛИТЕЛЬНОСТЬ МГТ

- **МГТ достаточно безопасна** как минимум на протяжении 5 лет у здоровых женщин, начавших лечение до 60 лет.
- **Рутинная отмена не рекомендована**, срок прекращения МГТ подбирается индивидуально с учётом выраженности симптомов.
- Женщины с ранней менопаузой (в т.ч. ятрогенной) - в возрасте до 45 лет и в особенности до 40 лет, имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых и прочих заболеваний. Назначение МГТ рекомендовано таким пациенткам **как минимум до достижения среднего возраста возникновения менопаузы (до 50-55 лет).**



# ДЛИТЕЛЬНАЯ МГТ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

- Женщины с невыносимыми менопаузальными симптомами могут иметь выгоду облегчения симптомов против маленького абсолютного риска
- МГТ может быть неподходящей для некоторых женщин: риск ССЗ, ТЭ, рака (МЖ, а для матки – чистые эстрогены)
- МГТ не назначается для для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или деменции, ни для профилактики ухудшения познавательной функции у женщин после менопаузы.
- Данных, для оценки риска долгосрочной МГТ пока недостаточно для женщин, начавших использовать МГТ моложе 50 лет.

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.



# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

569 женщин 46-49 лет,  
2001-2004 г.г.



485 женщин с КС



84 женщины –  
отсутствие КС (14,8%)

82 женщины (прием  
пероральной МГТ –  
Е2+ДГ)

85 женщин (прием  
парентеральной  
МГТ – Е2+П)

89 женщин (прием  
парентеральной  
МГТ – Е2+ВМС-ЛНГ)

75 женщин  
(исходно отказ от  
МГТ, но далее МГТ)

154 женщины  
(отказ от МГТ)

10 лет наблюдения с момента включения в исследование

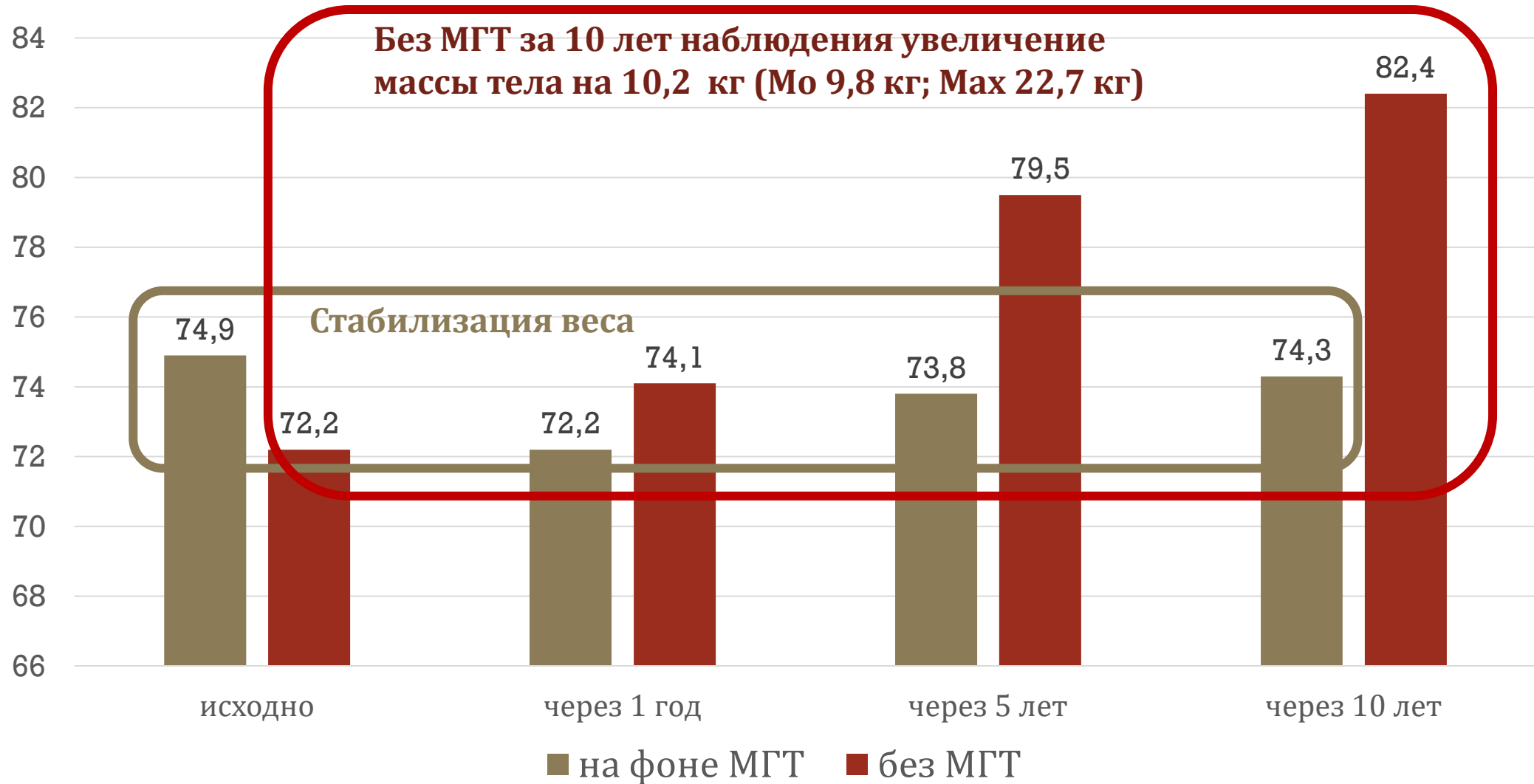
## Критерии включения:

- Наличие показаний для МГТ
- Стадия репродуктивного старения - менопаузальный переход
- Возраст 45-49 лет
- Информированное согласие женщины участвовать в исследовании

## Критерии исключения:

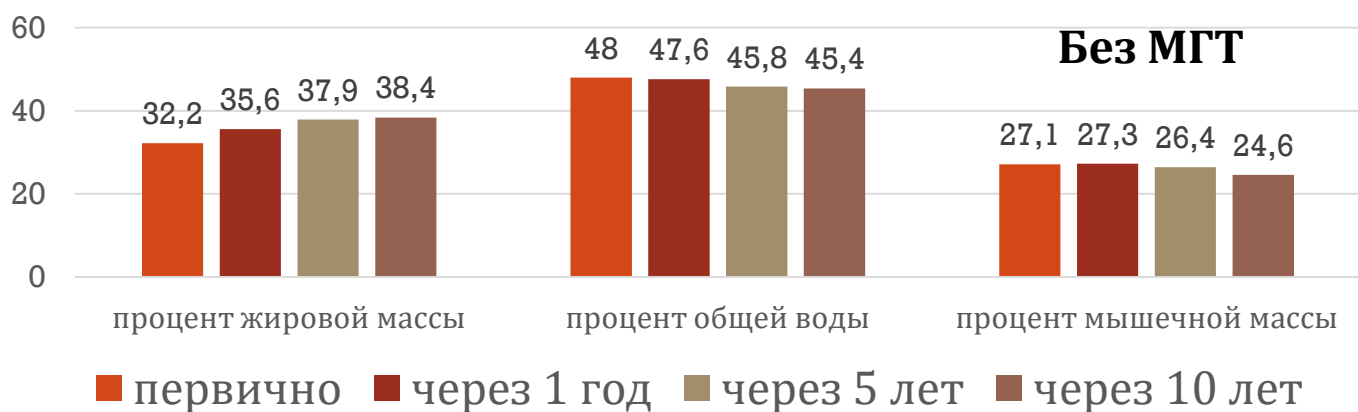
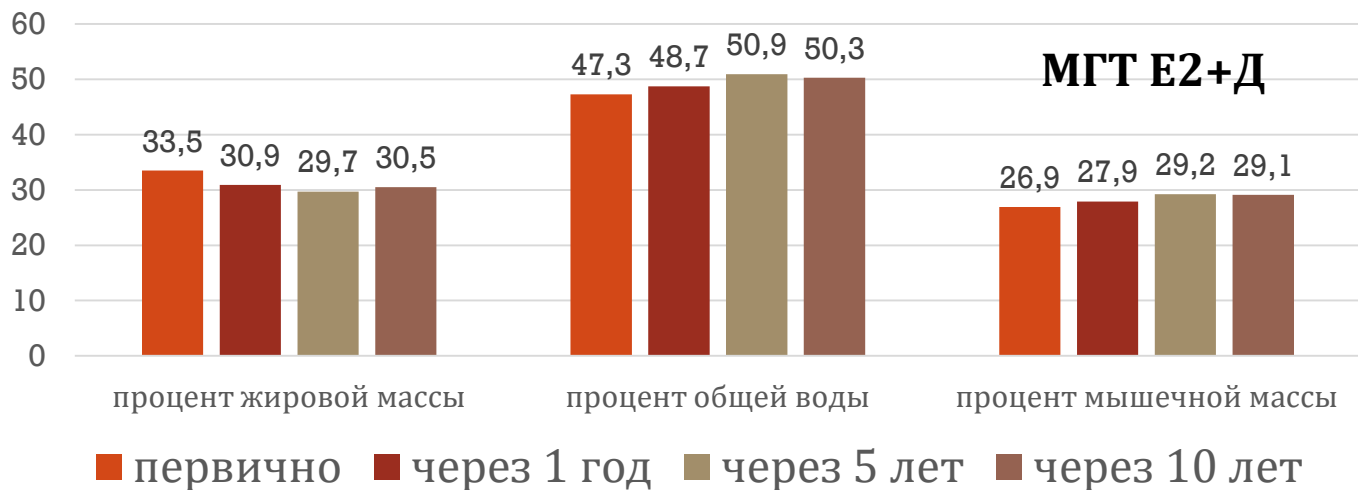
- Наличие противопоказаний для МГТ
- Несогласие женщины участвовать в исследовании

# ДИНАМИКА МАССЫ ТЕЛА У ЖЕНЩИН В ТЕЧЕНИЕ 10 ЛЕТ, НАЧИНАЯ С ПЕРИМЕНОПАУЗЫ





# КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА НА ФОНЕ 10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ



показатели	нормы	источник
Процент жировой ткани	20-39 лет – 20-29% 40-59 лет – 23-31% 60 и > - 27-35% ± 4% - приемлемо	Директивы ВМН/WHO, цитируемые согл. Gallagher, при NY Obesity Research Center
Процент воды	50-65%	International Commission on Radiological Protection, 1975
Процент мышечной массы	30%	International Commission on Radiological Protection, 1975
Процент костной массы	4,7-5,0 кг	Rico et al. 1993



В группе с МГТ – физическая нагрузка минимум 150 мин в неделю, правильное питание, исключение вредных привычек

Примечание: значимых различий между показателями в динамике наблюдения не выявлено



# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ НА ПРОТЯЖЕНИИ 10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ (ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СЛУЧАИ)

СД 2 типа	Применение МГТ E2+Д (82 женщины)	Без применения МГТ (154 женщины)
Наличие через 10 лет от начала наблюдения	1 женщина (1,7%)	19 женщин (18,8%)
Отсутствие через 10 лет от начала наблюдения	57 женщин (98,3%)	82 женщины (81,2%)
Процент выбывших из исследования	24 женщины (29,3%)	43 женщины (27,9%)

- По сравнению с отсутствием МГТ, гормонотерапия уменьшает риск СД 2 типа на 91%
- 9 женщин с КС необходимо пролечить МГТ для предотвращения 1 случая СД 2 типа

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.123
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.012
Относительный риск (RR)	10.117
Стандартная ошибка относительного риска (S)	1.017
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.379
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	74.232
Снижение относительного риска (RRR)	9.117
Разность рисков (RD)	0.111
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	8.994
Чувствительность (Se)	0.950
Специфичность (Sp)	0.375



# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ НА ПРОТЯЖЕНИИ 5 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ – ПОЗДНЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ МГТ (ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СЛУЧАИ)

СД 2 типа	Применение МГТ E2+Д (75 женщины)	Без применения МГТ (125 женщин)
Наличие через 5 лет от начала наблюдения	4 женщины (5,3%)	12 женщин (9,6%)
Отсутствие через 5 лет от начала наблюдения	62 женщины (82,7%)	89 женщин (71,2%)
Процент выбывших из исследования	9 женщин (12,0%)	24 женщины (19,2%)

- По сравнению с отсутствием МГТ, гормонотерапия уменьшает риск СД 2 типа на 45%
- 6 женщин с КС необходимо пролечить МГТ для предотвращения 1 случая СД 2 типа

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.750
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.589
Относительный риск (RR)	1.272
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.160
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.931
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1.740
Снижение относительного риска (RRR)	0.272
Разность рисков (RD)	0.161
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	6.227
Чувствительность (Se)	0.119
Специфичность (Sp)	0.939



# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ССЗ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

В кросс-секционное исследование включены 806 жительниц г. Екатеринбурга (медиана возраста 52 года)

	Группы		$\chi^2$	p	ОШ (95% ДИ)
	АГ (n=548)	Нормотоники (n=258)			
Атерогенные ДЛП	475 (86,7%)	211 (81,7%)	2,94	0,086	1,44 (0,97-;2,16)
ИБС	62 (11,3%)	13 (5,0%)	7,46	0,006	2,40 (1,30-;4,46)
ХСН	222 (40,5%)	51 (19,8%)	32,78	<0,001	2,76 (1,95-;3,92)
НМК и ИМ	24 (4,4%)	5 (1,9%)	2,35	0,125	2,31 (0,87-; 6,15)
Язвенная болезнь	49 (8,9%)	21 (8,1%)	0,06	0,808	1,10 (0,65-;1,88)
Хронический холецистит и билиарная дискинезия	392 (71,5%)	163 (63,2%)	5,33	0,021	1,46 (1,07-;2,00)
ЖКБ	108 (19,7%)	38 (14,7%)	2,61	0,106	1,42 (0,95-;2,12)
Холецистэктомия	51 (9,3%)	22 (8,5%)	0,05	0,820	1,10 (0,65-;1,86)
Нарушения углеводного обмена	78 (14,2%)	14 (5,4%)	12,60	<0,001	2,89 (1,60-;5,21)
Остеоартроз коленных суставов	253 (46,2%)	100 (38,8%)	3,62	0,057	1,35 (1,002-;1,832)
Депрессия	169 (30,8%)	75 (29,1%)	0,18	0,669	1,09 (1,79-;1,50)
АО	411 (75,0%)	148 (57,4%)	24,85	<0,001	2,23 (1,63-;3,05)
Бронхиальная астма и ХОБЛ	24 (4,4%)	14 (5,4%)	0,23	0,624	0,80 (0,41-;1,57)
Стойкая утрата трудоспособности	31 (5,7%)	4 (1,6%)	6,167	0,013	3,81 (1,33-;10,90)
Тяжелый КС	316 (57,7%)	96 (37,2%)	26,56	<0,001	2,30 (1,70-;3,12)

Примечание: ЖКБ – желчно-каменная болезнь.





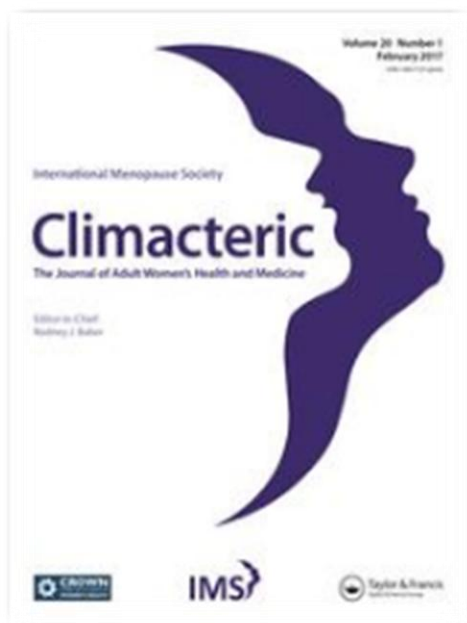
# АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ НА ПРОТЯЖЕНИИ 10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ (ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СЛУЧАИ)

АГ	Применение МГТ E2+Д (82 женщины)	Без применения МГТ (154 женщины)
Наличие через 10 лет от начала наблюдения	18 женщин (31,0%)	79 женщин (71,2%)
Отсутствие через 10 лет от начала наблюдения	40 женщин (69,0%)	32 женщины (28,8%)
Процент выбывших из исследования	24 женщины (29,3%)	43 женщины (27,9%)

- Риск развития АГ у женщин с КС, не получающих МГТ составляет 71,2%, тогда как у получающих МГТ – 31%
- Шанс АГ у женщин с КС, не получавших МГТ, в 5,5 раз больше, чем при применении МГТ

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.556
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.186
Относительный риск (RR)	2.994
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.237
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.880
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4.768
Снижение относительного риска (RRR)	1.994
Разность рисков (RD)	0.370
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.703
Чувствительность (Se)	0.690
Специфичность (Sp)	0.712





## Quality of life and the role of menopausal hormone therapy

A. Pines, D. W. Sturdee\* and A. H. MacLennan†

Ichilov Hospital, Tel Aviv, Israel; \*Solihull Hospital, UK; †The Discipline of Old  
Adelaide, Australia

Of the women who had previously taken HRT for menopausal symptoms, 89% had a return of symptoms and 74% said that their symptoms were worse. Due to the return of symptoms, HRT was restarted in 41%. A further response of relevance is that, overall, 47% of women would not have stopped HRT given the current understanding of risk. Other studies have looked into potential changes in the

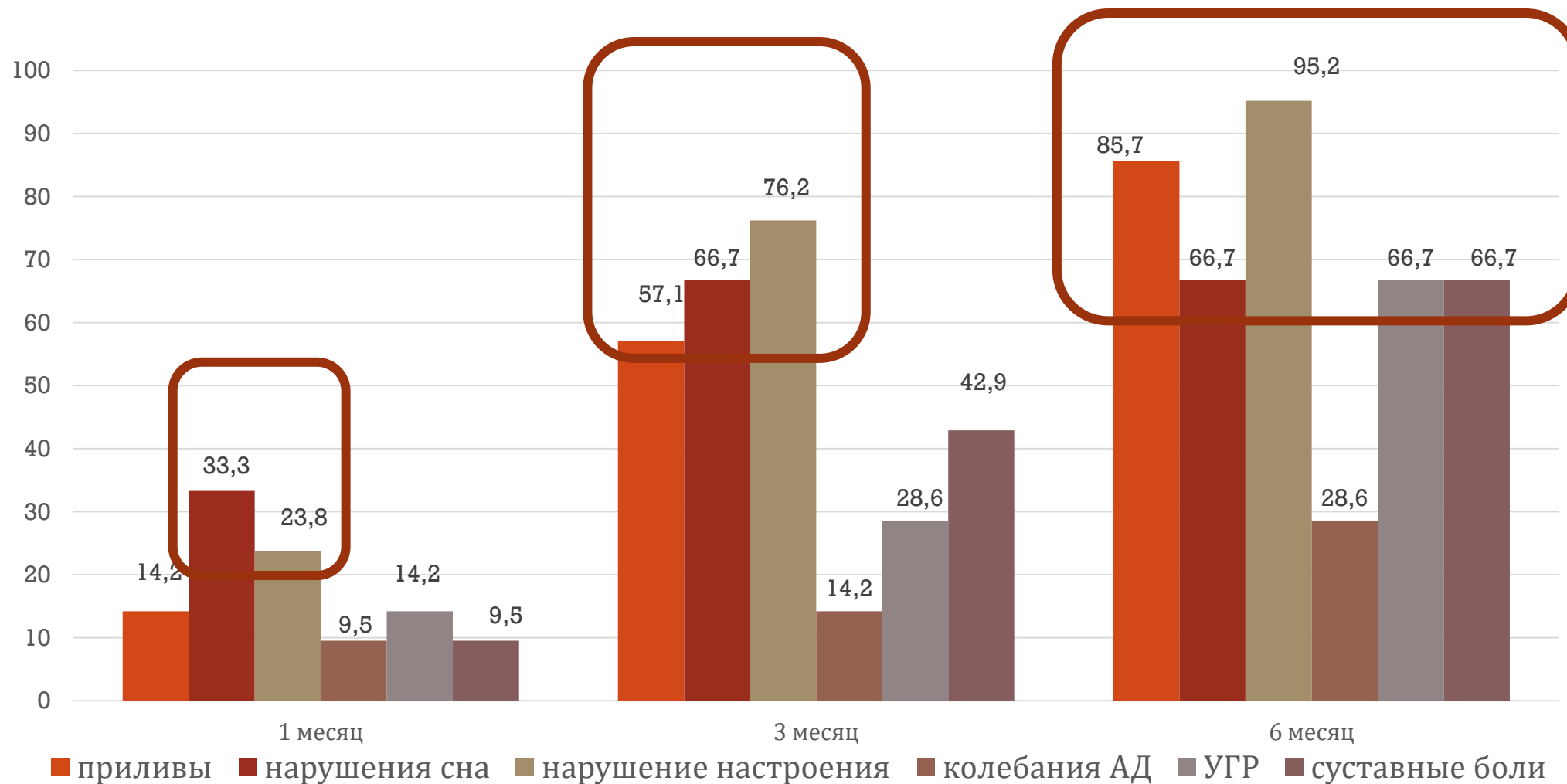
- 49% из тех то, кто прекратил МГТ, приняли это решение самостоятельно (p 0.001)
- у 89% было возвращение симптомов
- у 74% симптомы были тяжелее
- повтор МГТ в связи с рецидивом симптоматики – 41%
- 47% женщин не прекратили бы МГТ, если бы у них было понимание реальных рисков

Проанкетировано на  
вебсайте Национального  
института здоровья 1100  
женщин, которые  
прекратили прием МГТ  
после результатов WHI в  
2002 г

1.<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



# ВОЗВРАЩЕНИЕ СИМПТОМОВ ПОСЛЕ ОДНОМОМЕНТНОГО ПРЕКРАЩЕНИЯ МГТ







# Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy

Tomi S. Mikkola, Pauliina Tuomikoski, Heli Lyytinen, Pasi Korhonen, Fabian Hoti, Pia Vattulainen, Mika Gissler, and Olavi Ylikorkala

Department of Obstetrics and Gynecology (T.S.M., P.T., O.Y.), Helsinki University Hospital, 00029 Helsinki, Finland; Folkhälsan Research Center (T.S.M.), 00250 Helsinki, Finland; EPID Research Oy (H.L., P.K., F.H., P.V.), 02130 Espoo, Finland; National Institute for Health and Welfare (M.G.), 00271 Helsinki, Finland; and Nordic School of Public Health (M.G.), 40242 Gothenburg, Sweden

# ПОВЫШЕНИЕ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ У ЖЕНЩИН, ПРЕКРАТИВШИХ МГТ

**Table 3.** The Impact of Age Younger Than 60 or 60 Years or Older at HT Initiation on the Risk of Cardiac or Stroke Mortality During the First Post-HT Treatment Year

	HT Exposure ≤5 y			HT Exposure >5 y		
	Observed Deaths	Expected Deaths	SMR (95% CI)	Observed Deaths	Expected Deaths	SMR (95% CI)
Risk of cardiac death						
<60 y	66	38	<b>1.74 (1.37–2.19)</b>	336	265	<b>1.27 (1.14–1.41)</b>
≥60 y	138	124	1.12 (0.95–1.31)	57	84	1.30 (0.90–1.82)
Risk of stroke death						
<60 y	80	31	<b>2.59 (2.08–3.19)</b>	228	137	<b>1.67 (1.47–1.89)</b>
≥60 y	62	60	1.04 (0.81–1.31)	17	11	<b>1.62 (1.02–2.48)</b>

**Table 4.** The Impact of Age Younger Than 60 or 60 Years or Older at HT Discontinuation on the Risk of Cardiac or Stroke Mortality During the First Post-HT Treatment Year

	HT Exposure ≤5 y			HT Exposure >5 y		
	Observed Deaths	Expected Deaths	SMR (95% CI)	Observed Deaths	Expected Deaths	SMR (95% CI)
Risk of cardiac death						
<60 y	58	30	<b>1.94 (1.51–2.48)</b>	36	14	<b>2.54 (1.84–3.44)</b>
≥60 y	146	132	1.11 (0.94–1.29)	328	275	<b>1.19 (1.07–1.33)</b>
Risk of stroke death						
<60 y	76	27	<b>2.87 (2.29–3.55)</b>	34	10	<b>3.29 (2.36–4.48)</b>
≥60 y	66	64	1.03 (0.81–1.29)	213	138	<b>1.54 (1.35–1.79)</b>

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

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>





## Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy

Tomi S. Mikkola, Pauliina Tuomikoski, Heli Lyytinen, Pasi Korhonen, Fabian Hoti, Pia Vattulainen, Mika Gissler, and Olavi Ylikorkala

Department of Obstetrics and Gynecology (T.S.M., P.T., O.Y.), Helsinki University Hospital, 00029 Helsinki, Finland; Folkhälsan Research Center (T.S.M.), 00250 Helsinki, Finland; EPID Research Oy (H.L., P.K., F.H., P.V.), 02130 Espoo, Finland; National Institute for Health and Welfare (M.G.), 00271 Helsinki, Finland; and Nordic School of Public Health (M.G.), 40242 Gothenburg, Sweden

# ПОВЫШЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ У ЖЕНЩИН, ПРЕКРАТИВШИХ МГТ

- Эстрадиол обладает быстрыми сосудорасширяющими эффектами как в коронарных, так и в каротидных артериях, опосредуемых сосудорасширяющими агентами, такими как оксид азота и простаглицлин
- Более длительное воздействие эстрадиола способствует экспрессии гена синтазы оксида азота, что приводит к дальнейшему увеличению синтеза оксида азота
- Эстрадиол ингибирует высвобождение эндотелина-1, самого мощного сосудосуживающего средства
- Менопауза и менопаузальные вазомоторные приливы связаны с повышенной симпатической и сниженной парасимпатической активностью, которая может повысить риск сердечно-сосудистых событий
- Возможно есть более высокая чувствительность артерий и сердца к эстрогенам у молодых женщин, что может быть уменьшено или потеряно у пожилых женщин

**Повышенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ставит под сомнение безопасность ежегодной практики прекращения МГТ, чтобы оценить, сможет ли женщина справиться без МГТ**



# ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ВОЗМОЖНОСТИ МГТ МАКСИМАЛЬНЫ ЕСЛИ

- Своевременное начало
- Индивидуальный выбор
  - **Фемостон® 1** – женщины в перименопаузе с климактерическими симптомами (**стартовая терапия в перименопаузе**)<sup>1,3</sup>
  - **Фемостон® 2** - женщины в перименопаузе с тяжелыми и умеренными симптомами, в т.ч. с ранней и хирургической менопаузой, при неэффективности более низких доз (**усиленная терапия в перименопаузе**)<sup>1,2</sup>
  - **Фемостон® конти** - женщины в постменопаузе с климактерическими симптомами, в т.ч. переход с циклического режима (**базовая терапия в постменопаузе**)<sup>1,4</sup>
  - **Фемостон® мини** - женщины в постменопаузе, с климактерическими симптомами через 3-5 лет после последней менструации при клинической возможности снижения дозы эстрогена (**поддерживающая терапия в постменопаузе**)<sup>1,5</sup>
- Метаболическая нейтральность
- Здоровый образ жизни
- Постепенное снижение дозы

*1. Современные подходы к коррекции менопаузальных расстройств / С. В. Юренева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 80 с.; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон® 1 от 06.12.2016; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон® 2 от 06.12.2016; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон® конти от 29.09.2016; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон® мини от 26.07.2016*

