

# Патология и физиология климактерия. Индивидуализация ЗГТ

---

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

**Испания, Мадрид, май 2008 года**

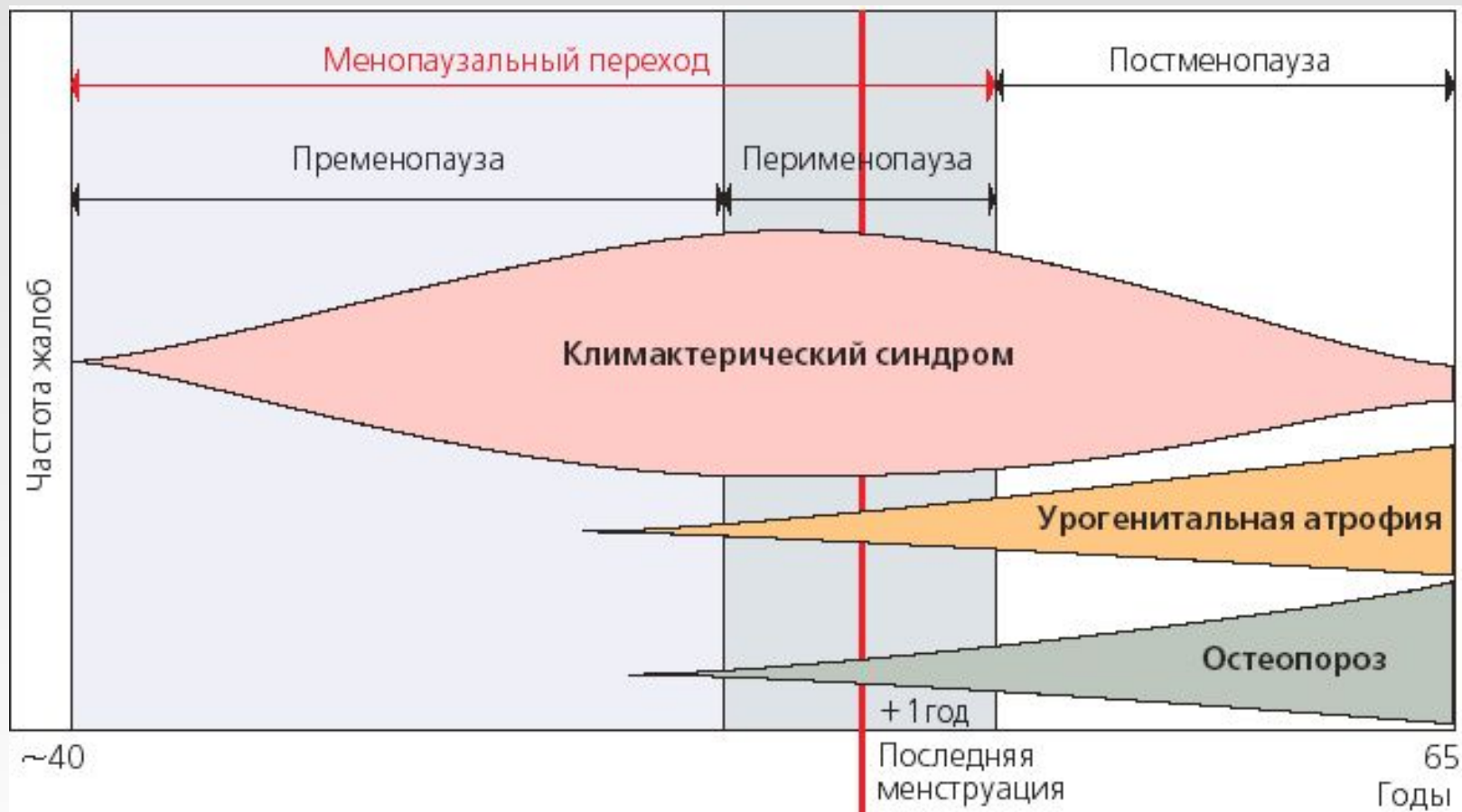


# Климактерический период

---

- **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 E<sub>2</sub>. Нарушаются механизмы отрицательной обратной связи - повышенные концентрации E<sub>2</sub> не снижают продукцию ФСГ
- В перименопаузе уровни E<sub>2</sub> 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

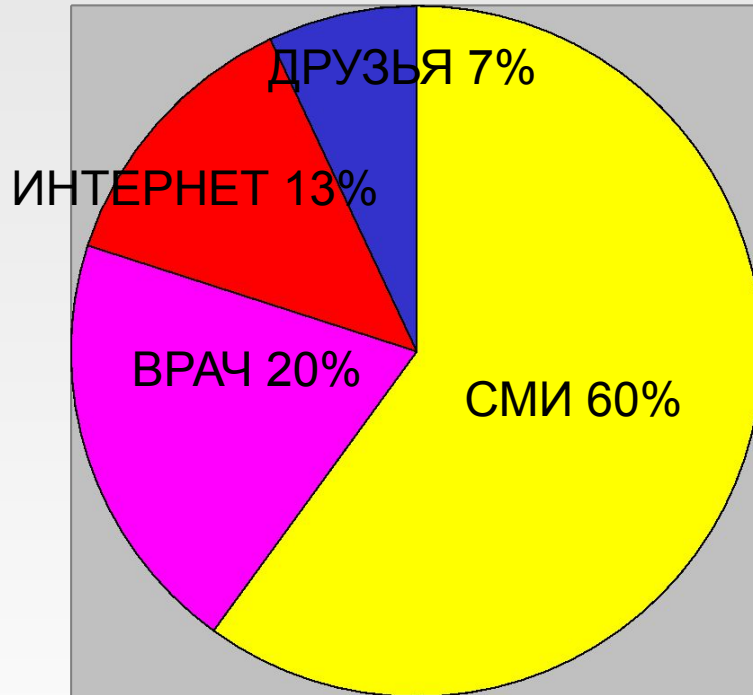


- Гормональная терапия (ГТ) должна быть частью общей стратегии, включающей рекомендации, касающиеся здорового образа жизни.

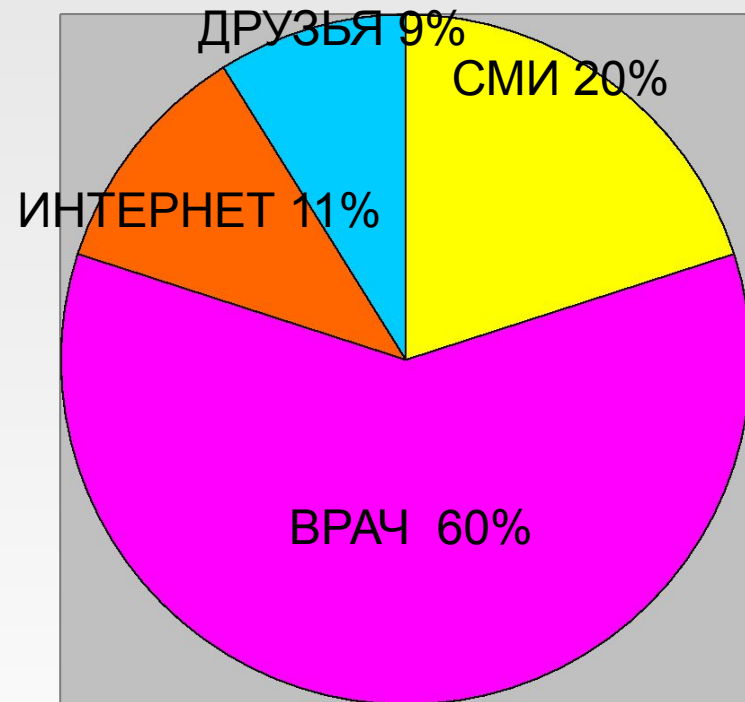
- ГТ должна подбираться **индивидуально** в зависимости от имеющихся симптомов и необходимости профилактики определенных заболеваний, с учетом анамнеза, результатов обследования, предпочтений и ожиданий самой женщины.

# Источники получения информации о ЗГТ

## РОССИЯ



## СТРАНЫ ЕВРОПЫ



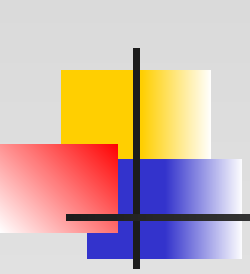
ДАННЫЕ ГОРЯЧЕЙ  
ЛИНИИ 2007



# ЗГТ и предубеждения

---

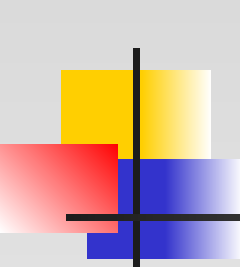
- Правильно назначенная ЗГТ безопасна для здоровых женщин **в перименопаузе и ранней постменопаузе** и обладает значительным профилактическим эффектом в отношении **сердечно-сосудистых заболеваний и переломов**, что снижает смертность



# 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](http://www.Climacteric), 2007  
[www.Climacteric](http://www.Climacteric), 2007 [www.imsociety](http://www.imsociety) Climacteric, 2007  
[www.imsociety](http://www.imsociety). Climacteric. 2007 [www.imsociety.org](http://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

---

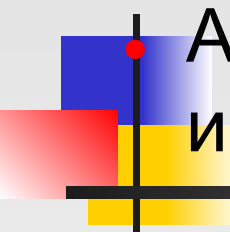
- Время начала приема ЗГТ оказывает серьезное влияние на отдаленные последствия относительно здоровья
- **Раннее начало ЗГТ (перименопауза)** может снизить общую смертность на 30%, риск ССЗ
- Женщинам **после 60 лет** с естественной менопаузой, ранее не использовавших ЗГТ, не следует начинать эту терапию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

# Окно терапевтических возможностей



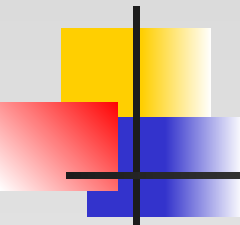
Художник Соколов В. «Открытое окно»

# 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

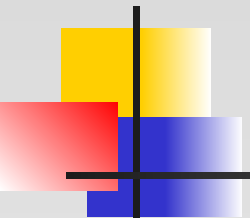


# Консультирование пациенток о пользе- риске ЗГТ

---

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:

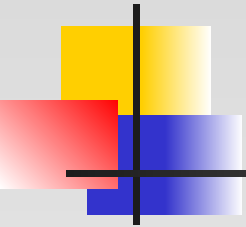
- Для купирования вазомоторных СИМПТОМОВ
- Для профилактики остеопороза
- Для ведения женщин с преждевременной менопаузой



# 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:

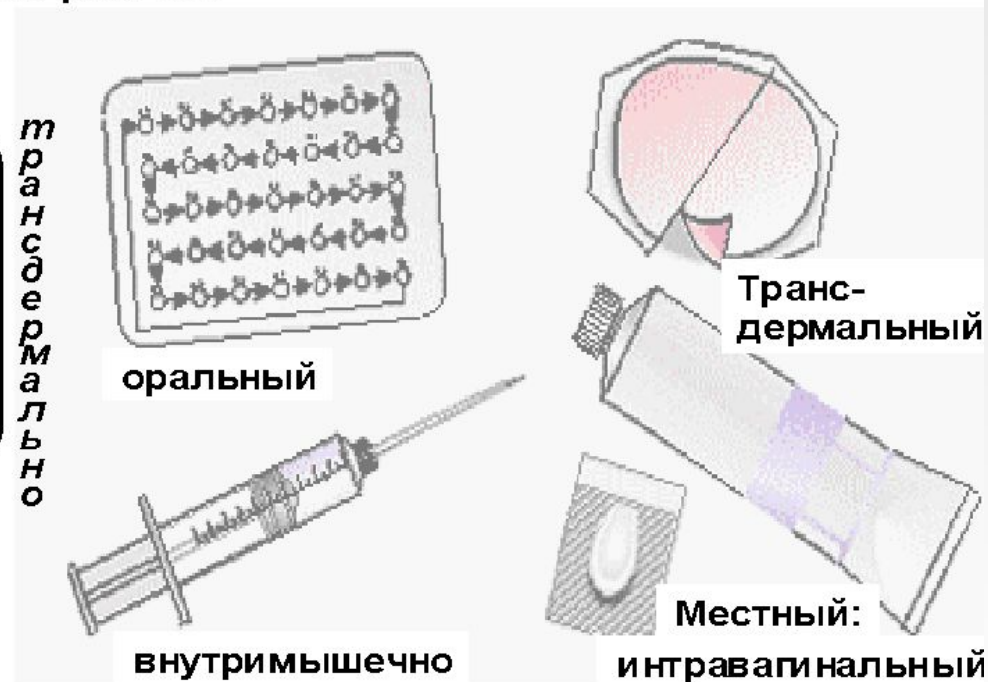
▶ Цели ЗГТ для конкретной пациентки

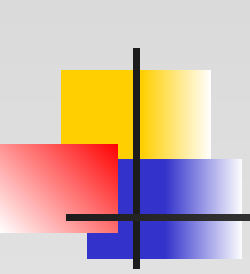
▶ Сопутствующие заболевания:

- 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 (Ливиал) - 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 17 $\beta$ -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  
релизинговая 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

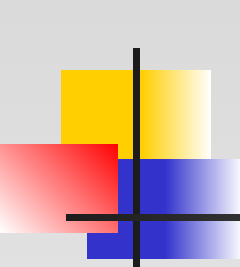


# Выбор препарата



**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

---

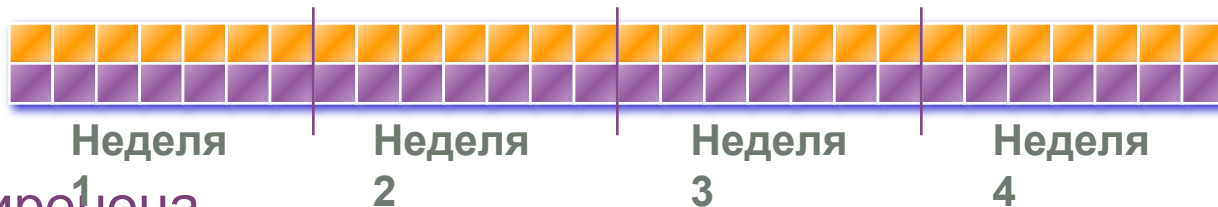
- **Снижение дозы эстрогена. Стартовая доза эстрадиола – 1 мг/сут**
- **«Метаболически нейтральный» прогестаген (дроспиренон, дидрогестерон)**
- **Тканеселективный регулятор эстрогенной активности - Ливиал при заболеваниях молочных желез, показаниях к длительной ЗГТ при желании женщины качественно жить.**



# Анжелик®

Анжелик®

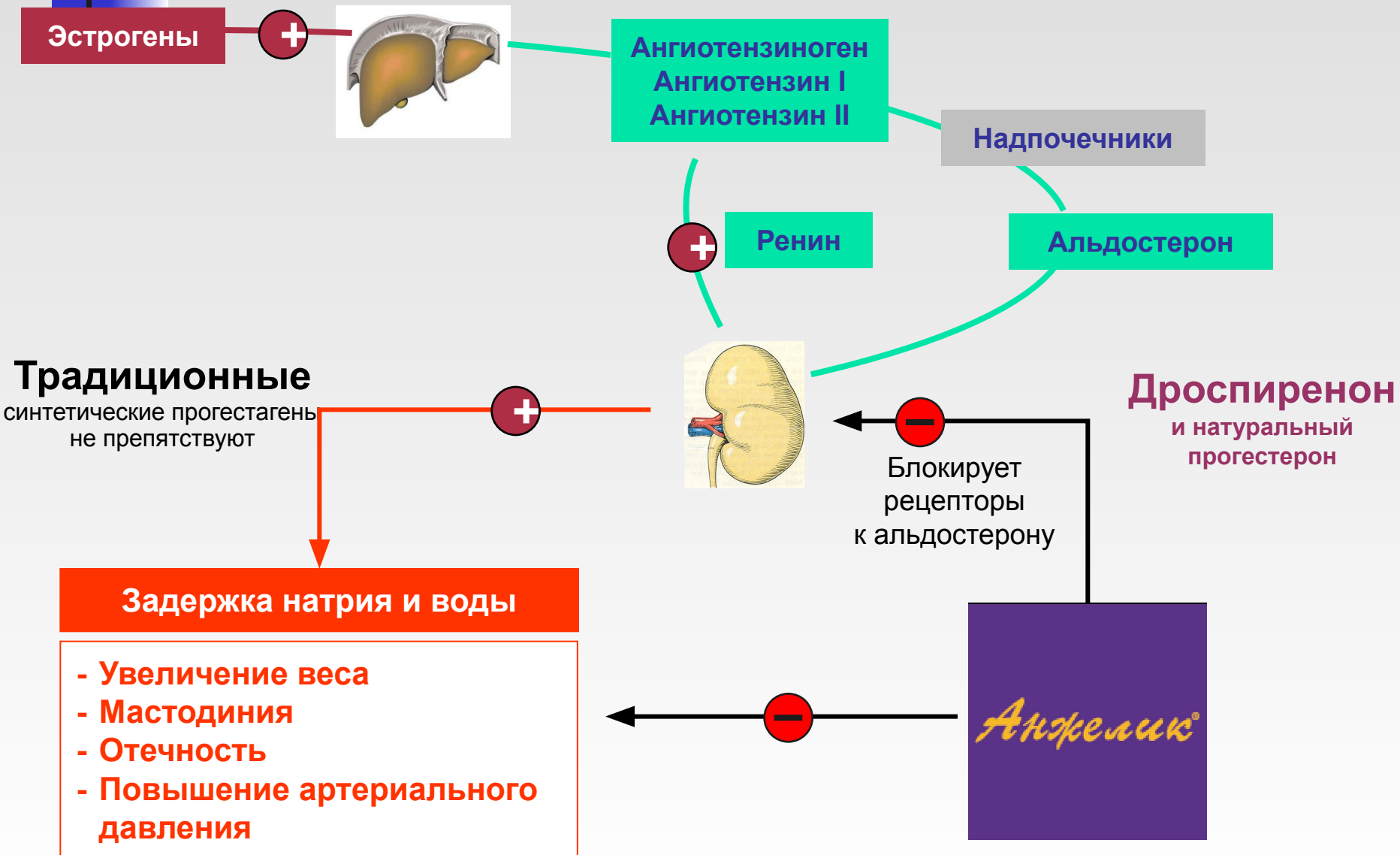
1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола



2 мг дроспиренона

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

# Дроспиренон: PARRA-эффект



# Отличная переносимость!



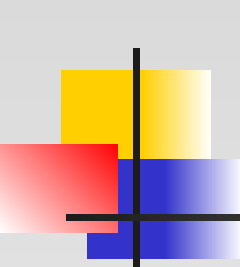
Благодаря  
Анжелик  
я чувствую себя  
легкой, словно  
ветер!

# 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

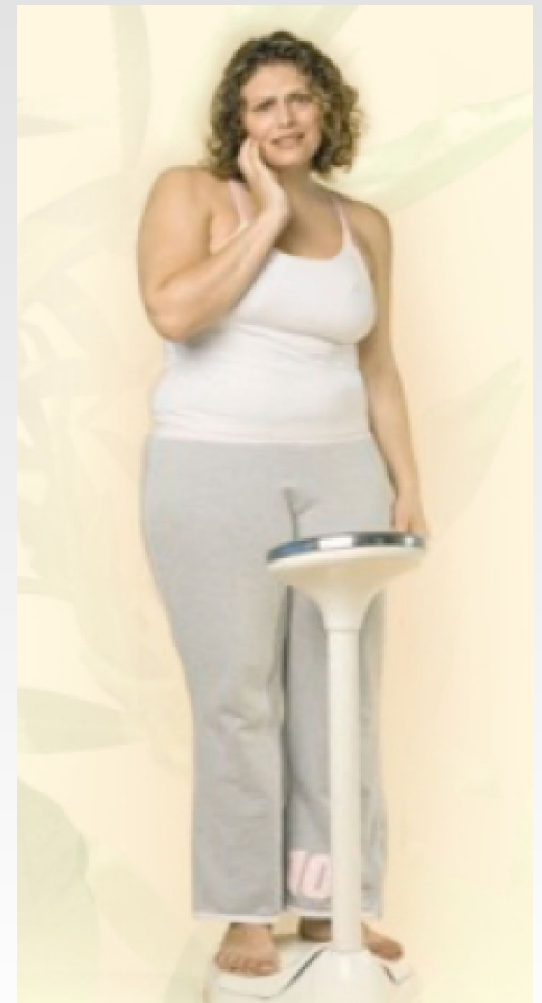
---


- 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**

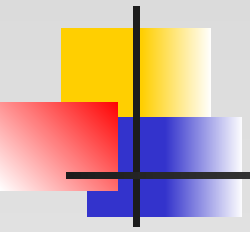




# Эстрогены играют важную роль в биологии жировой ткани:

---

- 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

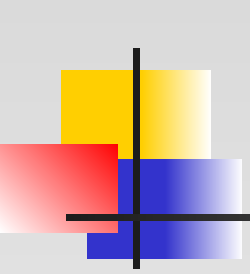
## Непрямое

- ↑ ПССГ
- ↓ Гиперандрогения

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

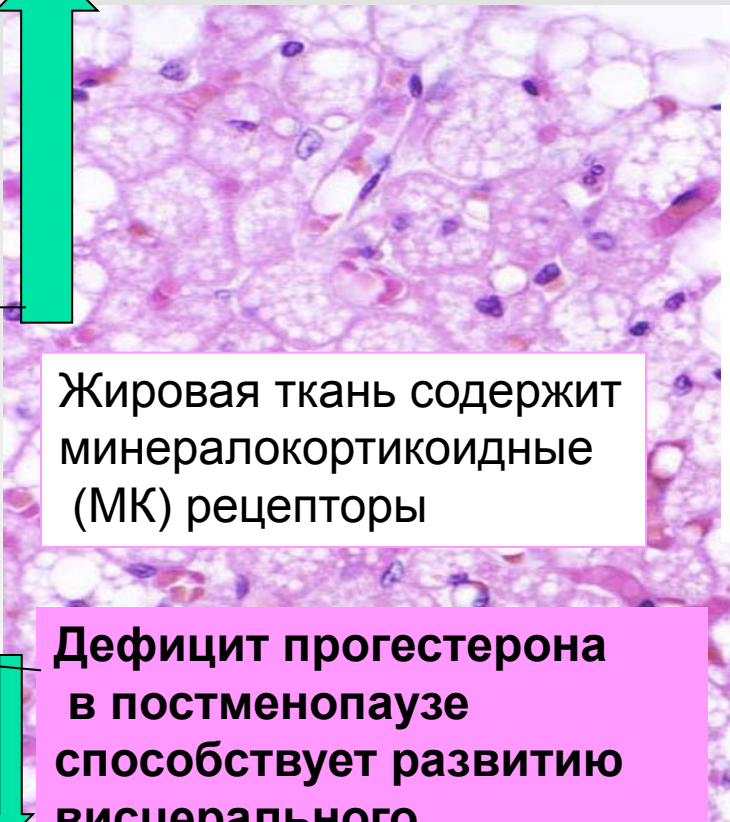
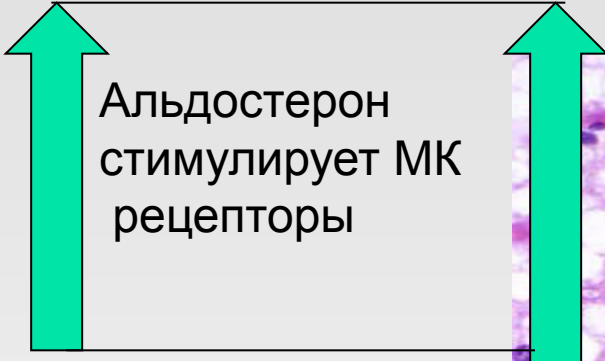
**Активация МР ведет к увеличению  
количества висцерального жира даже при  
нормальной массе тела!**

# Роль гестагена в контроле жировой ткани

Репродуктивный период

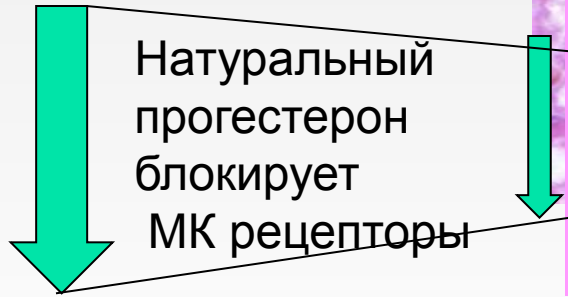
Постменопауза

ЗГТ с дроспиреноном в постменопаузе

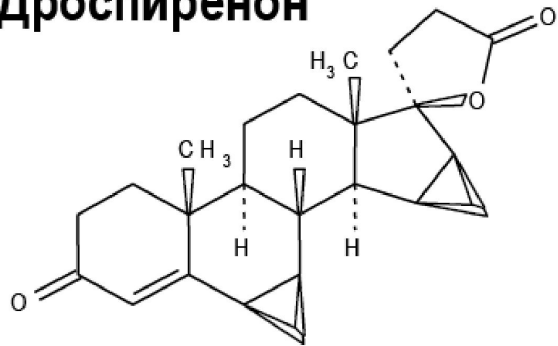


Жировая ткань содержит минералокортикоидные (МК) рецепторы

**Дефицит прогестерона в постменопаузе способствует развитию висцерального ожирения**



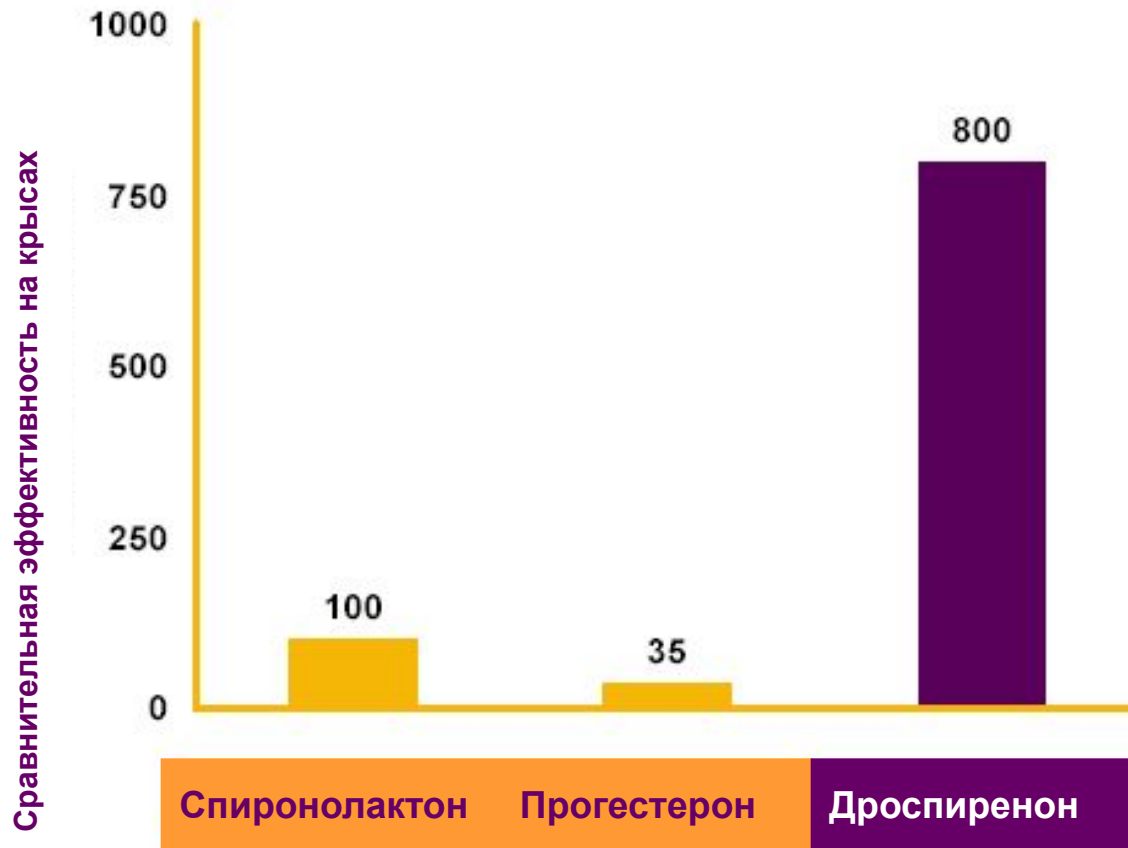
**Дроспиренон**



**Замещает антиальдостероновый эффект эндогенного прогестерона**

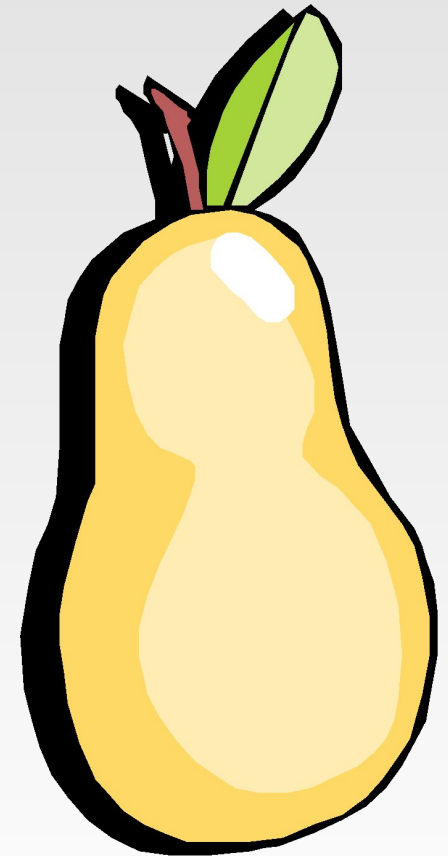


# Антиминералокортикоидная активность ДРСП



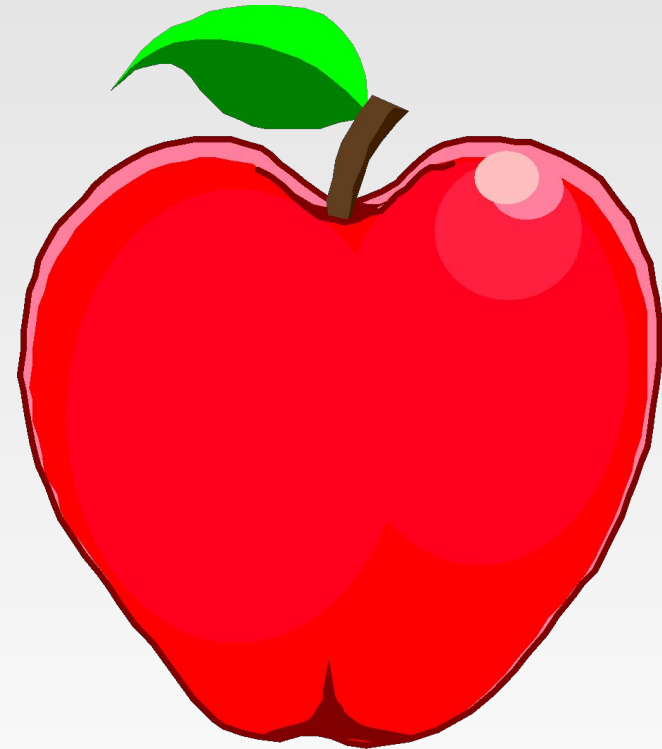
# Центральное (висцеральное) ожирение и инсулинорезистентность «груша» & «яблоко»

- **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?



**А**КТИВНОЙ  
**Н**ежной  
**Ж**енственной  
**Е**стественной  
**Л**юбимой  
**И**нтеллектуальной  
**К**расивой

# ME NO PAUSE

