

Патология и физиология климактерия. Индивидуализация ЗГТ

**На основе консенсуса Международного общества
по Менопаузе,**

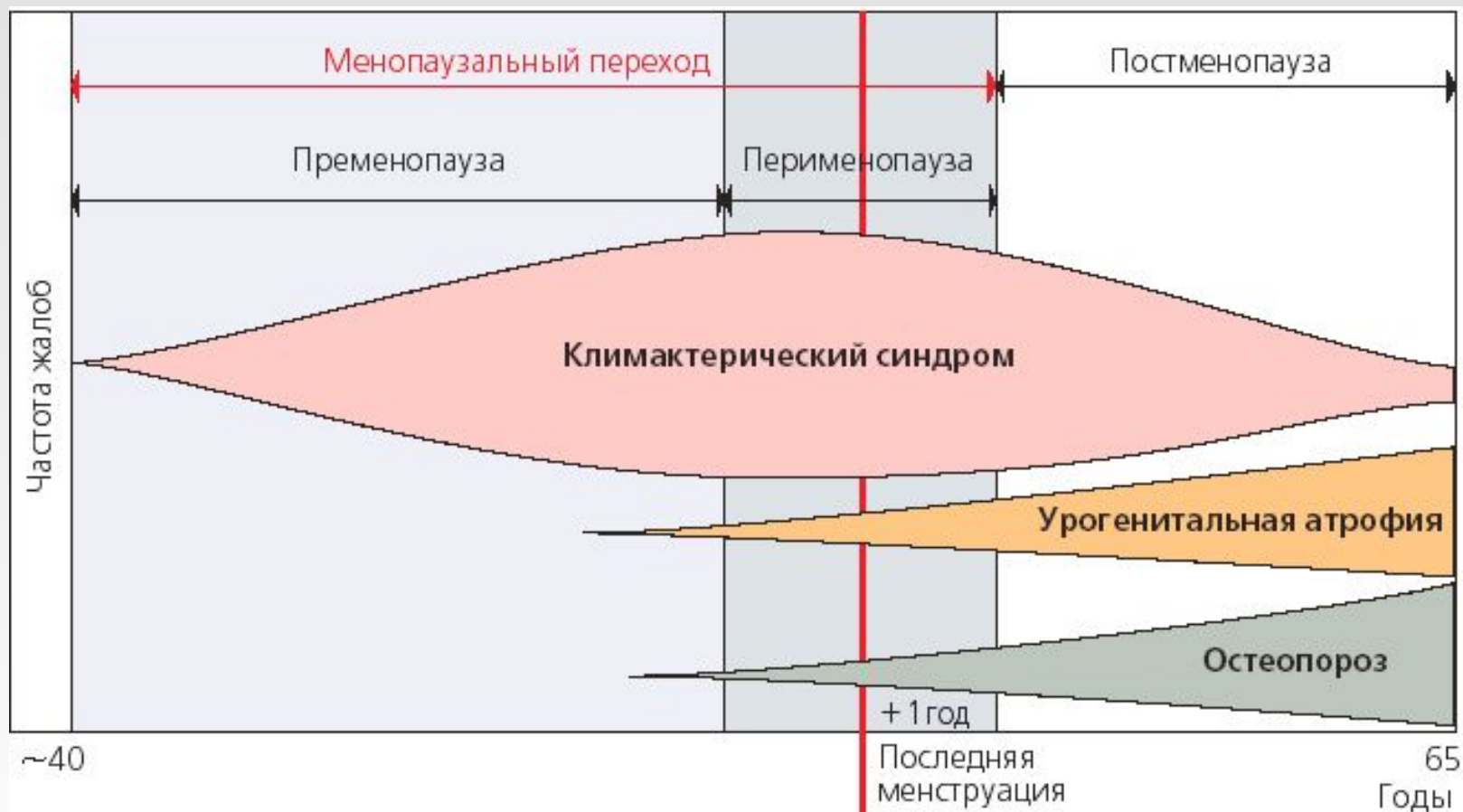
Испания, Мадрид, май 2008 года



Климактерический период

- **Естественный биологический процесс**
- **Следующая ступень в жизни женщины после периода репродукции**
- **Длительный период времени**
- **Постепенное угасание функции яичников**
- **Постепенное снижение уровня эстрогенов**

Периоды климактерия





Эндокринология климактерия

В результате инволютивных процессов в центральных и периферических звеньях РС:

- Постепенное повышение уровня ФСГ стимулирует секрецию E₂. Нарушаются механизмы отрицательной обратной связи - повышенные концентрации E₂ не снижают продукцию ФСГ
- В перименопаузе уровни E₂ прогрессивно снижаются, а ФСГ повышаются



Риск развития функциональных кист!



Климактерический синдром

- Комплекс патологических симптомов, сопровождающих климактерический период
 - **Нейровегетативные расстройства:**
 - Приливы жара, потливость
 - Лабильность АД, головокружение
 - Приступы сердцебиения, тахикардии, экстрасистолия
 - **Психоэмоциональные расстройства:**
 - Бессонница и другие нарушения сна
 - Нестабильность настроения
 - Депрессия
 - Раздражительность
 - Утомляемость



Эпидемиология

По данным разных авторов 40 – 80%:

37% в перименопауза, 40% в постменопаузе

21% в 1-2 год постменопаузы (Сметник В.П. 2001)

Только у 18% КС исчезает в течение 1 года

У 35-56% продолжается в пределах 1-5 лет

У 55% - 5-10 лет, у 10% более 10 лет (Сметник В.П., 2006)

У какой категории женщин не бывает КС ?



Патогенез

Реакция ЦНС на инволютивные процессы
в репродуктивной системе



Срыв механизмов адаптации



Степень тяжести КС

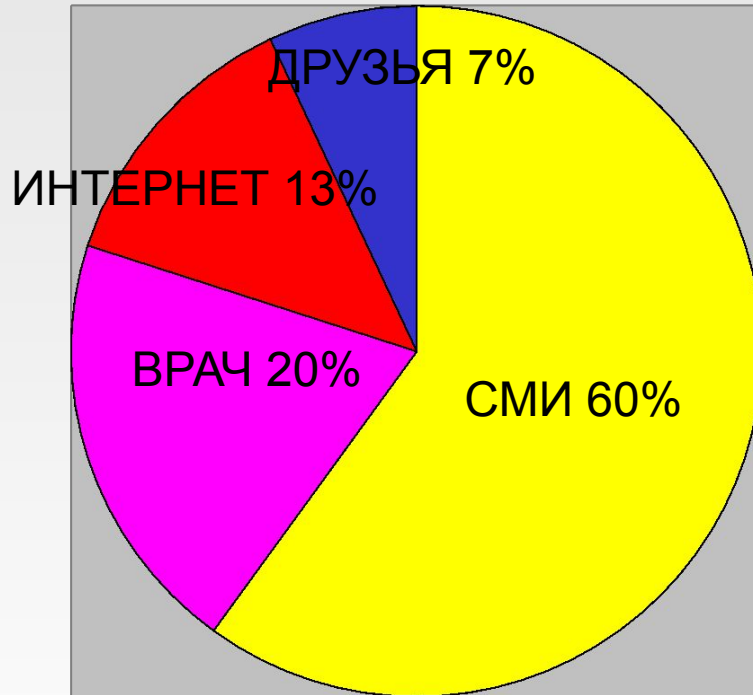
- По ММИ – оценка по сумме баллов 3 ст: 12 - 34, 35 – 58, более 58.
- По количеству приливов в сутки 3 ст: ВАЖНО наличие приливов в ночное время, нарушение трудоспособности, превалирование НПС
- Осложненные формы КС у 40%
- Атипичические формы КС

- Гормональная терапия (ГТ) должна быть частью общей стратегии, включающей рекомендации, касающиеся здорового образа жизни.

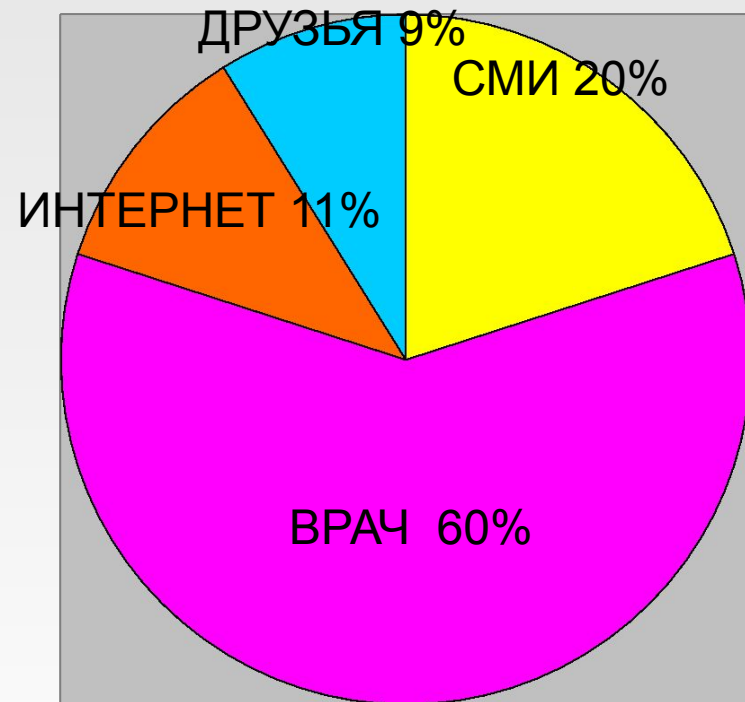
- ГТ должна подбираться **индивидуально** в зависимости от имеющихся симптомов и необходимости профилактики определенных заболеваний, с учетом анамнеза, результатов обследования, предпочтений и ожиданий самой женщины.

Источники получения информации о ЗГТ

РОССИЯ



СТРАНЫ ЕВРОПЫ

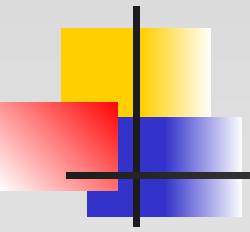


ДАННЫЕ ГОРЯЧЕЙ
ЛИНИИ 2007



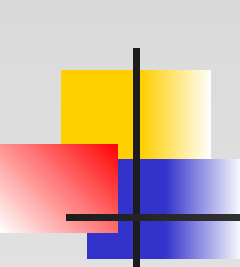
ЗГТ и предубеждения

- Правильно назначенная ЗГТ безопасна для здоровых женщин **в перименопаузе и ранней постменопаузе** и обладает значительным профилактическим эффектом в отношении **сердечно-сосудистых заболеваний и переломов**, что снижает смертность



Современная позиция Международного Общества по Менопаузе

- ЗГТ назначается по четким показаниям, **прежде всего для купирования менопаузальных симптомов**. Для этих целей в настоящее время не существует никакой эффективной альтернативы.
- Потребность в продолжении лечения и наличие показаний для ЗГТ должны пересматриваться регулярно, особенно при длительном ее использовании



Доказанные положительные эффекты ЗГТ

лечение климактерических симптомов / улучшение качества жизни

- вазомоторные симптомы
- депрессия
- бессонница
- урогенитальная атрофия
- диспареуния,
сексуальность
- *позитивное влияние на
слизистые,
соединительную,
мышечную ткань, кожу*

профилактика остеопороза

- снижение частоты
переломов позвоночника и
шейки бедра
- уменьшение потери зубов
вследствие пародонтоза



Эффекты ЗГТ

- Остеопороз

«ЗГТ может быть первой линией терапии у женщин в постменопаузе в возрасте до 60 лет, даже имеющих низкий риск переломов»*

- ССЗ

«Женщины в ранней постменопаузе могут начинать прием ЗГТ без опасения увеличения рисков со стороны сердечно-сосудистой системы»*

*Updated practical recommendation for HRT in peri-and postmenopause
Climacteric, 2008, 11, 108-123



Молочная железа и ЗГТ

Женщины, принимающие ЗГТ, должны быть предупреждены, что риск развития рака молочной железы **не увеличивается** в течение **7 лет** приема ЗГТ*

*Updated practical recommendation for HRT in peri-and postmenopause
Climacteric, 2008, 11, 108-123

Данные WHI и Изучения Здоровья Медсестер (Nurses' Health Study) свидетельствуют о том, что долгосрочное использование монотерапии эстрогенами в течение 7 и 15 лет, соответственно, не увеличивает риск рака молочных желез у женщин в США **

** Update practical recommendation in postmenopause, Climacteric, 2007 www.Climacteric, 2007
www.Climacteric, 2007 www.imsociety Climacteric, 2007
www.imsociety. Climacteric. 2007 www.imsociety.org.



Эндо метрий и ЗГТ

В популяции женщин, получающих непрерывный режим ЗГТ , число гиперплазий и рака эндометрия меньше, по сравнению с общей популяцией

*Updated practical recommendation for HRT
in peri-and postmenopause
Climacteric,2008,11,108-123



Современные показания к ЗГТ

- **Наличие климактерических расстройств**
- **Атрофические изменения в урогенитальном тракте**
- **Профилактика остеопороза у женщин из группы риска:**

Преждевременная менопауза

Хирургическая менопауза

Длительная лактация

Ановуляторные синдромы в репродуктивном возрасте



Показания: УГР

Урогенитальные расстройства

(сухость во влагалище, диспареуния, учащенное болезненное мочеиспускание и др.)

При назначении терапии только по поводу УГР препаратами выбора являются **препараты местного действия**

(Овестин в виде крема, свечей)

Европейский Экспертный Совет по Менопаузе
(CLIMASTERIC 2004;7:210-216)



Показания: остеопороз

- У женщин из группы риска по остеопорозу **без проявлений климактерического синдрома:**

ЗГТ назначается после подтверждения снижения МПКТ по **остеоденситометрии**

ЗГТ может быть **первой фазой длительной программы лечения**

(в последующем – бисфосфонаты, SERM и др.)



Показания

Преждевременная и хирургическая менопауза

- Помимо снижения качества жизни, преждевременная/хирургическая менопауза связана с повышением риска развития остеопороза и ишемической болезни сердца **даже при отсутствии проявлений КС.**
- Женщины этой группы должны получать ЗГТ как минимум до среднего возраста наступления менопаузы



ЗГТ: ограничения

- При отсутствии климактерических симптомов **ЗГТ не назначается только с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или ухудшения памяти и деменции**



Время начала приема ЗГТ

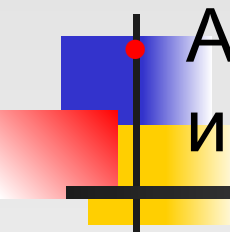
- Время начала приема ЗГТ оказывает серьезное влияние на отдаленные последствия относительно здоровья
- **Раннее начало ЗГТ (перименопауза)** может снизить общую смертность на 30%, риск ССЗ
- Женщинам **после 60 лет** с естественной менопаузой, ранее не использовавших ЗГТ, не следует начинать эту терапию без абсолютных показаний

Окно терапевтических возможностей

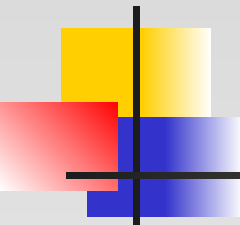


Художник Соколов В. «Открытое окно»

Обследование женщины перед назначением гормонотерапии

- 
- Анамнез, осмотр с определением ИМТ, Т/Б, АД и т.д.
 - Опрос пациентки должен помочь выяснить наличие показаний и противопоказаний для ЗГТ, включая симптомы КС, нарушение менструальной функции, личный и семейный риск переломов вследствие остеопороза, венозной тромбоэмболии, рака молочных желез и сердечно-сосудистых заболеваний

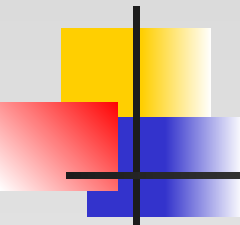
- гинекологический осмотр, мазок на онкоцитологию
- УЗИ, маммография
- лабораторные методы для подтверждения эстроген-дефицита и исключения противопоказаний к гормональной терапии.
- измерение АД (более 140/90 мм рт.ст. - необходимо повторное измерение с целью констатации его стабильного повышения).
- Пациентки должны проходить обследование ежегодно



Консультирование пациенток о пользе- риске ЗГТ

Риски напрямую связаны с:

- Личным и семейным анамнезом, имеющимися заболеваниями
- Возрастом женщины
- **Длительность постменопаузы**
- Предшествующим использованием гормональных препаратов
- Тип ЗГТ, пути введения, дозы гормонов



Консультирование пациенток о пользе-риске ЗГТ

- Пациентка должна быть информирована о рисках и пользе ЗГТ
- По желанию пациентки ей можно предоставить научные данные по ЗГТ
- Польза-риск ЗГТ постепенно изменяется с возрастом женщины, **что больше связано с физиологией старения, а не приемом ЗГТ**



Путь введения препаратов ЗГТ

- Не-оральный путь введения может иметь как преимущества, так и недостатки, по сравнению с оральным введением
- Трансдермальный путь введения ассоциирует с низким числом венозных тромбозов, чем оральный (**не доказано рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями**)
- Местное введение эстрогенов предпочтительно лишь при изолированных УГР



Длительность приема ЗГТ

- Нет четких данных , что длительное использование ЗГТ улучшает или ухудшает показатель польза-риск (NAMS position statement. *Menopause* 2008)
- Нет необходимости лимитировать длительность использования ЗГТ при том, если польза-риск обсуждаются с пациенткой ежегодно (Updated practical recommendation for HRT in peri-and postmenopause *Climacteric*,2008,11,108-123)



Длительность приема ЗГТ

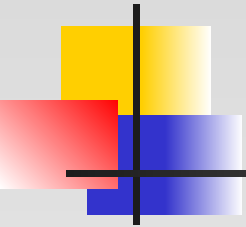
зависит от преследуемой цели:

- Для купирования вазомоторных СИМПТОМОВ
- Для профилактики остеопороза
- Для ведения женщин с преждевременной менопаузой



Терапия КС

- **Симптоматическая терапия:** антигипертензивные, седативные, снотворные и пр.
- **Патогенетическая терапия** - замещение дефицита эстрогенов (ЗГТ)- препараты, содержащие натуральный эстрадиол
- **Фитоэстрогены** (соя, экстракт цимицифуги и пр.)
- **Гомеопатические средства**
- **Немедикаментозные методы:** диета, физкультура, образ жизни



Выбор схемы
гормонотерапии, сроки и
длительность.
Индивидуальный подбор
препарата



Сроки и длительность

- **Оптимальное начало ЗГТ –**

период перименопаузы, поскольку:

**в этот период частота и выраженность жалоб
максимальна**

**«...начало гормональной терапии в период
перименопаузы обеспечивает профилактику
таких осложнений климактерия, как ССЗ и
переломы шейки бедра»**

Лекарственные формы

При выборе способа введения учитываются:

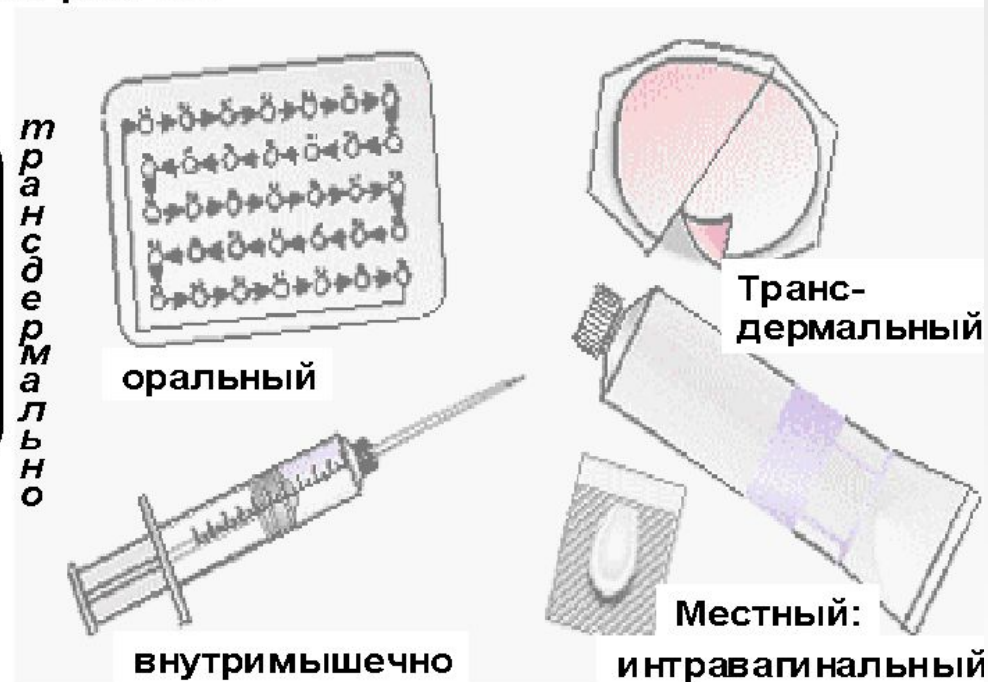
▶ Цели ЗГТ для конкретной пациентки

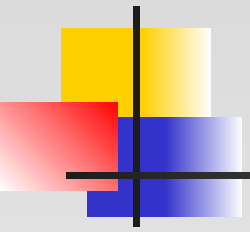
▶ Сопутствующие заболевания:

- патология ЖКТ, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы
- заболевания вен
- гипертриглицеридемия
- высокая гипертензия
- курение

▶ Удобство для пациентки

▶ Способность пациентки придерживаться схемы применения





Виды системной терапии климактерических нарушений

- Заместительная гормональная терапия:
- Эстроген – заместительная терапия
- Комбинации эстрогенов с прогестагенами
- 2. SERM (Ралоксифен)
- 3. Тиболон (Ливвиал) - Тканеселективный регулятор эстрогенной активности



Дозы гормонов в ЗГТ

- Доза эстрогена и гестагена должна быть **максимально низкой и эффективной** в купировании менопаузальных симптомов.
- Низкая доза лучше переносится и может иметь больше преимуществ (однако препараты с минимальной дозой гормонов пока не имеют данных долгосрочных исследований)

NAMS position statement. *Menopause* 2008.



Выбор схемы терапии

- **При наличии матки** – комбинированная терапия эстроген+гестагенами:
 - **В перименопаузе** – циклические препараты, имитирующие нормальный менструальный цикл: Фемостон 1/10, 2/10, Климонорм, Циклопрогинова, Климен и т.д.
 - **В постменопаузе** – непрерывная терапия, не дающая кровотечений; предпочтение – низким дозам эстрогенов: Анжелик (1 мг 17β-эстрадиол + 2 мг дросперинон), Фемостон 1/5, Климодиен.
- **При отсутствии матки** – монотерапия эстрогеном – (Климара, Эстрожель, Дивигель, Прогинова) 3 года, далее Анжелик или Ливиал.



Выбор препарата

Климонорм – 2мг Эстрадиол

Валерата ~ 1,5 мг 17β эстрадиола

**препарат первого выбора для терапии КС
в перименопаузе у женщин с миомой
матки и/или аденомиозом, поскольку
прогестагенный компонент
(левоноргестрел) является производным
норстероидов**

**Оптимальный контроль цикла,
профилактика функциональных кист**



При ГПЭ в анамнезе

Внутриматочная гормональная
рилизинговая система **«Мирена»** – самая
надежная защита эндометрия на 5 лет

+

Трансдермально **эстрогены** (пластырь
Климара, Дивигель, Эстрожель)



Выбор препарата

Фемостон 1/10, 2/10

препарат выбора для терапии КС в перименопаузе у женщин с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и др. экстрагенитальной патологией.

Альтернатива

Анжелик в циклическом режиме: 28 дней приема – 7 дней перерыв

При патологии ЖКТ

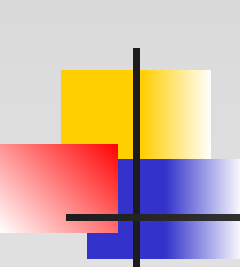
Трансдермально ежедневное введение эстрогенов (Климара) + каждые последние 10 дней мес интравагинально утрожестан 200 мг или Мирена

Выбор препарата



**Современный низкодозированный
режим ЗГТ**
Перименопауза
Фемостон 1/10
Фемостон 2/10





Переход с циклического на непрерывный режим

Рекомендуется в следующих ситуациях:

- возраст пациентки 50 и более лет, т.е. она, вероятнее всего, находится в постменопаузе;

или

- Отсутствие менструальноподобной реакции на циклическом режиме ЗГТ.

*Европейский Экспертный Совет по Менопаузе
(CLIMACTERIC 2004;7:210-216)*

P.S. Если женщина хочет МПР – Анжелик в циклическом режиме



Принципы ЗГТ в постменопаузе

- **Снижение дозы эстрогена. Стартовая доза эстрадиола – 1 мг/сут**
- **«Метаболически нейтральный» прогестаген (дроспиренон, дидрогестерон)**
- **Тканеселективный регулятор эстрогенной активности - Ливиал при заболеваниях молочных желез, показаниях к длительной ЗГТ при желании женщины качественно жить.**



Анжелик®

Анжелик®

1 мг 17 β -эстрадиола



Неделя

Неделя

Неделя

Неделя

2 мг дроспиренона

1

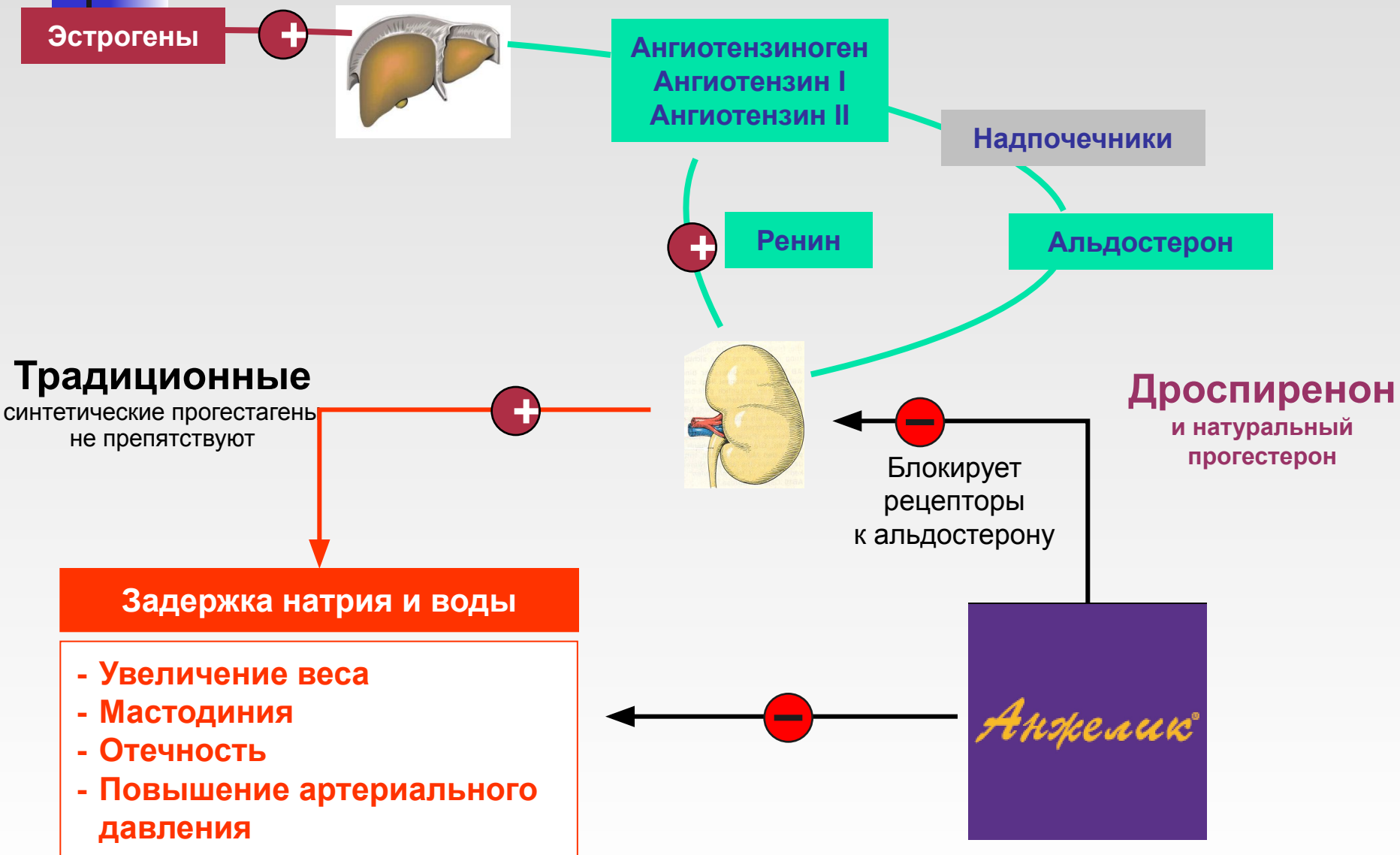
2

3

4

- Низкодозированный препарат с дроспиреноном для лечения климактерических расстройств и профилактики остеопороза
- Непрерывная схема терапии для женщин в постменопаузе

Дроспиренон: PARRA-эффект



Отличная переносимость!



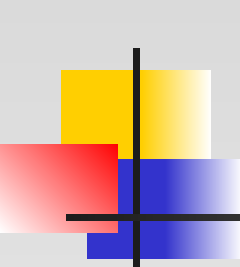
Благодаря
Анжелик
я чувствую себя
легкой, словно
ветер!

Выбор препарата

Фемостон® 1/5 монофазный режим

- Современный низкодозированный препарат для лечения климактерического синдрома в постменопаузе
- Надежное отсутствие менструальноподобной реакции





Что значит тканеселективный регулятор эстрогенной активности ?

Это принципиально новый подход к лечению климактерических расстройств:

Не тотальное «замещение»
дефицита гормонов,

а избирательная регуляция
эстрогенной активности в тканях.



Физиологические механизмы регуляции эстрогенной активности

1. Рецепторный уровень:

Эстрадиол или его аналоги стимулируют эстрогенные рецепторы

2. Пререцепторный уровень:

Тканевые ферменты активизируют или тормозят синтез активных форм эстрогенов



Тиболон. Общая характеристика

- Тиболон (Ливиал) избирательно регулирует эстрогенную активность в тканях

В результате

- достигаются благоприятные эстрогенные эффекты в ЦНС, костях и мочеполовом тракте
- отсутствует нежелательное эстрогенное влияние в эндометрии и молочных железах

Поскольку невозможно полностью заместить весь спектр овариальных половых стероидов, на фоне ЗГТ рекомендовано назначение препаратов кальция. Общая суточная доза (вместе с продуктами питания) должна составлять 1500 мг

Препарат выбора –

Кальцимин

Без эстрогенов кальций
не усваивается в организме !





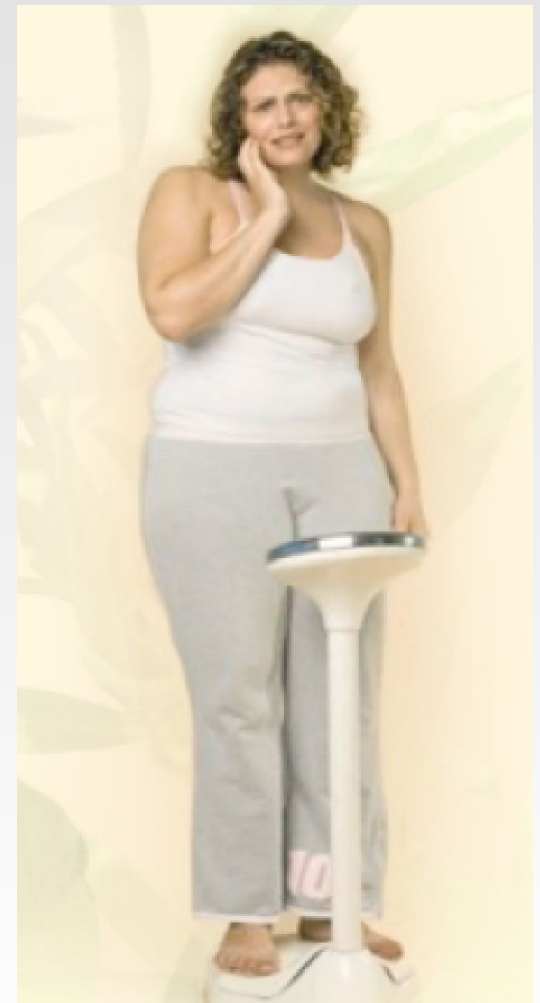
Отмена ЗГТ

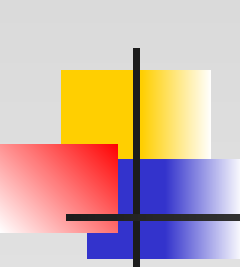
- У 50% женщин возможен рецидив СИМПТОМОВ
- Если ЗГТ назначалась для купирования приливов и после отмены не происходит возобновления симптоматики, то прием ЗГТ можно прекратить

NAMS position statement. *Menopause* 2008.

Менопаузальный метаболический синдром

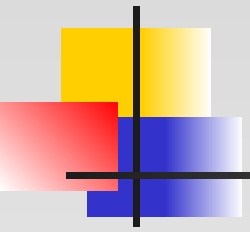
Быстрая прибавка веса в перименопаузе отмечается у 60% женщин в результате прогрессивного снижения уровня эстрогенов и повышения концентраций андрогенов на **фоне процессов физиологического старения**





Эстрогены играют важную роль в биологии жировой ткани:

- подавляют накопление жира
- снижают число рецепторов к андрогенам в абдоминальной жировой ткани и противодействуют ее накоплению в случае их повышенной выработки
- оказывают благоприятное действие на метаболизм веществ, регулирующих пищевое поведение
- повышают секрецию гормона роста - фактора, снижающего количество абдоминального жира.



Влияние эстрогенов на углеводный обмен

Прямое

- ↓ Инсулинорезистентность
- ↓ Уровень инсулина натощак

Непрямое

- ↑ ПССГ
- ↓ Гиперандрогения



Роль гиперандрогении в формировании ММС

Относительное преобладание андрогенов в постменопаузе приводит к

- неблагоприятным изменениям липидного профиля;
- нарушению обмена глюкозы и инсулина;
- развитию висцерального ожирения;
- повышению уровня АД



Прогестерон в метаболизме жировой ткани

- Прогестерон - мощный **антагонист** минералокортикоидных рецепторов (МК) жировой ткани
- Прогестерон препятствует переходу к андроидному типу ожирения и накоплению висцерального жира
- В постменопаузе продукция прогестерона резко снижается, что способствует активации МК

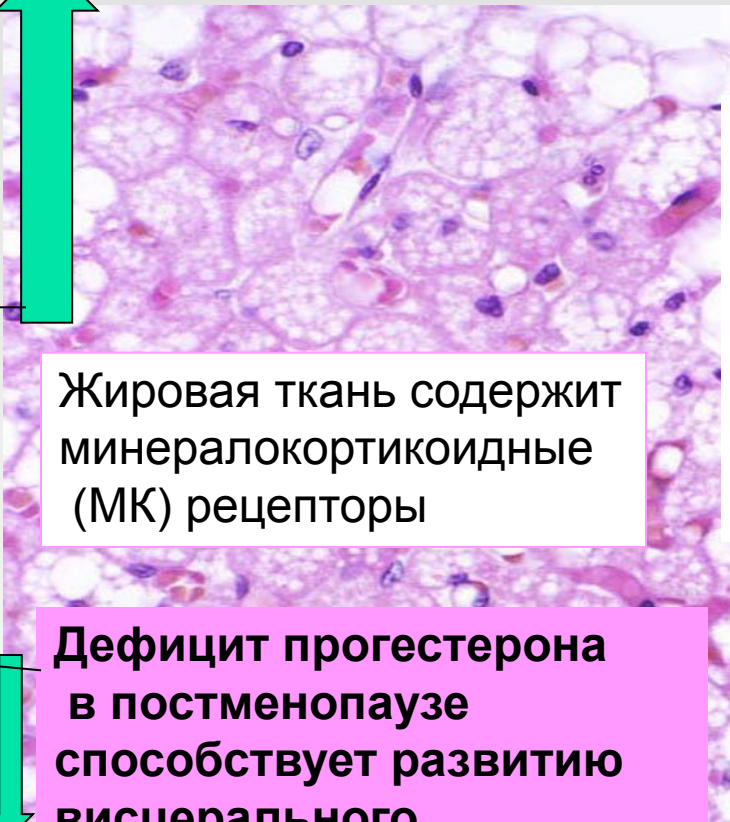
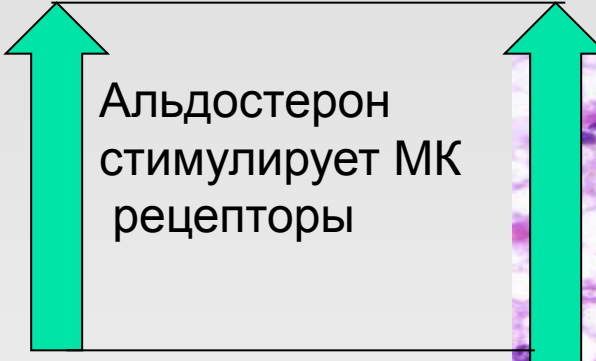
**Активация МР ведет к увеличению
количества висцерального жира даже при
нормальной массе тела!**

Роль гестагена в контроле жировой ткани

Репродуктивный период

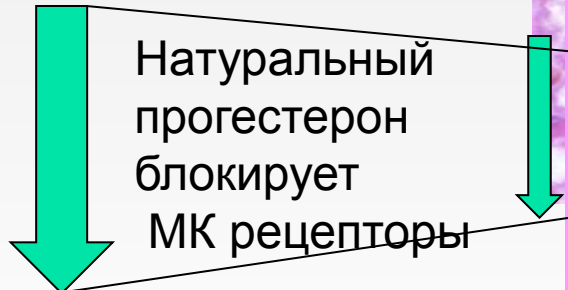
Постменопауза

ЗГТ с дроспиреноном в постменопаузе

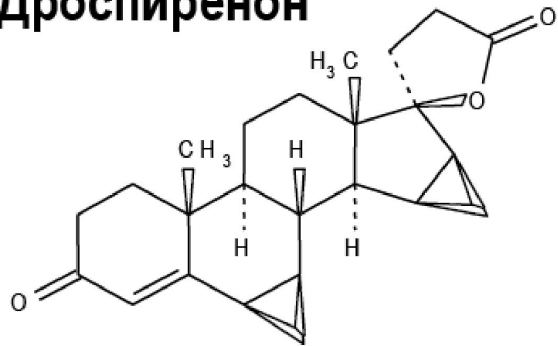


Жировая ткань содержит минералокортикоидные (МК) рецепторы

Дефицит прогестерона в постменопаузе способствует развитию висцерального ожирения



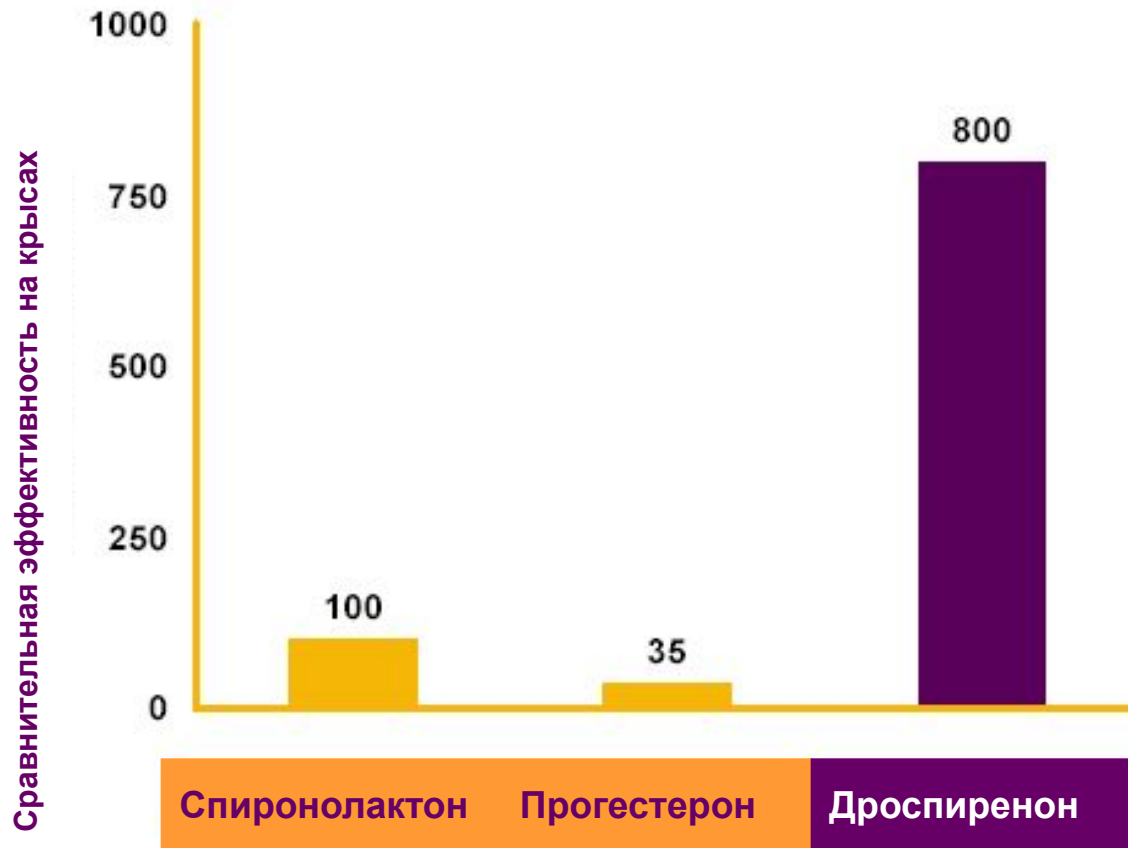
Дроспиренон



Замещает антиальдостероновый эффект эндогенного прогестерона

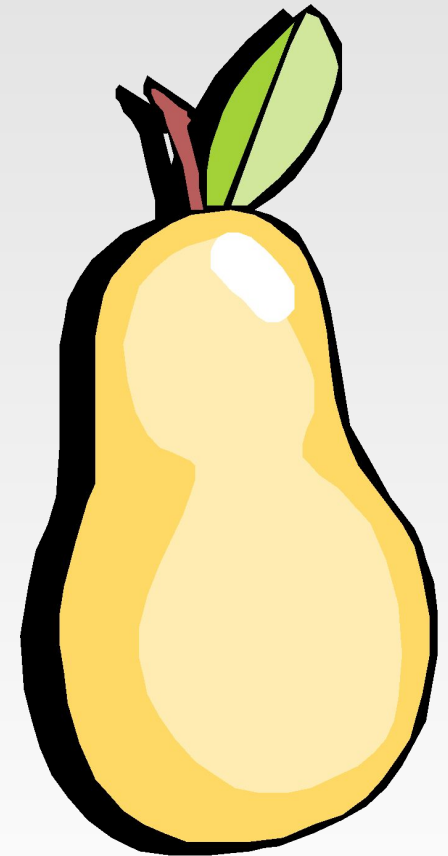


Антиминералокортикоидная активность ДРСП



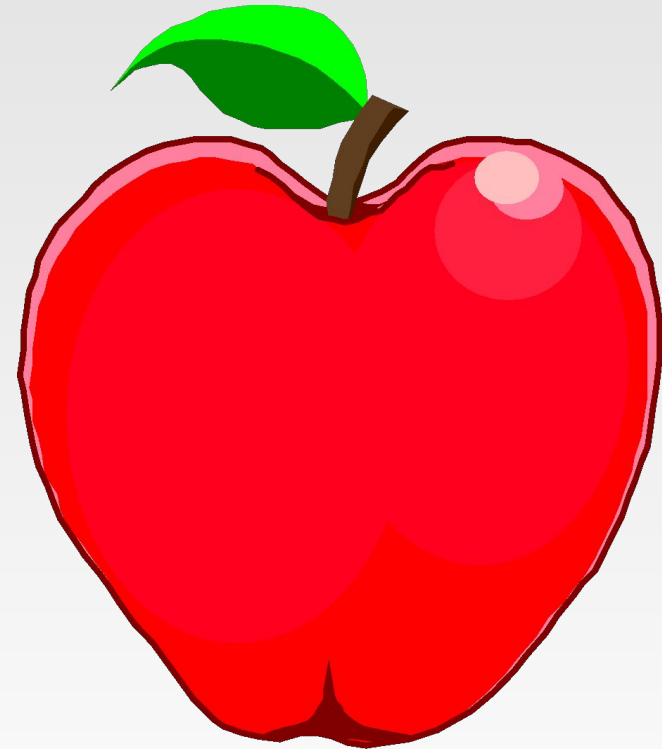
Центральное (висцеральное) ожирение и инсулинорезистентность «груша» & «яблоко»

- **Распределение жировой ткани по типу «груши»**
 - увеличение подкожной жировой ткани
 - в нижней части брюшной и глутеофemorальной области
 - обычно женщины
- **$OT/OБ < 0,85$**



Центральное (висцеральное) ожирение и инсулинорезистентность «груша» & «яблоко»

- **Распределение жировой ткани по типу «яблоко»**
 - увеличение висцеральной жировой ткани
 - верхняя часть брюшной области и область живота
 - обычно мужчины
- **$OT/OБ > 0,85$**



Наиболее эффективна профилактика ММС



Раннее назначение ЗГТ
в возрасте **перименопаузы**
на фоне снижения уровня
эстрадиола



Быть всегда самой привлекательной и обаятельной !



Что хочет
женщина?



АКТИВНОЙ
Нежной
Женственной
Естественной
Любимой
Интелектуальной
Красивой

ME NO PAUSE

