

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья

**МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ:
*ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ
ПОДХОДЫ***

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2019

УДК 618.173-085.357(075.9)

ББК 57.12я73

М 50

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»
протокол № 9 от 20.12.2019

Авторы:

Якутовская С.Л., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО, кандидат медицинских наук

Дуда Вл.И., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО, кандидат медицинских наук

Мавричева Л.А., заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Городская гинекологическая больница», кандидат медицинских наук

Дражина О.Г., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО, кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Лебедько А.В., врач-репродуктолог УЗ «Городской клинический родильный дом № 2 г. Минска», кандидат медицинских наук

Кафедра акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

М 50 **Менопаузальная** гормональная терапия: фармакологические и эндокринологические подходы: учеб.-метод. пособие /С.Л. Якутовская, Вл.И. Дуда, Л.А. Мавричева, О.Г. Дражина- 2019. – Минск.: БелМАПО. – 23 с.

ISBN 978-985-584-404-5

Учебно-методическое пособие посвящено современным подходам к коррекции патологических симптомов, возникающих в климактерии. Рассмотрены изменения, возникающие при старении женской репродуктивной системы. Представлены диагностика, клинические проявления и стадии менопаузы. Приведены показания к гормональной терапии менопаузальных симптомов.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Акушерство и гинекология», «Эндокринология», а также повышения квалификации врачей-акушеров-гинекологов, врачей-эндокринологов, врачей общей практики.

УДК 618.173-085.357(075.9)

ББК 57.12я73

ISBN 978-985-584-404-5

© Якутовская С.Л. [и др.], 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ТЕРМИНОЛОГИЯ КЛИМАКТЕРИЯ	6
ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ	8
РАЗВИТИЕ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ	10
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОКАЗАНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	11
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	18
ПРИЛОЖЕНИЕ	20

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ	антимюллеров гормон
АКТГ	адренкортикотропный гормон
ВМС	внутриматочная спираль
ВТЭ	венозная тромбоэмболия
ДГЭА-С	дегидроэпиандротестостерон-сульфат
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МГТ	менопаузальная гормональная терапия
ОМТ	органы малого таза
МЖ	молочная железа
ПНЯ	преждевременная недостаточность яичников
ПМ	последняя менструация
РМЖ	рак молочной железы
ТТГ	тиреотропный гормон
ЧАФ	число антральных фолликулов

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день около 10% мировой женской популяции составляют женщины постменопаузального возраста. Ежегодно их число увеличивается на 25 млн. женщин. К 2020 году ожидается увеличение этой цифры до 47 млн.

Прогнозируется, что к 2030 году количество женщин старше 30 лет составит 1,2 млрд.

Климактерический период (климакс, климактерий) – это физиологический переходный период в жизни женщины, занимающий период времени между репродуктивной фазой и старостью. Однако, по мнению В.В. Сметник, высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь. Так до 85 % женщин страдают от типичных климактерических расстройств, до 78 % – испытывают приливы жара. Около 50 % женщин страдают от депрессивных расстройств, нервозности, раздражительности, бессонницы, ослабления памяти, около 50 % женщин имеют артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца.

Персонализированный подход к терапии, и профилактике менопаузальных и климактерических состояний значительно улучшит качество жизни таких состояний.

ТЕРМИНОЛОГИЯ КЛИМАКТЕРИЯ

Различают следующие фазы климактерия:

- ▶ менопаузальный переход;
- ▶ менопауза;
- ▶ перименопауза;
- ▶ постменопауза.

▶ **Индукцированная менопауза (искусственная менопауза)** – прекращение менструаций вследствие хирургического удаления обоих яичников (с удалением матки или без), или «ятрогенное» выключение яичников в результате проведения лучевой или химиотерапии.

▶ **Климактерический синдром** – наличие симптомов в климактерическом периоде, характеризующихся вазомоторными, эмоционально-вегетативными или обменными нарушениями.

▶ **Менопауза** – последняя менструация. Менопауза – это ретроспективный клинический диагноз, так как то, что менструация была последней, определяется только если после нее последовал 12-месячный период аменореи.

Стадии старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop +10)

В 2011 году Международным обществом менопаузы (International Menopause Society, IMS) была разработана классификация этапов старения репродуктивной системы STRAW+10, которые включают репродуктивный период, переход в менопаузу и постменопаузу).

Ранний этап переходного периода (стадия -2) – характеризуется нарастанием вариабельности продолжительности менструальных циклов, повышенным уровнем ФСГ в фолликулярной фазе (возможна вариабельность его значений), низким показателем АМГ и ЧАФ.

Поздний этап переходного периода (стадия -1) – характеризуются повышенной вариабельностью менструальных циклов по длительности, преобладанием ановуляторных циклов, появлением аменореи с продолжительностью от 60 дней и более. Отмечаются выраженные колебания гормонов ФСГ, эстрадиола) от значений свойственных раннему репродуктивному периоду до диапазона, соответствующего менопаузе. Продолжается эта стадия, в среднем, от 1 до 3-х лет. В этот период возможно появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера.

Ранний постменопаузальный период (Стадии +1a, +1b, +1c) – характеризуется продолжающимся повышением ФСГ и снижением содержания эстрадиола, которое продолжает уменьшаться до истечения примерно 2-х лет с момента ПМ, после чего уровни гормонов стабилизируются.

Каждая из стадий +1a и +1b длится 1 год и завершается в тот момент, когда наступает стабилизация уровня ФСГ и эстрадиола.

Стадия +1a соответствует завершению 12-месячного периода аменореи, что означает конец «перименопаузы». Данный термин означает период времени, соответствующий менопаузе и «около» нее: перименопауза начинается на стадии -2 и завершается через 12 месяцев с момента ПМ. **Стадия +1b** включает период быстрого изменения среднего показателя уровня ФСГ и эстрадиола. **Стадии +1a и +1b** вместе составляют, в среднем, 2 года. На протяжении этой стадии наиболее вероятно появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера.

Стадия +1c это период стабилизации высокого содержания ФСГ и низкого уровня эстрадиола, который продолжается от 3 до 6 лет. Весь ранний период постменопаузы составляет приблизительно 5-8 лет.

Поздний постменопаузальный период (стадия +2) соответствует периоду, во время которого на первый план выходит соматическое старение. Отмечается существенное нарастание симптомов в виде сухости влагалища и атрофии мочевого тракта.

Выделяют:

- преждевременную менопаузу (преждевременная недостаточность яичников) (до 40 лет);
- раннюю (40-45 лет);
- своевременную (46-54 года);
- позднюю (старше 55 лет).

ПРЕЖДВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

Под преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) или преждевременной менопаузой, понимают первичный гипогонадизм в возрасте до 40 лет у женщин с нормальным кариотипом, которые ранее имели нормальный менструальный цикл.

Она характеризуется типичными менопаузальными симптомами и признаками, олигоменореей или аменореей и уровнем ФСГ >40 МЕ/л.

Этиология первичной/спонтанной ПНЯ включает инфекционные, генетические (25%), аутоиммунные (10%) факторы и обменные нарушения. В ряде случаев причина остается неустановленной, т.е. речь идет об идиопатической ПНЯ.

Причины преждевременной недостаточности яичников

Первичная:

генетические;

хромосомные нарушения премутации гена FMR1 другие гены-«кандидаты»;

дефицит ферментов;

аутоиммунные заболевания.

Вторичная:

химиотерапия и лучевая терапия;

двусторонняя овариэктомия или хирургическая менопауза;

гистерэктомия без овариэктомии/эмболизация маточной артерии;

инфекции.

Первичная ПНЯ может быть как самостоятельным заболеванием (изолированные формы), так и частью комплексного фенотипа, включающего поражение других органов (синдромные формы). Возникновение изолированных форм первичной ПНЯ ассоциировано с количественными и структурными аномалиями X-хромосомы; моногенными мутациями X-хромосомы; мутациями в аутосомах. Одной из таких аномалий является **синдром хрупкой/ломкой X-хромосомы** (fragile X-syndrome, синдром Мартина – Белл) – это сцепленное с полом доминантное заболевание.

Обследование при преждевременной недостаточности яичников

- ▶ Гормональные анализы: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, АМГ, ингибин В, пролактин, тестостерон, свободный тироксин.
- ▶ ТТГ, кортизол, АКТГ, ДГЭА-С.
- ▶ Аутоиммунный скрининг на полиэндокринопатии.
- ▶ Хромосомный анализ для женщин моложе 30 лет.
- ▶ Ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез.
- ▶ Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (по показаниям)

Диагноз ПНЯ следует подтверждать только после получения минимум двух результатов повышенного ФСГ (>40 МЕ/л) с интервалом не менее 4-6 недель.

Частота возникновения спонтанной ПНЯ составляет 1% среди женщин в возрасте до 40 лет и 0,1% среди женщин в возрасте до 30 лет. Частота возникновения ятрогенной ПНЯ может расти в связи с растущими показателями выживаемости после химио- и лучевой терапии.

Основой лечения является заместительная гормональная терапия с применением эстрогенов, прогестерона и, возможно, тестостерона, которая должна продолжаться, как минимум, до среднего возраста естественной менопаузы.

РАЗВИТИЕ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

Классификация симптомов:

Ранние симптомы, которые ослабляются или исчезают на фоне МГТ:

- ▶ вазомоторные – приливы, повышенная потливость;
- ▶ психологические – депрессивные симптомы, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, сниженная память и концентрация внимания;
- ▶ общие физические – астенизация, головные боли, мышечно-суставные боли, «ползание» мурашек на коже;
- ▶ урогенитальные и сексуальные – зуд, жжение, сухость, диспареуния, нарушение мочеиспускания (ургентное, частое).

Поздние возможные нарушения, связанные также и с длительным дефицитом половых гормонов

- ▶ метаболические:
центральное, абдоминальное отложение жира;
инсулинрезистентность и риск сахарного диабета 2 типа
- ▶ сердечно-сосудистые:
дисфункция эндотелия
повышение общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП-ХС и снижение ЛПВП-Х
- ▶ скелетно-мышечные:
ускорение потери костной ткани (остеопения, остеопороз) повышен риск переломов
саркопения
- ▶ урогенитальные симптомы:
атрофический вульвовагинит учащенное мочеиспускание, циститы, ургентное недержание мочи, диспареуния.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОКАЗАНИЯ МГТ

Менопаузальная гормональная терапия – это единственный способ адекватно восполнить дефицит 2-х стероидных гормонов – ЭСТРОГЕНА и ПРОГЕСТАГЕНА.

► *Цель МГТ* – частично заменить гормональную функцию яичников при дефиците половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые реально улучшили бы общее состояние больных, обеспечили бы профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождались бы побочными эффектами эстрогенов и прогестагенов.

► *Не следует рекомендовать МГТ при отсутствии четкого показания для ее применения, т.е. значимых симптомов или физических последствий дефицита эстрогенов (Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии, R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton и рабочая группа IMS, CLIMASTERIC, 2016).*

I – типы эстрогенов – использование для МГТ в климактерии лишь «натуральных» эстрогенов и их аналогов;

II – дозы эстрогенов – низкие и соответствуют уровню таковых в крови молодых женщин в ранней фазе пролиферации;

III - сочетание эстрогенов с прогестагенами – позволяет защищать эндометрий от гиперпластических процессов при интактной матке;

V – необходимо предоставлять женщинам соответствующую новую объективную информацию, которая позволяла бы им принимать информированное решение о проведении МГТ;

IV – женщинам без матки (после гистерэктомии) показана монотерапия эстрагенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме. *Если показанием для операции являлся эндометриоз – обязательно используется комбинация эстрогенов с прогестагенами или андрогенами, или монотерапия прогестагенами или андрогенами.*

Показания для назначения МГТ:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы уrogenитальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии и мышечные боли;
- преждевременная и ранняя менопауза;
- овариэктомия.

Режимы МГТ

1. Монотерапия эстрагенами или гестагенами:

При отсутствии матки (независимо от наличия яичников) и наличии симптомов климакса, при повышении уровня ФСГ 15 мМЕд/л (за исключением случаев эндометриоза): непрерывная монотерапия эстрогеном (пути введения: оральный – непрерывный прием таблеток, трансдермальный – пластыри, гели, спрей, вагинальный таблетки/кремы/свечи/кольца; инъекционный) кровотечения при этом отсутствуют).

Монотерапия гестагенами назначаются в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов. Используется микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально. Возможно введение прогестаген-выделяющей ВМС с контрацептивной и лечебной целью.

2. Циклический режим МГТ

При наличии матки:

► циклическая МГТ (терапия с 7-дневным перерывом между приемами таблеток, регулярные кровотечения в конце МЦ);

► непрерывная последовательная МГТ (последовательная терапия без перерывов между приемами таблеток, регулярные кровотечения в конце МЦ) (эстрадиол/дидрогестерон – 1/10 или 2/10);

► непрерывная комбинированная МГТ (комбинированная терапия без перерыва между приемами таблеток, кровотечений в конце цикла нет) – (эстрадиол/дидрогестерон – 1/5, эстрадиоидол/дроспиринон – 1/2), ультранизкодозированный препарат (эстрадиол/дидрогестерон – 0,5/2,5 или тиболон).

Монотерапия эстрогенами

Используются:

► **натуральные эстрогены** – по химической структуре идентичны эстрадиолу, синтезируемому в организме женщины - **17β – эстрадиол или эстрадиола валеорат**;

► **конъюгированные эквин – эстрогены** – не содержат эстрогенов человека, получают из мочи жеребых кобыл (США);

► препараты эстриола.

Клинические показания для терапии эстрогенами:

- приливы жара и повышенная потливость;
- атрофический кольпит, уретрит, цистит;
- цисталгия, недержание мочи в постменопаузе;
- дисфория, депрессия;
- «сухой» конъюнктивит, стоматит, ларингит;
- профилактика остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний.

Оптимальные дозы эстрогенов

- Конъюгированные эстрогены – 0,625 -0,3 мг/сут – орально;
- 17-β-эстрадиол – 1,0-2,0 – орально;
- 0,05 – трансдермально;
- 25,0мг/6мес – имплант.

1. Парентеральный путь введения

Показания:

- нечувствительность к оральной МГТ;
- заболевания печени, поджелудочной железы, нарушенная всасываемость в желудочно-кишечном тракте;
- расстройства коагуляции, высокий риск развития венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия до- и на фоне оральных, особенно конъюгированных эквин-эстрогенов;
- гипертензия;
- гиперинсулинемия;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигренозные головные боли;

- ▶ необходимость снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- ▶ повышение приемлимости МГТ.

2. Трансдермальное введение

Типы пластырей:

- ▶ *Эстрадерм 50 и 100* – резервуарный, 3-х дневный;(50 и 100 мкг/сут)
- ▶ *Деместрил* – матричный,4-х дневный;
- ▶ *Климара 50 и 100* – матричный, 7-ми дневный.

Гелевые формы:

- ▶ *Дивигель* – 1 или 0,5 мг эстрадиола валеарата;
- ▶ *Эстражель*- 0,75 или 1,5 мг эстрадиола.

Гель наносится на кожу ягодиц, бедер или живота, равную по площади 1-2 ладоням пациентки.

Спрей:

- ▶ *Линзетто* – *эстрадиола гемигидрат* – 1, 58 мг – одну фиксированную дозу спрея наносят 1 раз/сут на сухую и неповрежденную кожу предплечья. Доза может быть увеличена до двух нанесений в день в зависимости от выраженности клинического ответа.

Женщинам *в перименопаузе* с интактной маткой пластырь, гели или спрей с эстрогенами назначают в течение 4 недель с обязательным добавлением прогестагенов в течение последних 12-14 дней в циклическом режиме: дидрогестерон по 10 мг/сут или микронизированный прогестерон 200 мг/сут. Перерыв 5-7 дней для менструальноподобной реакции.

Женщинам *в постменопаузе* с интактной маткой к пластырю, гелю или спрею с эстрогеном также добавляют прогестагены, но в непрерывном режиме и сниженной дозе: дидрогестерон по 5 мг/сут или микронизированный прогестерон 100 мг/сут. Это позволяет избежать менструальноподобной реакции.

Для предупреждения гиперплазии эндометрия могут быть использованы прогестин-выделяющие ВМС, имеющие минимальные системные эффекты.

Обследование при назначении МГТ

1. Анамнез (факторы риска: курение, наличие родственников первой линии с РМЖ и/или раком яичников, гинекологический анамнез, тромбозы в анамнезе у женщины или близких родственников, прием гормональных препаратов (прогестины, КОК) в прошлом, остеопороз в семейном анамнезе).

2. Обследование: рост, вес, индекс массы тела, окружность живота, уровень АД.

3. Определение уровня гормонов крови (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон).

4. Гинекологический осмотр.

5. Цитологическое обследование.

6. УЗИ органов малого таза с определением толщины и структуры эндометрия.

7. Маммография (УЗИ МЖ).

8. Дополнительные методы обследования: биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на тромбофилические мутации, гормоны щитовидной железы, глюкоза крови).

Гормональный и клинический мониторинг МГТ впервые производится через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев.

Ежегодно проводится кольпоцитологическое исследование, УЗИ ОМТ, маммография, оценка показателей печеночных проб, липидного обмена, коагулограммы, состояния сосудов.

Дозировку препарата подбирают, постепенно снижая ее к минимально эффективной дозе.

Так в пременопаузе назначается эстрадиол/дидрогестерон – 1/10, который применяется до начала гипоменструального состояния (менструации скудные или исчезают), после чего переходят на комбинацию эстрадиол/дидрогестерона – 1/5, 0,5/2,5, эстрадиола/дроспиренон – 1/2 или тиболон 2,5 мг.

При сохранении вазомоторных симптомов на фоне приема циклической комбинации эстрадиола/дидрогестерона – 1/10 допустим переход на препарат с более высокой дозой эстрогенов (2 мг). После 59 лет рекомендуется переход на ультранизкодозированный препарат (0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона).

Причины для обязательного ограничения продолжительности МГТ отсутствуют. Данные исследования WHI и других исследований

подтверждают безопасность ее применения у здоровых женщин, начавших лечение в возрасте до 60 лет.

Применение МГТ после 65 лет возможно при желании пациентки и отсутствии противопоказаний. Считается, что после 60-летнего возраста, либо после 9-10 лет постменопаузы начинать МГТ нецелесообразно.

Противопоказания для МГТ:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы и эндометрия;
- острый гепатит;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острая тромбоэмболия;
- аллергия к ингредиентам МГТ;
- кожная порфирия

для эстрогенов:

- рак молочной железы ЭР+, рак эндометрия (в анамнезе);
- тяжелая дисфункция печени;
- порфирия

для гестагенов: менингиома

Относительные противопоказания для МГТ

- миома матки, эндометриоз;
- мигрень;
- венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе);
- семейная гипертриглицеридемия.

МГТ и молочная железа

Влияние препаратов МГТ на риск развития рака молочной железы (РМЖ) остается дискутируемым вопросом.

До назначения МГТ необходимо оценить индивидуальный риск развития рака молочной железы.

Согласно данным американского исследования Women's Health Initiative – WHI повышение риска развития РМЖ было связано главным образом с применением комбинации конъюгированных эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом (МПА) и зависело от длительности приема препарата. В тоже время у женщин, перенесших гистерэктомию, и получавших монотерапию эстрогенами, риск РМЖ снижался на 23%, а смертность от РМЖ – на 63%.

Риск РМЖ может быть снижен при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона, а также частично уменьшен путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском (низкой плотностью молочных желез и др.)

МГТ и эндометрий

Взаимосвязь между монотерапией эстрогенами и гиперплазией/неоплазией эндометрия хорошо известна. Риск, связанный и монотерапией эстрогенами, зависит от дозы и продолжительности лечения. Добавление прогестагена в виде непрерывного комбинированного или циклического режима снижает риск неоплазии эндометрия, связанный и терапией эстрогенами.

Комбинированная непрерывная МГТ оказывает защитный эффект в отношении рака эндометрия, циклическая комбинированная МГТ до 5 лет применения не повышает риск рака эндометрия, после 5 лет – незначительно повышает (поэтому целесообразно переходить на непрерывную терапию). Адекватными дозами микронизированного прогестерона, являются 200 мг в сутки в течение 10-14 дней при циклической терапии и 100 мг в сутки при непрерывном комбинированном режиме, когда доза эстрадиола составляет 2 мг и менее.

МГТ кардиоваскулярные заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности женщин в постменопаузе. МГТ может способствовать улучшению профиля сердечно-сосудистого риска благодаря своему положительному влиянию на сосудистую функцию, уровни липидов.

Терапия эстрогенами может оказывать кардиопротективное действие, если она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы («окном возможностей») и может причинять вред, если она начата более чем через 10 лет после менопаузы. Женщинам с высоким риском ВТЭ следует избегать МГТ или использовать трансдермальные формы.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай №1

Пациентка Н., 47 лет.

Предъявляет жалобы на ежедневные приливы до 10-15 раз в день, плохой сон, дневную и ночную потливость. Считает, что данные симптомы ухудшают качество жизни, мешают работать.

Анамнез: беременность – 1, роды – 1. Последняя менструация – 4 мес. назад, ранее отмечались нерегулярные менструальные циклы в течение года.

Обследование: ИМТ 28 кг/м², ФСГ трижды 40–58 МЕ/л.

Решено начать МГТ. Обследована в полном объеме. Противопоказаний для МГТ нет.

Учитывая выраженные вазомоторные симптомы, снижающие качество жизни, и постоянно высокий уровень фолликулостимулирующего гормона, был сделан выбор в пользу МГТ с применением натурального эстрадиола и высокоселективного гестагена (эстрадиол/дидрогестерон-1/10) в циклическом режиме.

Через 2 месяца отмечено улучшение состояние, снижение частоты приливов, однако сохранялась ночная потливость, периодически возобновлялись приливы 2-3 раза в сутки. Было принято решение сменить терапию – назначен препарат с комбинацией эстрадиола/дидрогестерона-2/10 в циклическом режиме. Через 3 недели симптомы купировались полностью.

Клинический случай №2

Пациентка Г., 41 год, впервые обратилась с жалобами на дискомфорт внизу живота, дизурические явления, диспареунию.

Анамнез: б-1, р-1 в 28 лет, осложнились нагноением швов промежности. Другие осложнения родов отрицает. Лактация 10 дней, прекращена в связи с отсутствием молока. Менструальный цикл после родов не восстановился. Отмечает резкую потерю массы тела после родов.

Диагноз: синдром Шихана. Пангипопитуитаризм. Вторичная надпочечниковая недостаточность. Вторичный гипотиреоз. Преждевременная недостаточность яичников.

Принимала 6 месяцев фемостон 2/10. В настоящее время МГТ не принимает. Принимает преднизолон, эутирокс.

Объективно: рост 170, вес 54 кг. Сухость кожи, сниженный тургор кожи, выраженные морщины.

Влагалищный статус: атрофия вульвы, шейка матки субконическая, слизистая влагалища сухая, бледная с петехиальными кровоизлияниями. Матка маленькая, придатки не определяются.

УЗИ ОМТ: матка 22*19*28. Эндометрий 1,8 мм. ПЯ 16*9*11, V=0,87 см³, ЛЯ 11*9*8, V=0,4 см³

Рекомендовано: полное клиническое обследование.

Местная терапия эстриолом (свечи Эстринорм).

Решение вопроса о МГТ после дообследования.

По результатам обследования противопоказаний для МГТ нет. Учитывая длительный период отсутствия самостоятельных менструаций решено назначить комбинацию эстрадиол/дроспиренон – 1/5 в сочетании с местной терапией препаратами эстриола.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Рис 1. Стадии старения репродуктивной системы (Stages of Reprod

	Менархе										ПМ (0)				
Стадия	-5	1-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+ 1c	+2					
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД			ПОСТМЕНОПАУЗА							
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний			Поздний					
					<i>Перименопауза</i>										
Продолжительность	<i>различная</i>				<i>различная</i>	1-3 года	2 года (1+)	3-6 лет	<i>Остальной период жизни</i>						
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ															
Менструальный цикл	Различный или регулярный	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения обильности/продолжительности	Различная продолжительность Стабильные колебания длительности последовательных циклов ≥ 7 дней	Период аменореи ≥ 60 дней									
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ															
Эндокринные ФСГ			Низкий	Различный* Низкий	↑ Различный* Низкий	↑ >25 МЕ/л** Низкий	↑ Различный* Низкий	Стабильный							
АМГ								Очень низкий							
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий							
Количество антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое							
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ															
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>Вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>Весьма вероятно</i>							Усугубление симптомов уrogenитальной атрофии	

* Кровь исследуют на 2-5 день менструального цикла ↑ - повышенный

**Приблизительный ожидаемый уровень основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза

**Рис.2. Алгоритм назначения МГТ
в зависимости от состояния эндометрия**

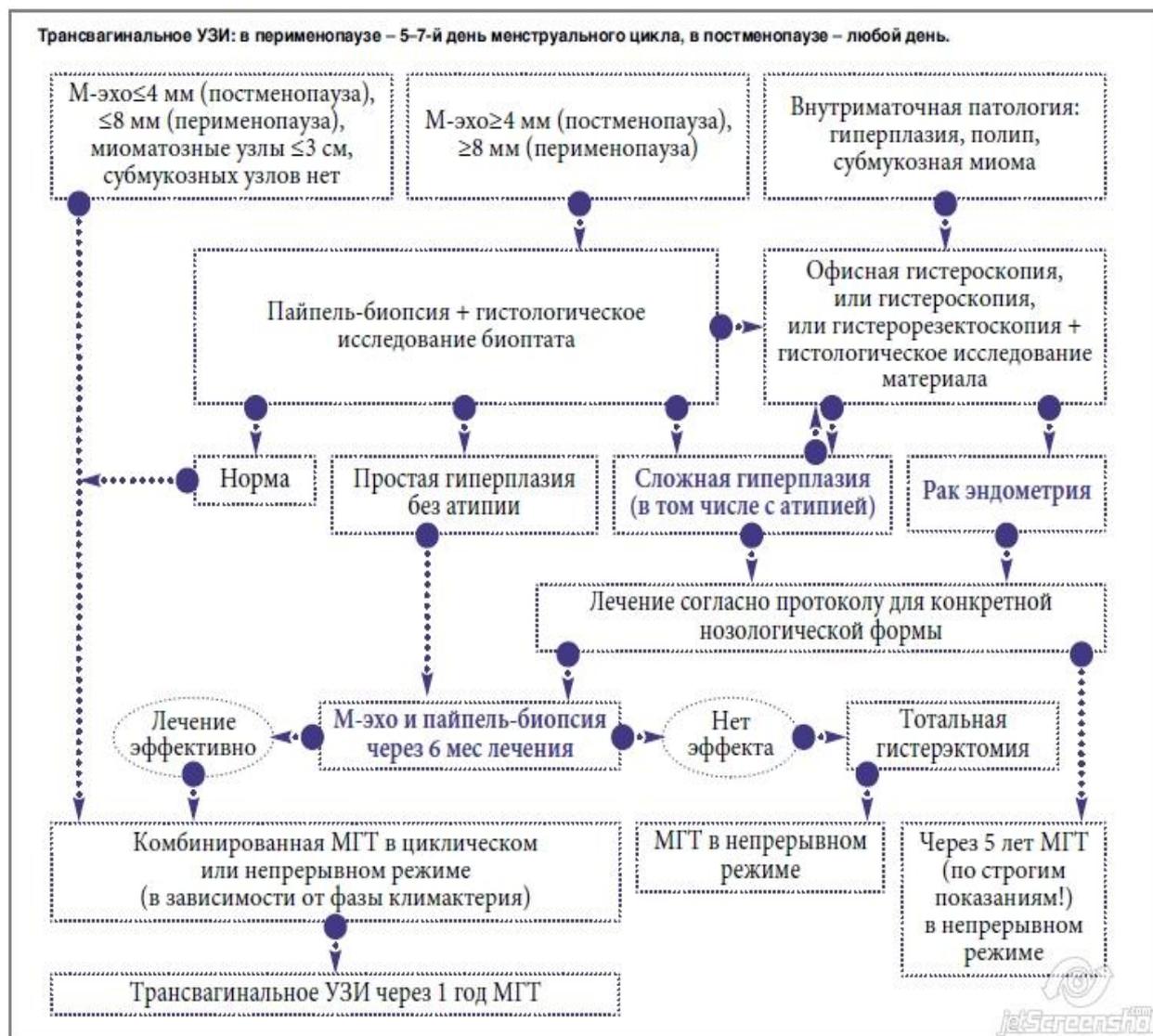
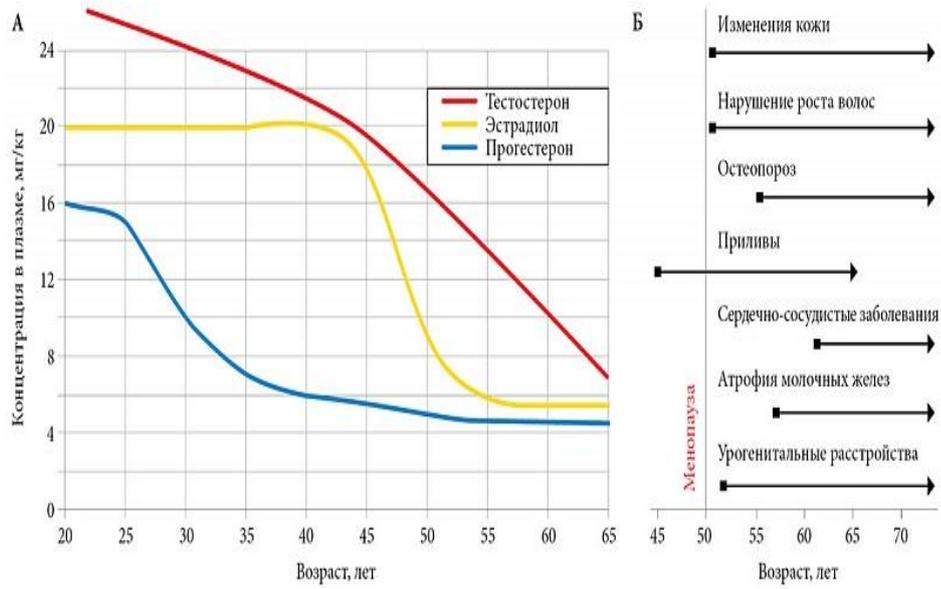


Рис.3. Изменение уровня половых гормонов, обусловленное возрастом



Учебное издание

Якутовская Светлана Леонидовна
Дуда Владимир Иванович
Мавричева Лариса Александровна
Дражина Оксана Георгиевна

**МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ:
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 20.12.2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1, 44. Уч.- изд. л. 1,66. Тираж 50 экз. Заказ 193.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

