

# Современные подходы к МГТ. Низкие риски терапии.

*Боровкова Людмила Васильевна, д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой акушерства и гинекологии  
ФГБОУ ВО ПИМУ, г.Нижний Новгород*



# Климакс – физиологический этап в жизни женщины (физиология)

- \* **Климакс** представляет собой **естественный этап** в жизни каждой женщины, который характеризуется гормональными изменениями, вследствие чего происходит угасание репродуктивной функции. Проявления климакса начинаются примерно после 40 лет и продолжаются в течение 10-12 лет.

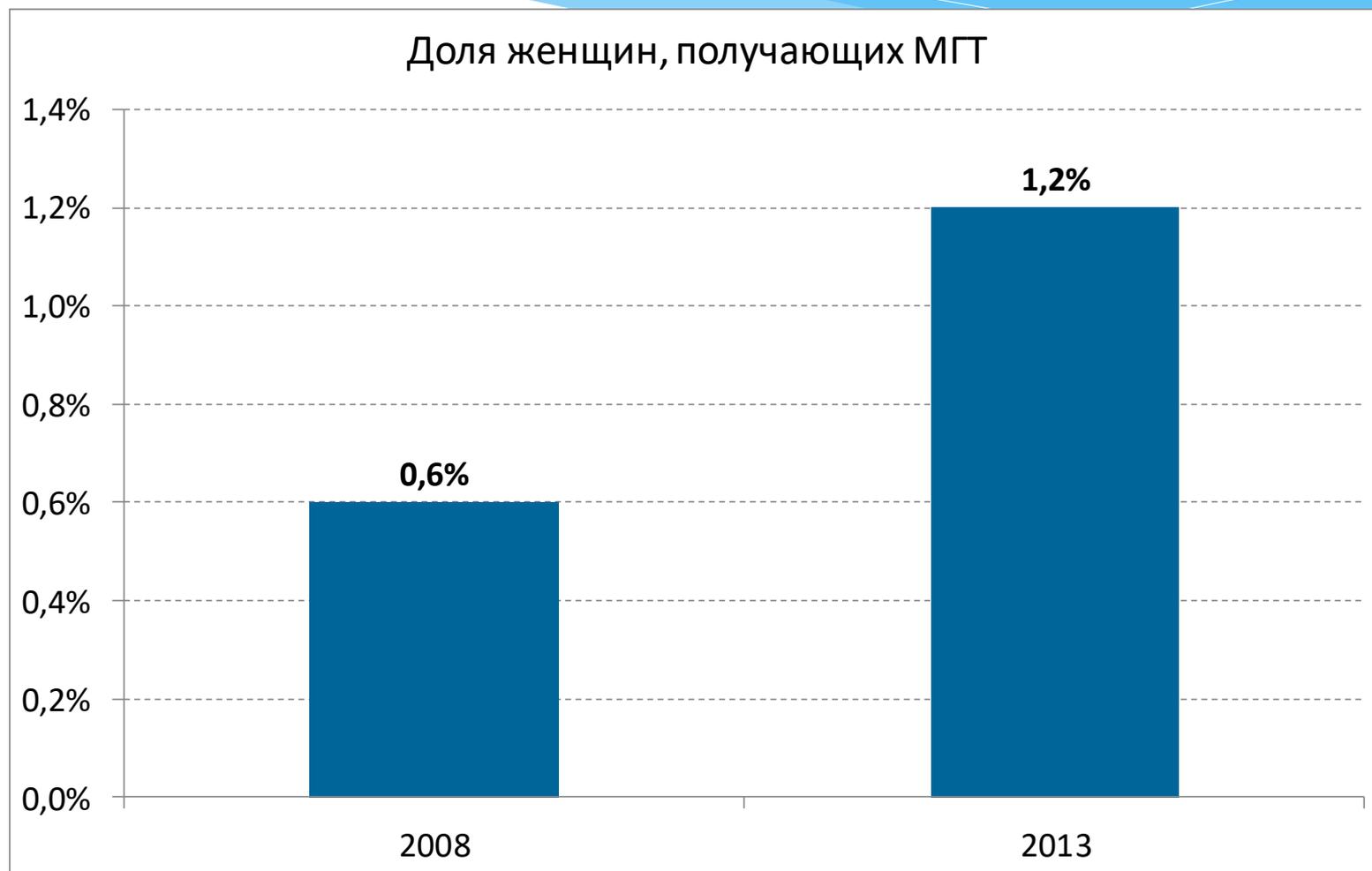


## Климактерический синдром – патологический климакс (патофизиология)



- ▶ **Климактерический синдром** – это **патологический симптомокомплекс**, который развивается в период возрастного угасания функции репродуктивной системы женщины и характеризуется невроvegetативными, обменно-эндокринными и психо-эмоциональными расстройствами различной степени интенсивности и продолжительности.

# Частота использования МГТ, Россия, 2008-2019 г.



# Причины непопулярности МГТ климактерических нарушений в России

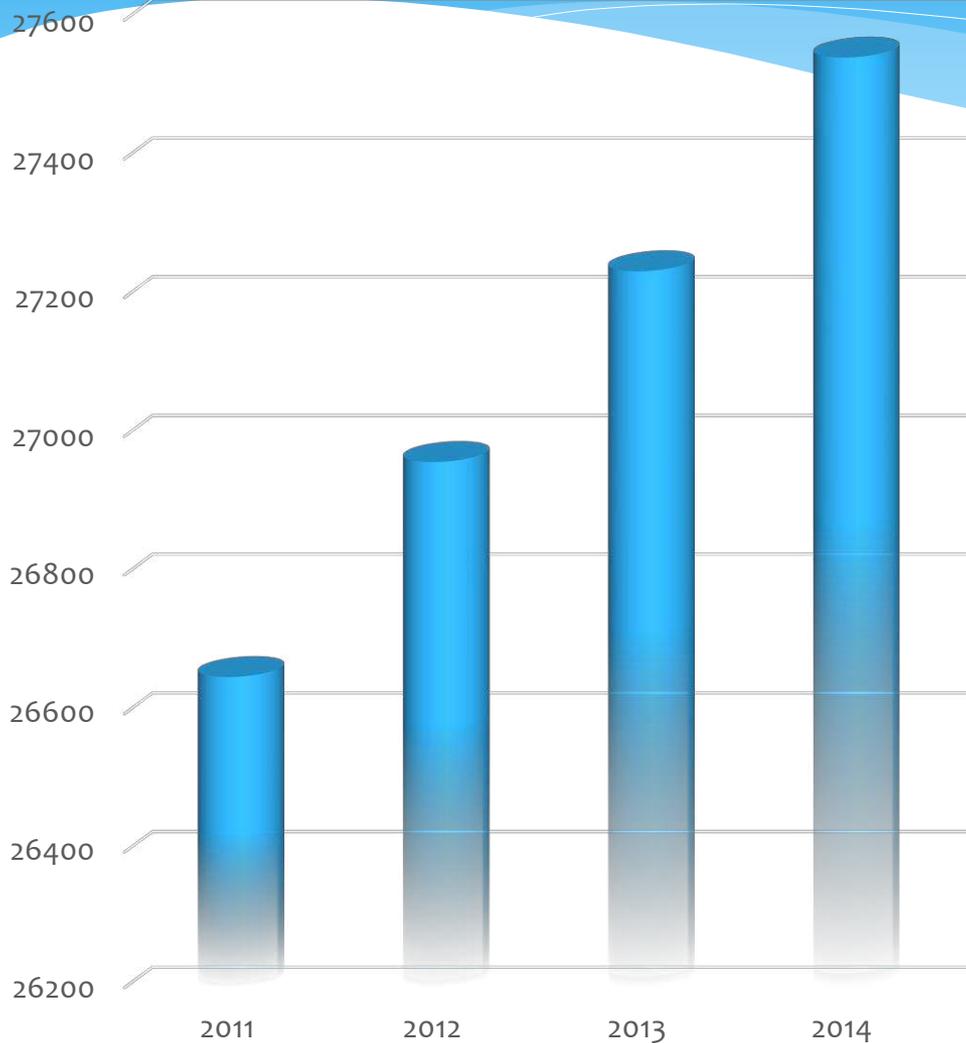
**Среди  
врачей**

1. Страх осложнений (онкологических, тромботических)
  2. Недостаток знаний о МГТ
  3. Недостаток опыта назначения МГТ.
- Нет **индивидуального** подбора

**Среди  
пациенток**

1. Гормонофобия. Страх осложнений
2. Недостаток объективной информации о МГТ от врача

# Мир становится старше Это статистический факт



**Количество женщин старше 55 лет с каждым годом растет не только в мире, но и в России**

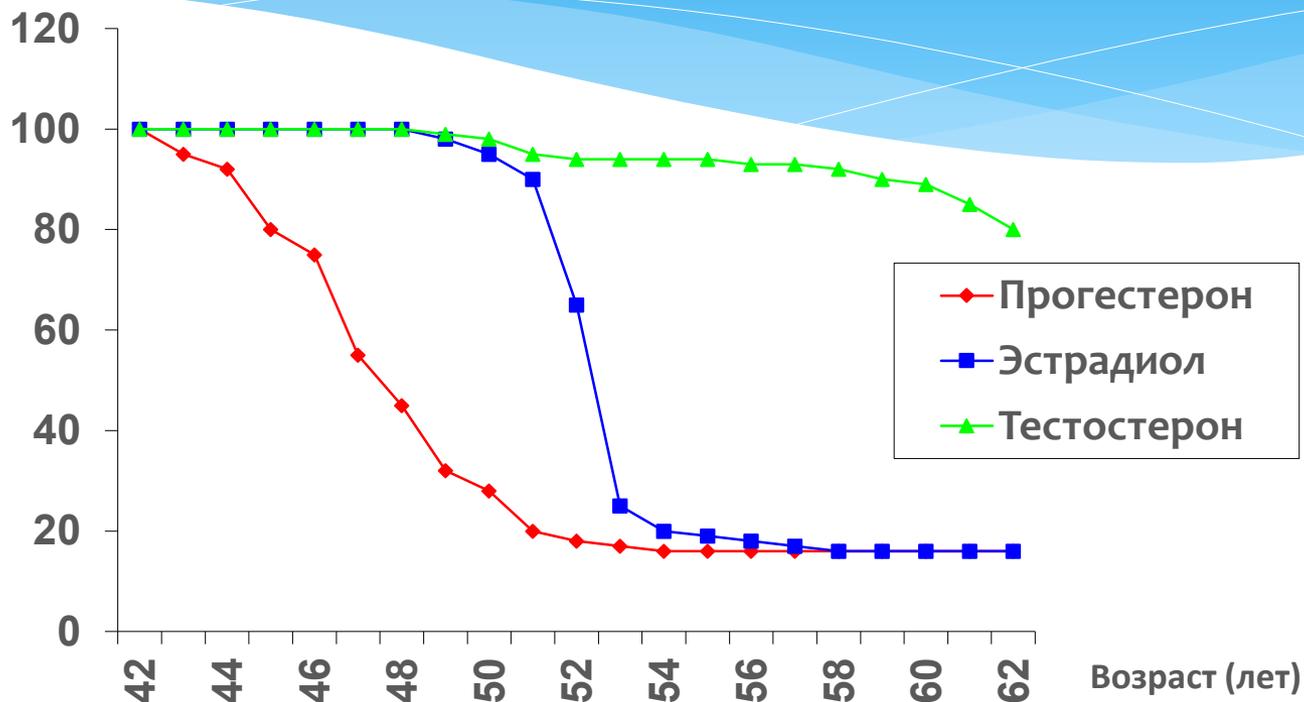
**К 2025 году ожидается, что количество женщин постменопаузального возраста достигнет 1,1 млрд.**

[www.gks.ru](http://www.gks.ru)

*J. Shifren et al., Menopause. 2014;21(10): 1038-62.*

# Гормональные изменения

Относительная концентрация гормонов (%)



Уровни эстрадиола и прогестерона в менопаузе резко сокращаются. Ранее всех снижается уровень прогестерона. Содержание тестостерона изменяется индивидуально.

# Классификация климактерических расстройств

## Ранние симптомы

### ✓ Вазомоторные:

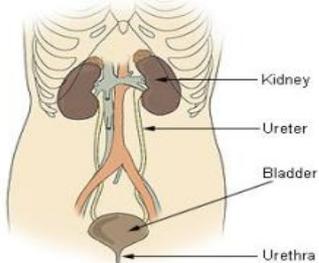
- ✓ приливы жара
- ✓ озноб
- ✓ повышенная потливость
- ✓ гипотония или гипертензия
- ✓ головные боли
- ✓ сердцебиение

### Психо-вегетативные:

- ✓ раздражительность
- ✓ сонливость
- ✓ слабость
- ✓ беспокойство
- ✓ депрессия
- ✓ забывчивость
- ✓ невнимательность

# Классификация климактерических расстройств

Components of the Urinary System



## Средневременные симптомы

### УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ:

- ✓ Сухость, зуд, жжение во влагалище, изменение клеточной популяции
- ✓ Диспареуния, цисталгии
- ✓ Рецидивирующие кольпиты, уретриты, циститы
- ✓ Ургентные позывы, недержание мочи
- Пролапсы, выпадения

### КОЖА И ЕЕ ПРИДАТКИ:

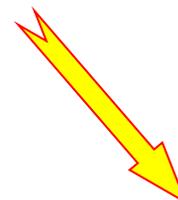
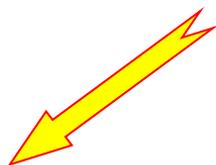
- ✓ Сухость кожи и волос, уменьшение волос на лобке, в подмышечных впадинах, выпадение волос на голове
- ✓ ломкость ногтей
- ✓ морщины, обвисание (дегенерация эластичных и коллагеновых волокон)
- ✓ гирсутизм (вследствие увеличения соотношения андрогенов/эстрогенов)



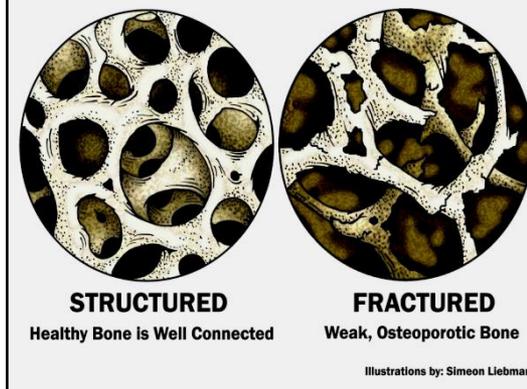
# Классификация климактерических расстройств

## Поздние симптомы

Обменные нарушения



сердечно-сосудистые  
заболевания  
(ИМ,  
ишемический инсульт,  
атеросклероз)



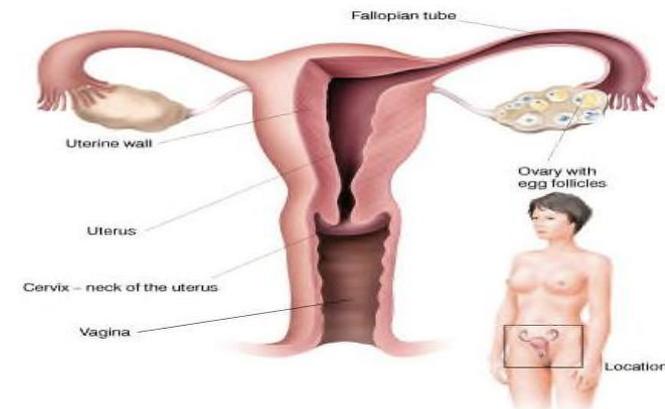
- остеопороз!  
(!!! К 45 годам остеопороз  
уже есть)  
- стоматологические проблемы

*Москва*

# Факторы, влияющие на время наступления менопаузы

**На возраст**, в котором начинается менопауза, влияют следующие факторы:

- Скорость атрезии фолликулов (генетически детерминирована)
- Средняя продолжительность цикла
- Курение
- Хирургическое вмешательство на женских половых органах
- Другие факторы:
  - возраст наступления менархе
  - количество удачных беременностей



# Время развития климактерического синдрома

- \* 37% женщин - в пременопаузе,
- \* 40% - совпадает с менопаузой,
- \* 21% - через 1 – 1,5 года после менопаузы
- \* 2%, - спустя 3-5 лет после менопаузы



# Лечение климактерических расстройств

## Терапевтические подходы к лечению

### Симптоматическая терапия

- Седативные, снотворные средства, антидепрессанты
- Гипотензивные препараты, статины
- Обезболивающие
- Антибиотики, уроантисептики
- Препараты Са, бисфосфонаты
- Витамины, микроэлементы
- Гомеопатические препараты
- БАДы
- Урологические прокладки, памперсы



### Патогенетическая терапия

**Менопаузальная  
гормональная  
терапия (МГТ)**

# Сравнительная эффективность МГТ и симптоматической терапии климактерических нарушений

	МГТ	Симптоматическая терапия
Приливы, повышенная потливость	+	-
Недержание мочи и дизурия	+	-
Нарушения либидо	+	-
Повышенная раздражительность Нарушения сна Депрессии	+	-+
Сухость и зуд во влагалище	+	-+

Nagamani M. et al. Treatment of menopausal hotflashes with transdermal administration of clonidine// Am.J.O&G – 1987, Vol.156. p.561-565.; O&G. – 2005 Jan.-Vol.105(1): 161-6.

Fantl, J., et al. (1988). Postmenopausal urinary incontinence: comparison between non-estrogen-supplemented and estrogen-supplemented women. *O&G* 71 (6),

Levine KB et al. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15

Paddison P. The interface of estrogens and neurotransmitters. Program and abstracts 153<sup>rd</sup> Ann Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill.

Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenitalsymptoms in postmenopausal women: WHI. *Maturitas* 2004;49:292-303.

# Лечение климактерических расстройств (продолжение)

## Немедикаментозная :

соблюдение режима дня, полноценный сон, занятия спортом, ЛФК, йога, рациональное питание и/или диета (снижение избыточного веса), санаторно-курортное лечение; физиолечение (ИРТ, магнитотерапия, э/сон и др..)

## Медикаментозная негормональная, влияющая на эстрогеновые рецепторы:

- фито-SERM ( **Климадинон** )
- гомеопатические средства
- STEAR-терапия(тиболон-неспецифичный стероид, ремифемин(экстракт корня ризомы), ралоксифен (селективный эстроген-рецепторный модулятор)



## Уникальные свойства и положительные клинические эффекты Тиболона

	Тиболон	Комбинированная МГТ
Тканеселективный механизм действия	✓	✗
Устраняет климактерические симптомы	✓	✓
Устраняет симптомы урогенитальных расстройств	✓	✓
Предотвращает развитие остеопороза	✓	✓
Положительно влияет на сексуальную функцию	✓	✗
Низкая частота болезненности молочных желез	✓	✗
Не влияет на маммографическую плотность	✓	✗
Низкая частота кровотечений порыва	✓	✗
Не повышает риск венозной тромбоэмболии	✓	✗

1. Lundström et al. AJOG 2002; Huber et al. BJOG 2003; Egarter C. Eppel W, Vogel S, Wolf G.A pilot study of HRT with tibolone in women with mastopathic breasts. Maturitas 2001; 40: 165-71.
2. Valdivia I., Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. Clin Drug Invest 2000 Aug; 20 (2): 101-107.
3. Egarter Ch. et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progesteron in the treatment of climacteric complaints. Maturitas 1996 Feb;23(1): 55-62.
4. Nathorst-Böös J., Hammar M. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. Maturitas 1997 Jan;26(1):15-20.
5. Hammar M., et al. A double-blind, randomized trail comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. Br J Obstet Gynaecol 1998 Aug; 105(8):904-11.
6. Roux C., et al. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17b-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. Osteoporosis Int 2002; 13:241-8.

# Велледиен (Тиболон) в сравнении с комбинированной МГТ



- Тиболон не отличается по эффективности в лечении климактерических расстройств в постменопаузе:
  - Высоко эффективен для устранения вазомоторных симптомов;
  - Купирует урогенитальные симптомы;
  - Увеличивает минеральную плотность костной ткани и эффективен для профилактики остеопороза.
- Тиболон в отличие от традиционной МГТ:
  - Не вызывает пролиферации эндометрия:
    - Меньше кровотечений;
  - Не стимулирует ткань молочной железы:
    - Не увеличивает маммографическую плотность;
    - Меньше частота нагрубания и болезненности молочных желез;
  - Улучшает настроение и либидо;
  - Обладает лучшей переносимостью и меньше случаев отказа из-за побочных эффектов;
  - Не отмечено отрицательного действия на метаболические и гемостазиологические параметры  
(на основе многочисленных исследований)

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



## Пациентка 54 года

**ЖАЛОБЫ:** отсутствуют менструации в течение 3 лет, МГТ не принимала, 3 года беспокоят приливы, бессонница, боли в костях и суставах, сниженное настроение, снижение либидо.

### АНАМНЕЗ:

- **Менструации** с 12 лет, после родов – через 28–30 дней по 7 дней, обильные, болезненные, с мажущими темными выделениями до и после менструации.
- **Б – 1, Р – 1.**
- **Контрацепция** – барьерная.
- **Гинекологические заболевания** – аденомиоз.
- **Соматические заболевания** – отрицает.
- **Наследственность** – неотягощена (онкоанамнез, тромбоанамнез, анамнез по СД отрицает).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ:

- **УЗИ малого таза:**
  - матка размерами 54 \* 49 \* 50 мм;
  - М-эхо 3 мм;
  - фолликулы не визуализируются.

- **Маммография** – без патологии.
- **РАР-тест** – NILM.
- **АД** – 130/80 мм рт.ст.
- **ИМТ** – 27.
- **ТТГ** – 4,0 мЕд/л.
- **Индекс НОМА** – 2,8.
- **Липидограмма** – триглицериды в норме, индекс атерогенности повышен – 3,2.
- **По данным денситометрии** – признаки остеопении (Т-критерий – 2,2).

### ДИАГНОЗ:

Нарушения менопаузы и другие нарушения в околomenopausal периоде – N 95 (МКБ-10)

### АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ:

**Определить показания к МГТ** – климактерический синдром, профилактика остеопороза.

**Определить противопоказания к МГТ** – отсутствуют.

**Выбрать состав МГТ** – Тиболон 2,5 мг.

**Выбрать режим МГТ** – нециклический (постменопауза).

**Выбрать путь введения МГТ** – нет специальных показаний к парентеральному пути введения.

**Согласовать другие назначения** с эндокринологом и кардиологом.

Для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией или получить консультацию специалиста.



# Виды МГТ

Заместительная  
гормональная терапия

Системная

**Эстрадиол** – содержащие  
препараты

Местная терапия  
урогенитальных  
нарушений

**Эстриол** - содержащие препараты

- **Триожиналь®**
- **Овестин®**

# Виды системной МГТ

Системная МГТ

```
graph TD; A[Системная МГТ] --> B[Циклическая]; A --> C[Непрерывная]; B --> D[Для женщин в перименопаузе]; C --> E[Для женщин в постменопаузе];
```

Циклическая

Для женщин в перименопаузе

Непрерывная

Для женщин в постменопаузе

# Виды системной МГТ

## Системная МГТ

### Комбинированная эстроген- прогестагенная

#### Циклическая

- Фемостон 2/10; 1/10
- Климонорм
- Эстрожель/Утро
- жестан 200 мг/
- или Дюфастон



#### Непрерывная

- Фемостон 1/5
- Анжелик/Анжелик микро
- Эстрожель/Утро жестан 100 мг/
- или Дюфастон

### Монотерапия эстрогенами

Для женщин с  
удалённой маткой

- Эстрожель
- Дивигель
- Климара
- Прогинова



**ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ – прогестаген выбора** (с остаточной андрогенной активностью) при наличии климактерического синдрома с выраженной астенодепрессивной симптоматикой

### **ЖАЛОБЫ**

Снижение настроения, усталость, вялость, подавленность, снижение работоспособности и когнитивных функций.

### **ПРИ ДИАЛОГЕ С ВРАЧОМ:**

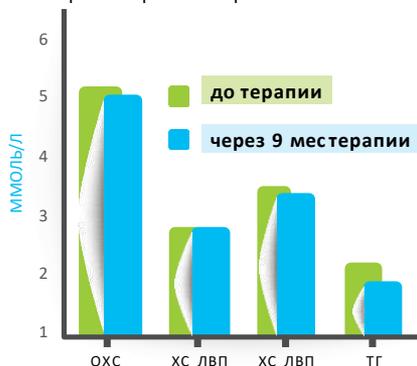
- ▶ Повышение уровня депрессии (по шкале Бека);
- ▶ Расстройство сексуальной функции (снижение либидо);
- ▶ Вялый тургор кожи, снижение мышечного тонуса, низкая толерантность к физическим нагрузкам;
- ▶ Частая остеопения.

# КЛИМОНОРМ® - профиль безопасности

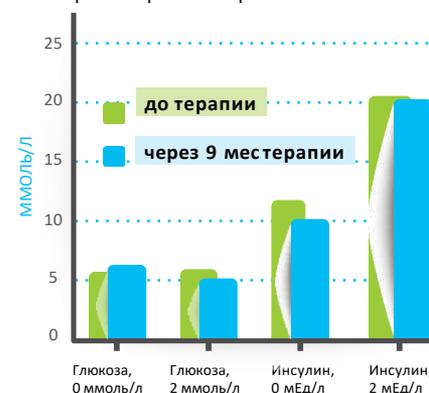
В ходе постмаркетинговых исследований КЛИМОНОРМ®:

- ▶ Не оказывает существенного влияния на массу тела
- ▶ Стабилизирует артериальное давление<sup>1</sup>
- ▶ Не нарушает функцию сосудистой стенки и гемостаз<sup>2,3</sup>
- ▶ Не повышает уровень печеночных ферментов<sup>1</sup>
- ▶ Не вызывает нарушений нормального липидного и углеводного обмена у женщин с исходно нормальными показателями<sup>4</sup>
- ▶ Хорошо переносится пациентками, не вызывает побочных эффектов<sup>1,2,4</sup>
- ▶ Более 92 % оценили переносимость КЛИМОНОРМА как «очень хорошую» и «хорошую». Около 85% женщин сообщили о желании продолжать прием КЛИМОНОРМА<sup>4</sup>
- ▶ Не оказывает отрицательного влияния на состояние молочных желез при использовании в течение 5 лет<sup>1-5</sup>

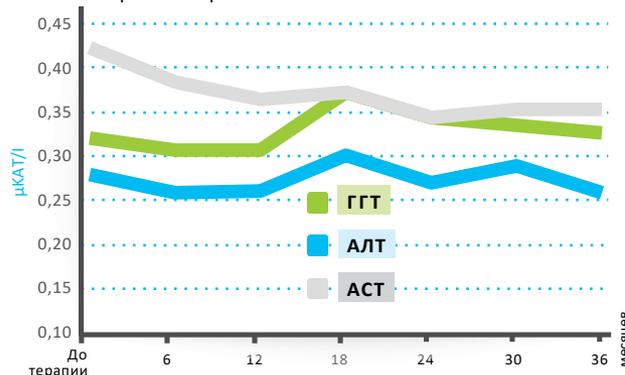
Показатели липидного спектра крови на фоне терапии с применением КЛИМОНОРМА



Показатели углеводного обмена на фоне терапии с применением КЛИМОНОРМА



Уровень печеночных ферментов на фоне терапии и терапии с применением КЛИМОНОРМА



Благодаря оптимальному балансу доз эстрогена и прогестерона КЛИМОНОРМ® оказывает благоприятное влияние на липидный профиль крови и показатели углеводного обмена.

# ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ

Терапевтическая ниша	Обоснование назначения
<p>Менопаузальная гормональная терапия: вазомоторные и психосоматические симптомы у женщин в периоде менопаузального перехода</p> <p>Особые преимущества у женщин с АМК в перименопаузе</p>	<p>В периоде менопаузального перехода рекомендуется МГТ двухфазными препаратами для оптимального контроля менструальноподобных кровотечений. Доза эстрадиола 2 мг позволяет быстро купировать климактерические жалобы</p> <p>Сильная прогестагенная активность ЛНГ обеспечивает надежный контроль менструального цикла и эндометрия у женщин с АМК и безопасность применения МП при гиперплазии эндометрия в недавнем анамнезе</p>
<p>Менопаузальная гормональная терапия: вазомоторные и психосоматические симптомы у женщин в периоде менопаузального перехода</p> <p>Особые преимущества у женщин с астенодепрессивными симптомами</p>	<p>Спектр климактерических расстройств разнообразен и у ряда женщин в периоде менопаузального перехода он включает астенические жалобы и снижение полового влечения, частично отражающие недостаток андрогенных влияний</p> <p>Остаточная андрогенная активность ЛНГ позволяет дополнительно повысить качество жизни, улучшить когнитивные функции, работоспособность и сексуальное желание</p>
<p>Заместительная гормональная терапия у женщин с преждевременной недостаточностью яичников</p>	<p>Преждевременная недостаточность яичников является независимым показанием к длительному назначению ЗГТ до возраста естественной менопаузы</p> <p>Оптимальная доза эстрадиола — 2 мг, оптимальный режим — циклический, имитирующий менструальный цикл. Преимущества ЛНГ в составе ЗГТ связаны с наблюдаемым у большинства пациенток (в отличие от естественной менопаузы) снижением синтеза всех половых стероидов, в том числе андрогенов</p>
<p>Заместительная гормональная терапия у женщин с хирургической менопаузой с сохраненной маткой</p>	<p>Хирургическое выключение овариальной функции всегда сопряжено с дефицитом всех стероидов, поэтому назначение КЛИМОНОРМА, содержащего ЛНГ, предпочтительно у женщин с интактной маткой</p> <p>Женщинам с удаленной маткой рекомендуется использование чисто эстрогенной терапии (2 мг эстрадиола валерата — «Прогинова»)</p>

## Терапевтические ниши для назначения ЛНГ-содержащих препаратов



### КЛИМОНОРМ®:

2 мг эв (9 драже I фазы);  
2 мг эв + 150 мкг ЛНГ (12 драже II фазы)

# Риски венозных тромбозов у пользователей КОК в зависимости от типа гестагена

VTE confirmed	Vinogradova	Lidegaard
Non use	1reference	1reference
COC levonorgestrel	3,0 ( 2,6–3,3)	3,0 ( 2,2–4,0)
COC norgestimate	3,5 (2,9–4,4)	3,5 (2,9–4,3)
COC desogestrel	6,2 (5,0–7,7)	6,6 (5,6–7,6)
COC gestodene	6,5 (5,0–8,4)	6,2 (5,6–7,0)
COC drospirenone	6,1 (4,7–7,8)	6,4 (5,4–7,5)
COC cyproterone	6,0 (4,7–7,7)	6,4 (5,1– 7,9)

Vinogradova et al. BMJ. 2015; 350: h2135.

Lidegaard. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ. 2011; 343: d6423.

# Терапия климактерических расстройств

Двухфазный эстроген-гестагенный препарат для циклической заместительной гормональной терапии



**КЛИМОНОРМ\***:

2 мг эв (9 драже I фазы);

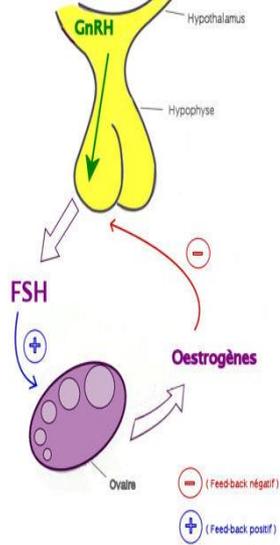
2 мг эв +150 мкг ЛНГ (12 драже II фазы)

\* Соответствует 1,53 мг 17β-эстрадиола

- ▶ *В период менопаузального перехода*
- ▶ *Преждевременная менопауза*
- ▶ *Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой*  
N95.3 – Синдром после искусственной менопаузы (МКБ-10)
- ▶ *Гипогонадизм*

# ПРОГИНОВА – препарат выбора после экстирпации матки

- ▶ Содержит 2 мг эстрадиола валерата
- ▶ У данной пациентки:
  - Прием – в непрерывном режиме
  - Можно принимать как минимум до возраста естественной менопаузы (в среднем до 51 года)
  - После 50 лет – перевод на 1 мг, после 55 лет возможен перевод на 0,5 мг
  - Обязательно обследование 1 раз в год.



# ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ МГТ

- \* Анамнез, АД, рост, масса тела
- \* Гормональный профиль (ФСГ, ЛГ, ТТГ, АМГ и др.-по показаниям)
- \* УЗИ (при миоме – 1 раз в 6 мес.)
- \* Обследование молочных желез (маммография, УЗИ)
- \* Онкоцитология
- \* Коагулограмма, биохимия
- \* Липидный спектр, гликированный гемоглобин
- \* Osteоденситометрия (по показаниям)



# Российская Ассоциация по менопаузе.

## Основные принципы МГТ

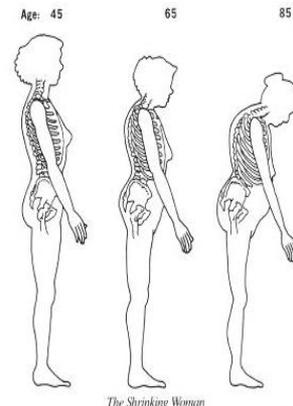
- \* 1. Для МГТ в климактерии показано использование биоидентичных гормонов и их аналогов
- \* 2. Дозы эстрогенов при МГТ низкие и соответствуют уровню таковых в крови молодых женщин в раннюю фазу пролиферации (60-150 нг/мл)
- \* 3. При интактной матке необходимо назначать сочетание эстрогенов с прогестагенами для защиты эндометрия от гиперпластических процессов
- \* 4. Женщинам без матки (после гистерэктомии) показана монотерапия эстрогенами



# Российская Ассоциация по менопаузе.

## Показания для МГТ

- \* 1. Преждевременная (до 40 лет) и ранняя менопауза (до 45 лет).
- \* 2. Длительные периоды вторичной аменореи и олигоменорреи в репродуктивном возрасте (без ожирения)
- \* 3. Искусственная менопауза (хирургическая, рентгено- и радиотерапия)
- \* 4. Симптомы климактерического синдрома (вазомоторные и психо-вегетативные, в т.ч. нарушения сна)
- \* 5. Урогенитальные расстройства (УГА)
- \* 6. Наличие факторов риска остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, старческой деменции
- \* 7. Повышение качества жизни (в т.ч. желание достичь косметических эффектов)
- \* 8. Когнитивные расстройства (ранняя профилактика)



# Противопоказания для назначения ЗГТ

- Кровотечение из половых путей неясного генеза;
- Острое тяжелое заболевание печени;
- Острый тромбоз глубоких вен;
- Идиопатическая венозная тромбэмболия;
- Рак молочной железы и эндометрия (и др.эстрогензависимые опухоли);
- Эндометриоз (противопоказана монотерапия эстрогенами); !диффузный аденомиоз 1-2 ст. – можно (без клиники);
- Врожденные заболевания, связанные с обменом липидов – гипертриглицеридемия;
- Кожная порфирия;
- Аллергия к компонентам МГТ



# МГТ в менопаузе

- \* Кратковременные показания - быстрый эффект, доказана эффективность при непродолжительном использовании – менее 3-х лет
- \* Долговременные показания – доказана эффективность при назначении в течение 5-7 и более лет в долгосрочной перспективе

# КРАТКОВРЕМЕННЫЕ ПОКАЗАНИЯ

- \* Нейровегетативные расстройства (патогенетическое лечение приливов)
- \* Психоэмоциональные расстройства (улучшение настроения, смягчение симптомов депрессии)
- \* Сексуальные расстройства (+системная терапия тестостероном для усиления либидо и качества оргазма)
- \* Оптимальная доза и длительность должна быть подобрана **индивидуально** с учетом выраженности **СИМПТОМОВ**

# Долговременные показания

- \* - Не менее 5-7 лет и более – для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза и обеспечения полноценной качественной социально-значимой жизни
- \* Оптимальная доза и длительность должна быть подобрана **индивидуально** с учетом соматического состояния здоровья пациентки и целей, которые поставлены перед МГТ

**Спасибо за внимание!**

