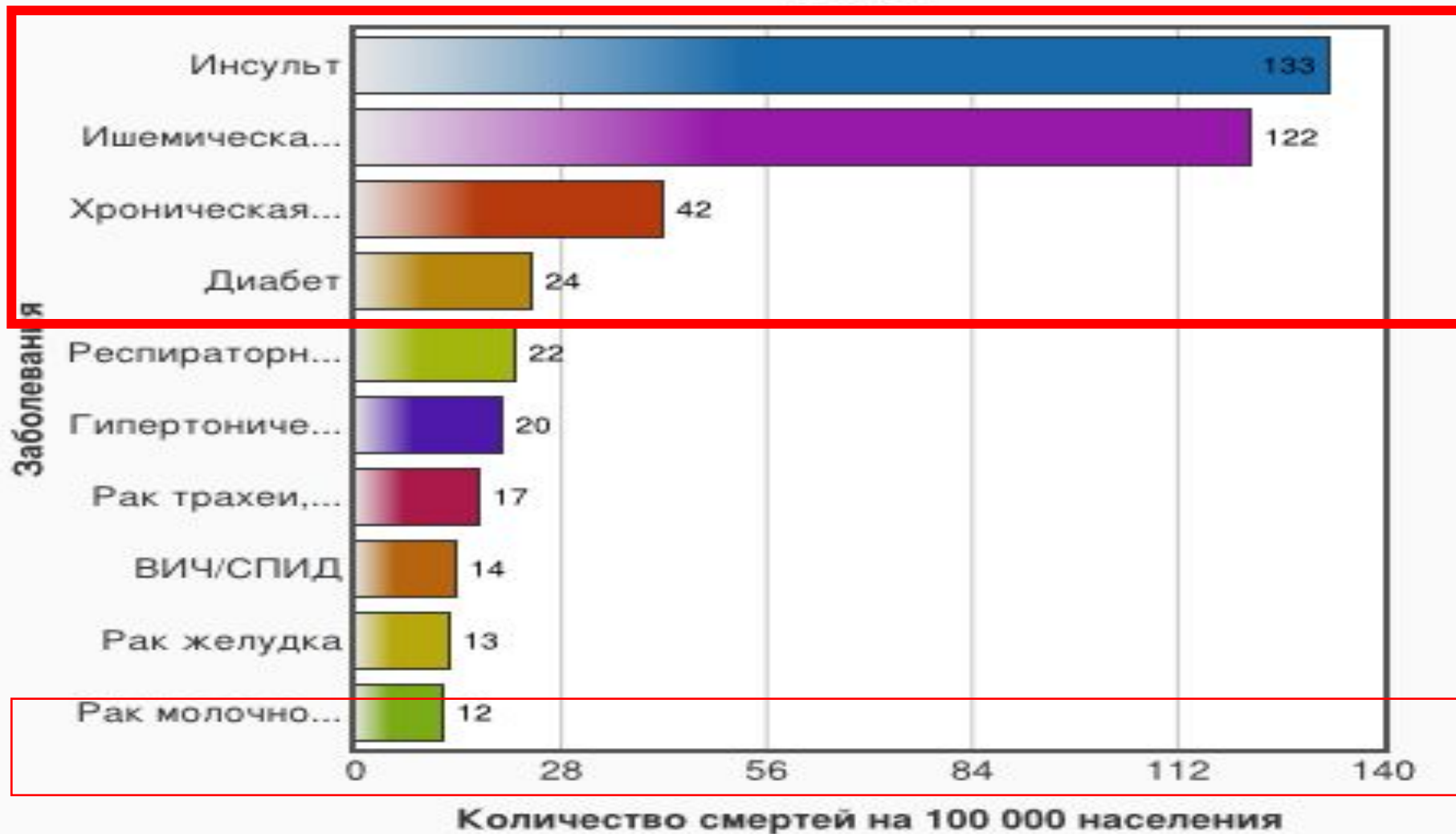




Любить или ненавидеть: МГТ

Воронцова Анна Валерьевна
Доцент кафедры акушерства и гинекологии, к.
М.Н.

**10 ведущих причин смерти женщин в
странах со средне-высоким уровнем
дохода
2011 г.**



По данным ВОЗ, *Здоровье женщин*, Информационный бюллетень N°334, сентябрь 2013 г.

ГТ У ЖЕНЩИН С КС В ВОЗРАСТЕ ДО 60 ЛЕТ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ МЕНОПАУЗЫ МЕНЕЕ 10 ЛЕТ ПРЕВЫШАЕТ РИСКИ



- ↓ КС (А)
- ↓ УГР, ГАМП (А)
- ↓ переломов (А)
- ↓ СД 2 типа (В)
- ↓ ИБС (В)
- ↓ риск колоректального рака (А)
- ↑ качества жизни (В)
- благоприятные эффекты на СТ (В)
- нет негативного влияния на массу тела (В)
- ↓ смертности на 32% (А)

- ВТЭ (А)
- Холелитиаз (А)
- Инсульты (В)
- Рак МЖ (В)



СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ ЗГТ

	Число «целевых» женщин 45-64 лет	Число циклов ЗГТ за 2008 год	Количество женщин, принимающих ЗГТ в 2008 году
Швейцария	1 000 000	2 000 000	153 846
Канада	5 000 000	6 000 000	461 538
Турция	7 000 000	3 000 000	230 769
Англия	8 000 000	11 000 000	846 154
Италия	8 000 000	3 000 000	230 769
Германия	11 000 000	16 000 000	1 230 769
Япония	18 000 000	4 000 000	307 692
Бразилия	18 000 000	9 000 000	692 308
Россия	21 000 000	1 700 000	130 769
США	40 000 000	52 000 000	4 000 000

Данные IMS, 2008

Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum



Федеральные округа России

Центральный ФО	г. Москва	38 млн. 944 тыс. 837 человек
Северо-Западный ФО	г. Санкт-Петербург	13 млн. 843 тыс. 556 человек
Южный ФО	г. Ростов-на Дону	14 млн. 003 тыс. 828 человек
Северо-Кавказский ФО	г. Пятигорск	9 млн. 659 тыс. 044 человек
Дальневосточный ФО	г. Хабаровск	6 млн. 211 тыс. 021 человек
Сибирский ФО	г. Новосибирск	19 млн. 312 тыс. 169 человек
Уральский ФО	г. Екатеринбург	12 млн. 275 тыс. 853 человек
Волжский ФО	г. Нижний Новгород	29 млн. 715 тыс. 450 человек
Крымский ФО	г. Симферополь	2 млн. 294 тыс. 888 человек

Общая численность населения России на 1 января 2015 год составляет: 146 млн. 297 тыс. 550 человек (по Роскомстат)

Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum



Показания для назначения МГТ

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

В настоящее время рекомендуется придерживаться так называемой «временной» гипотезы:

*начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет,
при длительности постменопаузы менее 10 лет.*

Перечень ранних симптомов, 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
- ↑ общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП-ХС и ↓ ЛПВП-ХС

скелетно- мышечные

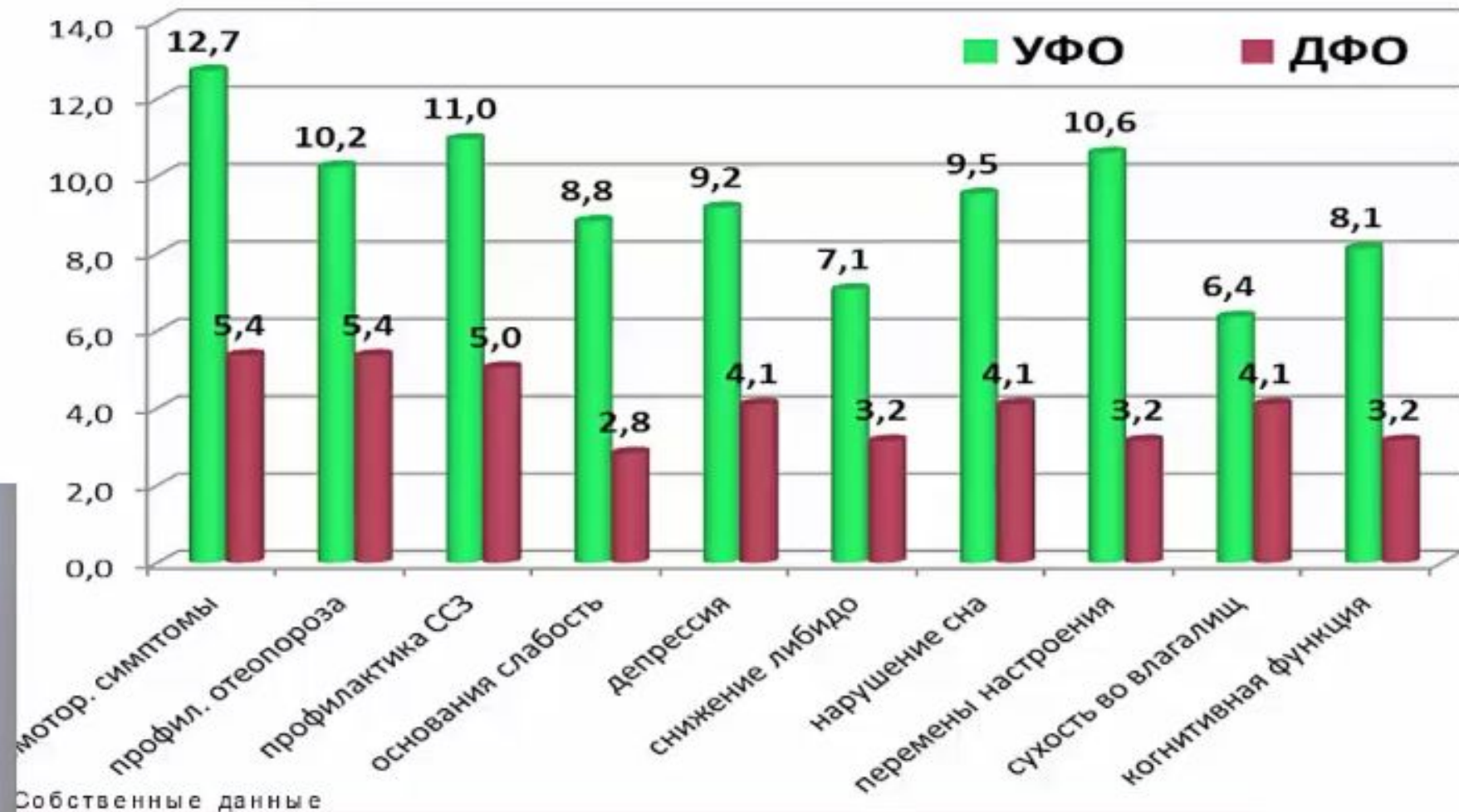
- ускорение потери костной ткани (остеопения, остеопороз)
- повышен риск переломов
- саркопения

урогенитальные симптомы

- атрофический вульвовагинит
- учащенное мочеиспускание, циститы, ургентное недержание мочи, дизурия



Основания для приема МГТ, %



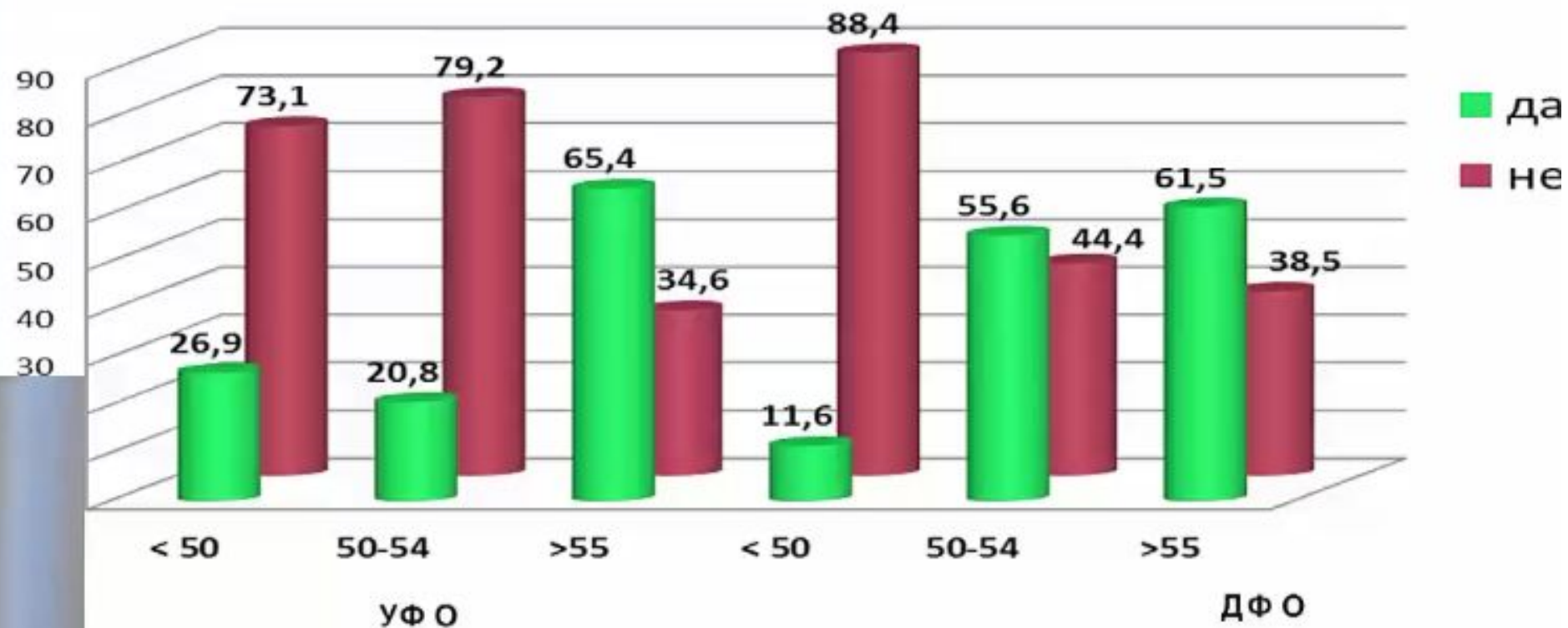
Собственные данные

Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum



Прием МГТ в зависимости от возраста, %



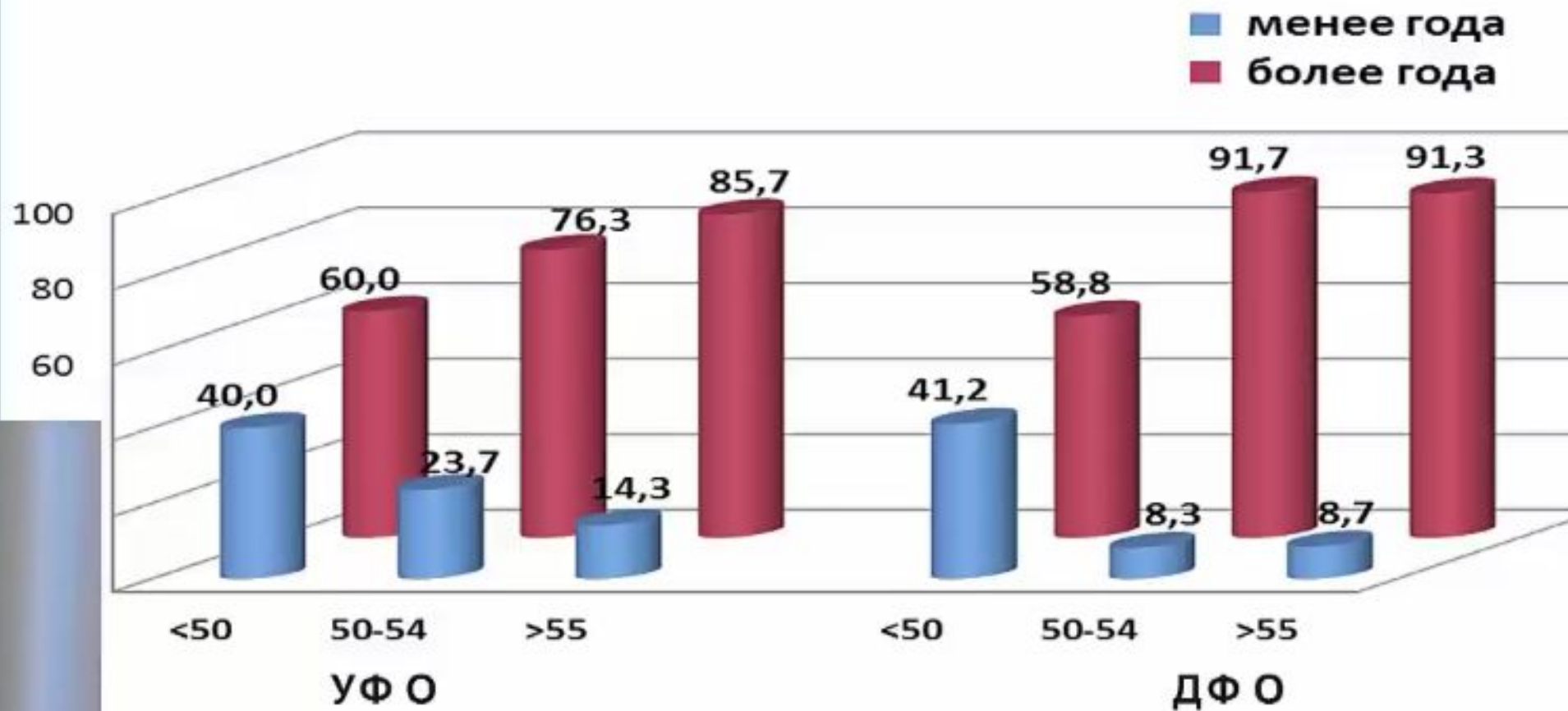
Собственные данные

Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum



Длительность приема МГТ



Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum

Преимущества и недостатки пероральной гормонотерапии

Преимущества	Недостатки
Проста в употреблении	Требуется повышенная доза
Большой клинический опыт	Различная абсорбция
Дешевая	Слабая абсорбция при болезнях или операциях на ЖКТ
Широкий выбор	Изменяют синтез белков печенью
В одну таблетку могут быть добавлены пероральные гестагены	Все таблетки содержат лактозу
Повышает ЛПВП	Нейтральный эффект или повышение триглицеридов
Снижает ЛПНП, аполипопротеин (а)	Соотношение эстрадиола и эстрогена в пользу эстрогена

Гель, особенности



Преимущества	Недостатки
Низкая доза «чистого» эстрадиола	Ежедневное дозирование
Легкое применение	Дороже пероральных
Исключено первичное прохождение через печень	Колебания абсорбции
Физиологическое соотношение E2/E1	Прогестерон не может быть добавлен в гель
Снижает триглицериды	Менее эффективна, чем пероральные формы, для уровня ЛПВП
Редкие кожные проблемы	
Постоянная система дозировки	



Пластырь, особенности

Преимущества	Недостатки
Низкая доза «чистого» эстрадиола	Дороже пероральных
Исключено первичное прохождение через печень	Колебания абсорбции
Снижает триглицериды	Сложно применять в жарком и влажном климате
Прогестерон может быть добавлен в циклическом или непрерывном режиме	Незначительное влияние на ЛПВП
Вариабельная система доз	Уровень эстрадиола в сыворотке снижается со временем



Выбор перорального или парентерального пути введения гормонов зависит от нескольких факторов:

- мотивация пациентки;
- самопроизвольные выкидыши в анамнезе, преждевременные роды, отслойка плаценты;
- состояние желудочно-кишечного тракта (заболевания печени, поджелудочной железы, желудка и кишечника);
- артериальное давление выше 170/100 мм рт. ст.;
- наличие ожирения и андрогенный тип локализации жира;
- указания на тромбозы в анамнезе, тромбофилии;
- дислиппротеинемия, особенно со значительным повышением триглицеридов;
- тяжелые мигрени;
- болезни кожи (дерматиты, аллергия);
- анкета с данными личного и семейного анамнеза (онкологические заболевания, семейные тромбофилии) (см. приложение).

Трансдермальные эстрогены не влияют на систему гемостаза

Влияние пероральных и трансдермальных эстрогенов на факторы свертываемости крови

	Пероральные эстрогены	Трансдермальные эстрогены
C-реактивный белок	↑	Нейтрально
Антитромбин III	↓	Нейтрально
Фибриноген	↓	↓
Фактор VII	Нейтрально	↓
Фактор Виллебранда	↑	Нейтрально или ↓
Протромбин	↑	Нейтрально или ↓

1. Kopper NW et al. *Development and therapy* 2008; (2) 193–202.

2. Olie V et al. *Curr Opin Hmatol* 2010(17): 457–463.

3. Nick Panay et al. *The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. Menopause International*. 2013; 19(2) 59–68

4. T. J. de Villiers et al. *Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric* 2013;16:203–204

Путь введения МГТ

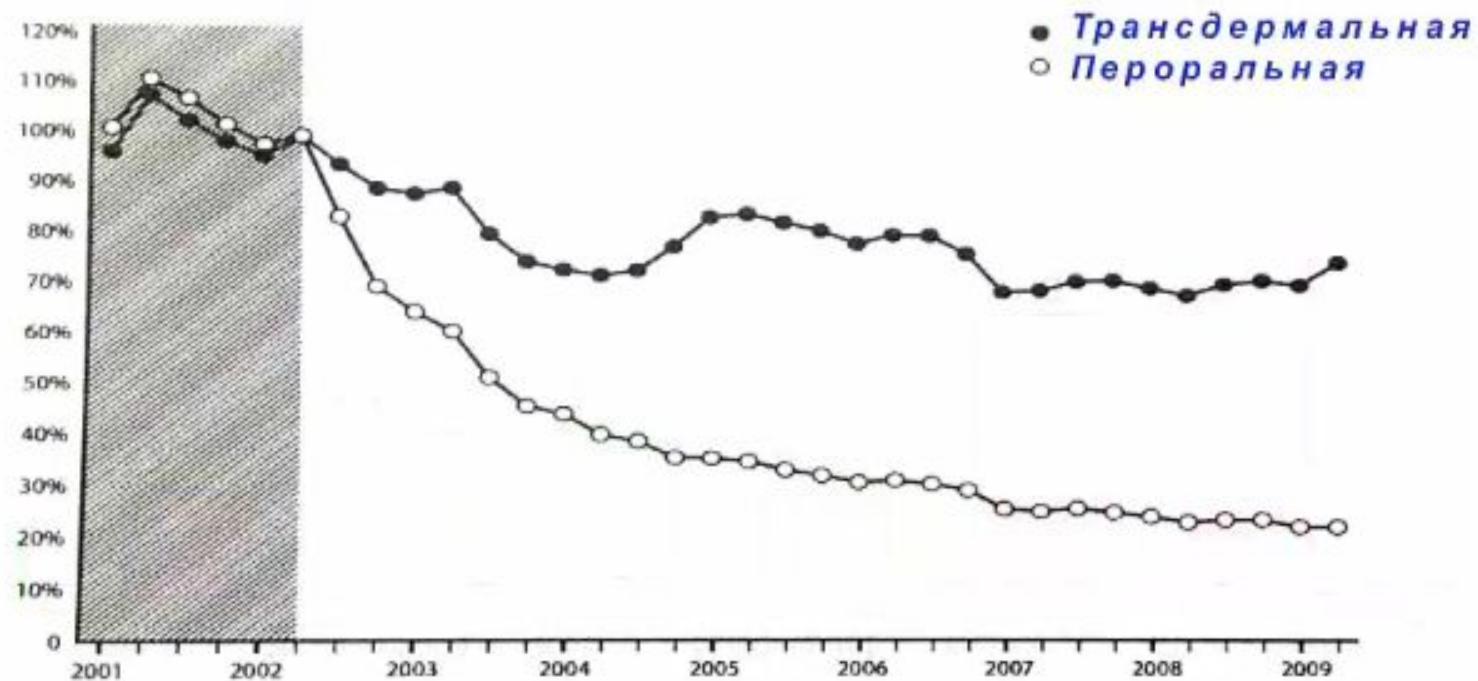


Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum



Эволюция в назначении пероральной и трансдермальной ЗГТ – до и после WHI



er B et al. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. 2009, USA

Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum



Монотерапия эстрогенами в непрерывном режиме

(женщинам с удалённой маткой)

- Эстрожель® (0,5-1доза)

1 доза аппликатора эстрожеля = 2,5 г геля = 1,5 мг эстрадиола

Циклический режим комбинированной гормональной терапии



1 доза аппликатора эстрожеля = 2,5 г геля = 1,5 мг эстрадиола

Утрожестан® - 200 -300 мг

Непрерывный режим комбинированной МГТ (женщинам с интактной маткой в постменопаузе).

Эстрожель® (0,5-1 доза)

Утрожестан® 100 мг

1 доза аппликатора эстрожеля = 2,5 г геля = 1,5 мг эстрадиола

Утрожестан® - 100 мг

Абсолютные 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

Противопоказания к некоторым гормонам:

- 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 гипертрицидемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;
- рак яичников (в анамнезе)

Причины для прекращения приема МГТ, %

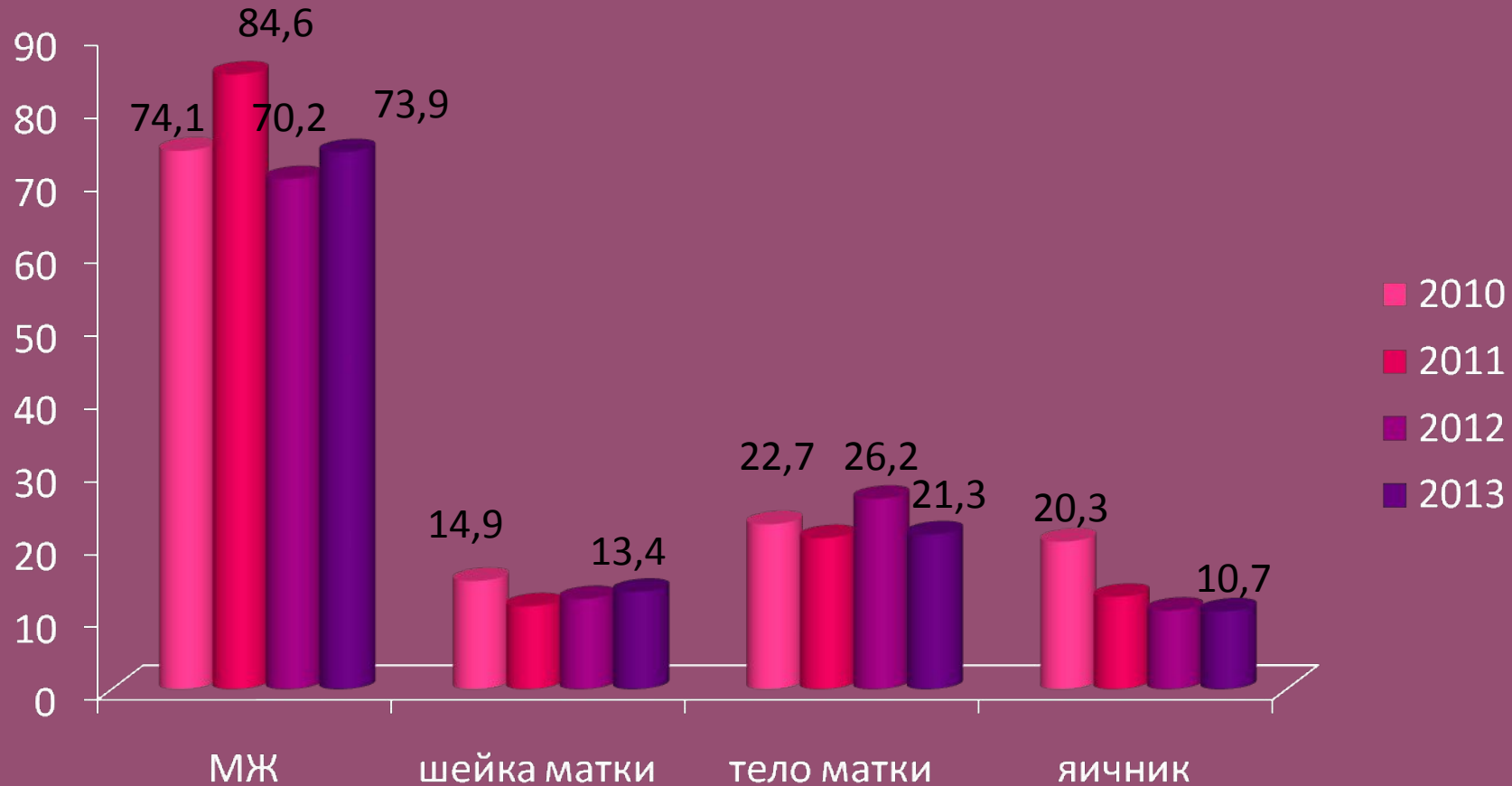


Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum

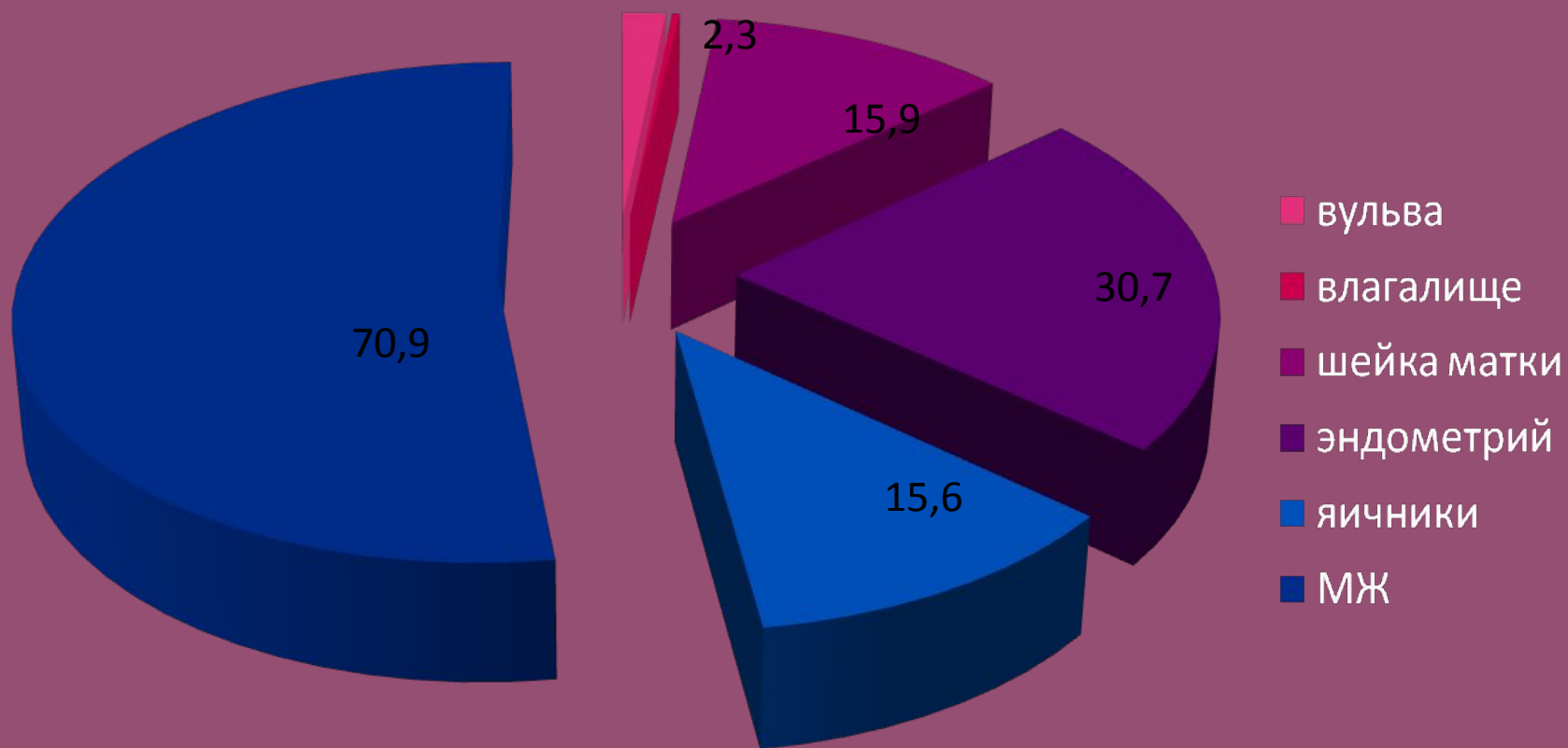


Динамика первичной заболеваемости раком РС на 100 тыс. населения



Данные МЗ Свердловской области

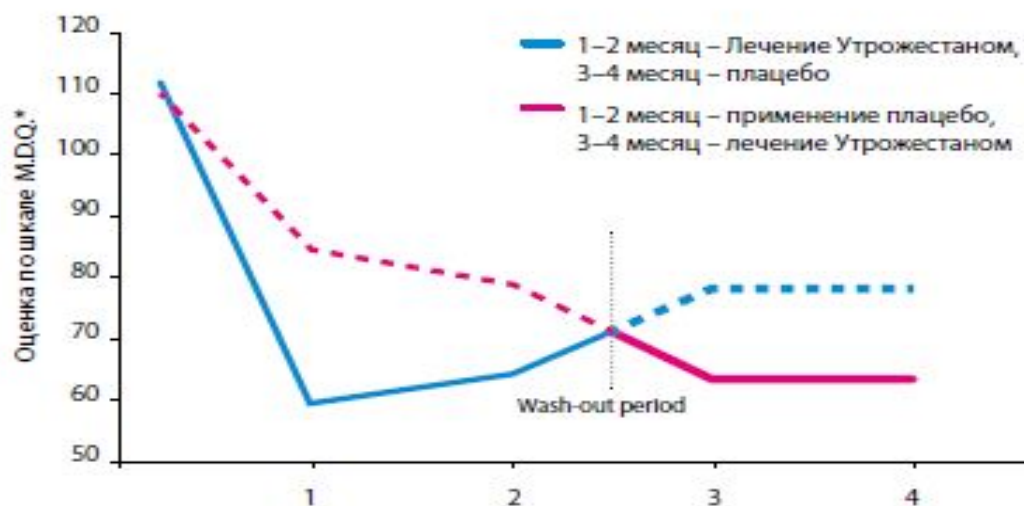
Заболееваемость в г.Екатеринбурге женской онкопатологией (Берзин С.А., 2012г., %)





Нарушения сна являются одним из самых частых симптомов климактерического синдрома и встречаются у 50% женщин в перименопаузе

Динамика тревожных расстройств на фоне перорального приема прогестерона



Естественный метаболит 5 α -прегнанонон воздействует на ГАМК-структуры головного мозга



Пероральный прием Утрожестана в схеме ЗГТ позволяет нормализовать сон, благодаря седативному действию натурального прогестерона

Аргументы против МГТ, %

ДФО УФО



бывшие данные

Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum



ФАКТОРЫ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Факторы риска РМЖ	Относительный риск (ОР)
Индекс массы тела (ИМТ) > 35 кг/м ² в репродуктивном возрасте	0,70
	
МГТ в настоящее время (> 5 лет)	1,26-2,0
Менархе до 12 лет	1,30
Злоупотребление алкоголем	1,38
ИМТ > 30 после наступления менопаузы	1,48
Высокое потребление насыщ. жиров	2,00

Распространенность рака молочной железы в различных возрастных группах

Возраст	Частота встречаемости
До 20 лет	1 случай из 1985
До 30 лет	1 случай из 229
До 40 лет	1 случай из 68
До 50 лет	1 случай из 37
До 60 лет	1 случай из 26
До 70 лет	1 случай из 24
После 70 лет	1 случай из 8

Практические рекомендации «Ведение женщин в пери- и постменопаузе», Москва, 2010

Увеличение размера юбки коррелирует с повышением риска рака молочной железы



Increasing Skirt Sizes May Hike Your Breast Cancer Risk: Study

Британские ученые в своей новой работе показали, что, повышение размера юбки на один размер каждые 10 лет увеличивает частоту случаев рака молочной железы на 33 %.

«Наше исследование показало, что увеличение размера юбки на один размер каждые 10 лет между 25 годами и возрастом > 60 лет, связано с увеличением риска рака молочной железы у женщин в постменопаузе на 33%», отметила ведущий исследователь, д-р Usha Menon, руководитель Gynecological Cancer Research Center at University College London.

Авторы изучили данные почти 93 000 женщин, зарегистрированных в британской базе данных пациенток, проходивших скрининг на онкологические заболевания (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)). Когда женщины были включены в исследование между 2005 и 2010 гг., все они были старше 50 лет и ни у одной не было выявлено рака молочной железы.



ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ (ГИ), ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ЛОКАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНОВ



Дополнительное образование эстрогенов путем ароматизации андрогенов в жировой ткани

ГИ и инсулинорезистентность способствуют снижению уровня ГСПГ¹, повышению андрогенов в плазме

Триггерные факторы

Локальный метаболизм эстрогенов: инсулин усиливает эффекты эстрогенов на клеточном уровне, потенцируя действие эстрогенов и ИПФР-1²

E_2^3 и ИПФР-1 в качестве митогенных факторов в раковых клетках молочной железы имеют взаимопотенцирующее воздействие

1. ГСПГ – глобулин-связывающий половой

глобулин

2. ИПРФ I – инсулиноподобный фактор роста I

3. E_2 - эстрадиол

АНЖЕЛИК И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

РКИ, дизайн

- один центр, 40 женщин в постменопаузе
- E2/ДРСП vs плацебо, 6 месяцев
- Критерии оценки: углеводный обмен, липидный профиль, эндотелиальная функция

Выводы

- Низкие дозы E2/ДРСП не оказывали негативного эффекта на углеводный обмен и на чувствительность к инсулину.
- Выявлены благоприятные эффекты на липидный профиль и сосудистую реактивность.

Villa P et al., Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. Fertil Steril 2011;95(1):158-63.

АНЖЕЛИК ПРЕПЯТСТВУЕТ РАЗВИТИЮ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ



Исследование, дизайн

- Контингент: здоровые женщины в постменопаузе, получающие Анжелик
- Длительность наблюдения: 2 года
- Результаты: снижение массы тела ЦЖМ* и соотношения ЦЖМ/ПЖМ** по данным ДЭРА***

*ЦЖМ – центральная жировая масса; **ПЖМ – периферическая жировая масса;***ДЭРА – двухэнергетическая радиоволновая абсорбциометрия; ****Е2 – эстрадиол; *****ДРСР - дроспиренон

Обсуждение

- Профилактика перераспределения жировой ткани и развития абдоминального ожирения на фоне комбинации Е2 ****1 мг/ДРСР 2 мг связана с конкурированием ДРСР***** с альдостероном и глюкокортикоидами на уровне минералокортикоидных рецепторов в жировой ткани (2).
- Профилактика ожирения, особенно абдоминального/висцерального, важное преимущество комбинации Е2 1 мг/ДРСР***** 2 мг в отношении всех форм рака, риск которых повышается у женщин с ожирением, в том числе рака молочной железы

1.Foidart J-M, Faustmann Th.. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(12):692-699

2.Caprio M, et al. *Endocrinology* 2011;152(1):113–125

3.C. Pichad, G. Plu-Bureau, M. Neves-e Castro, A. Gompel. *Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. Maturitas* 2008;60:10-18

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКО-КОЛЛЕГИАЛЬНОГО АУТОПСИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



Факт

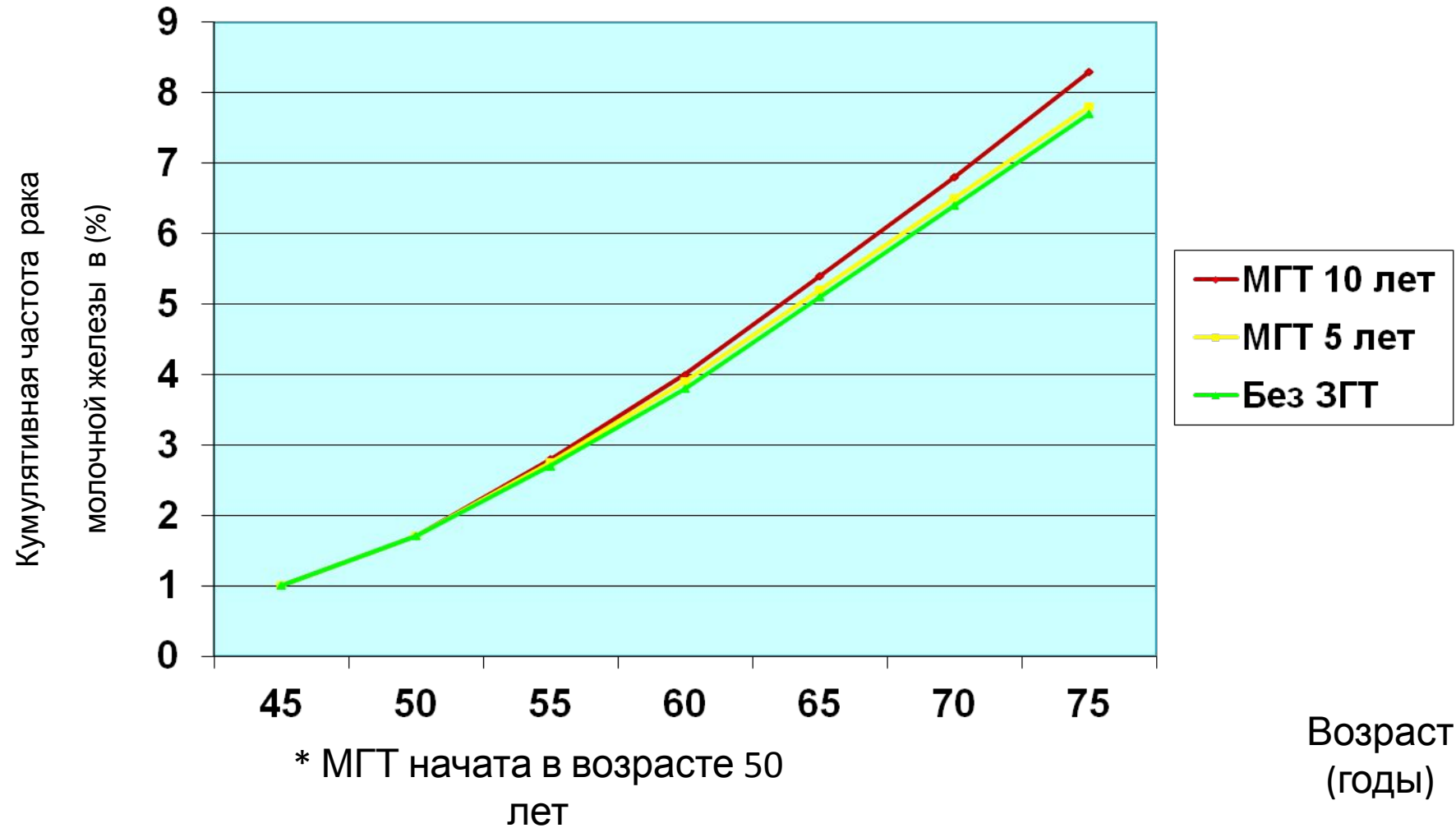
К моменту менопаузы около 40% женщин имеют спящие новообразования

Wiegatz I. Effects of endogenous and exogenous hormones on breast epithelium. Meeting Abstracts of the 12th World Congress on the Menopause. Climacteric 2008;11 (Suppl.2):56.

Следовательно

Повышение РМЖ на фоне МГТ вероятно связано с пролиферативным влиянием экзогенных эстрогенов и прогестерона на уже существующие опухоли (растут 10-15 лет), а не их канцерогенным эффектом (не инициируют их)

МГТ НЕ ОКАЗЫВАЕТ ЗНАЧИМОГО ВЛИЯНИЯ НА РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



ПОСЛЕ WHI: КОНЦЕПЦИЯ ПЕРЕСМОТРЕНА

Исследование

- Наблюдение 10,7 лет (после отмены монотерапии E2)
- Снижение заболеваемости РМЖ сохранялось и составило 0,27 по сравнению с 0,35 в группе плацебо (ОР 0,77, 95% ДИ 0,62-0,9).

Вывод

- Монотерапия эстрогенами достаточно безопасна

Le Croix AZ, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA, 2001;305:1305-1314.

МГТ и рак молочной железы

Мнение эксперта

Рост гормон-рецептор-позитивных опухолей молочных желез может стимулироваться под влиянием МГТ, но при этом они диагностируются раньше, являются более дифференцированными, что улучшает прогноз в целом. Вопросы различных эффектов отдельных прогестагенов на развитие РМЖ требуют дальнейшего прояснения.



Wiegatz I. Effects of endogenous and exogenous hormones on breast epithelium. Meeting Abstracts of the 12th World Congress on the Menopause. Climacteric 2008;11 (Suppl.2):56.

Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)



Дизайн

- Длительность наблюдения 4 года
- 727 женщин здоровых женщин в возрасте 42-58, (средний возраст 52,7 года, сроки постменопаузы ≤ 3 лет).

Три ветви исследования:

- Пероральный конъюгированный эквинный эстроген (о-КЭЭ) Премарин® (Premarin®) 0,45 мг/сут (доза ниже, чем 0,625мг/сут в WHI!) + микронизированный прогестерон (Prometrium®) в течение 12 дней
- Трансдермальный эстроген (т-Е2) пластырь Климара® в дозе 50 $\mu\text{г}/\text{день}$ + Prometrium® в течение 12 дней.
- Плацебо

Harman SM, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*, 2005; 8(1):3-12.
Miller VN, et al. Using Basic Science to Design a Clinical Trial: Baseline Characteristics of Women Enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res*. Sep 2009; 2(3): 228–239.

Результаты (промежуточный отчет)

- Исследователи не обнаружили статистически значимых различий в уровнях рака молочной железы, рака эндометрия, инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, инсульта или венозной тромбоэмболической болезни между тремя группами.



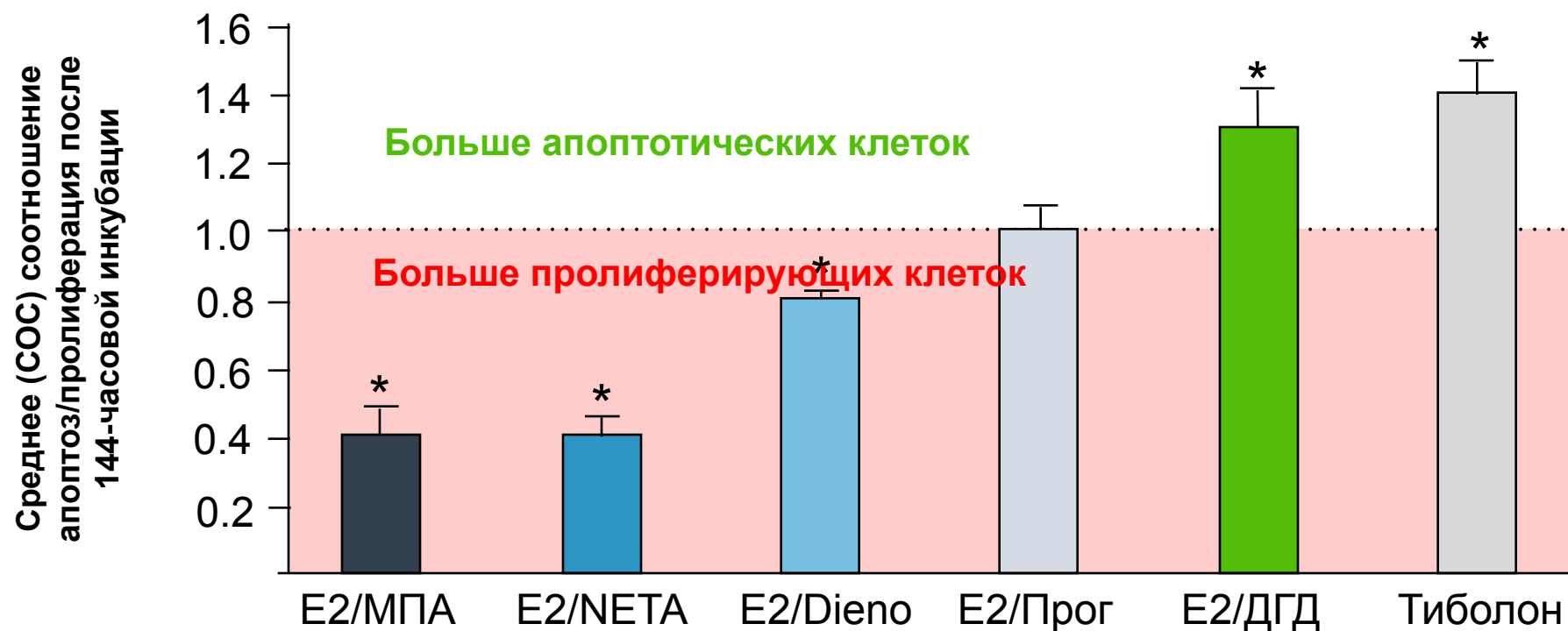
Manson JE [moderator]. Presidential Symposium: Plenary symposium #1: New findings from the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) randomized trial. Program and abstracts of the North American Menopause Society 23rd Annual Meeting; October 3-6, 2012; Orlando, Florida.

Влияние прогестагенного компонента на риски РМЖ

- Степень повышения риска при применении разных прогестагенов может быть различной^{2,3}
- Существуют данные, что синтетические прогестагены с глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью усиливают пролиферацию эпителиальных клеток молочных желез¹

1. Практические рекомендации «Ведение женщин в пери-и постменопаузе» ФГУ «НЦАГиП им В.И.Кулакова», Российской Ассоциации по Менопаузе под ред. Сухих Г.Т., Сметник В.П. и др, Москва, 2010 г.
2. Fournier A et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11.
3. Lyytinen H et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obst Gyn* 2009;113:65–73.

РАЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОГЕСТАГЕНОВ НА КЛЕТОЧНЫЕ ЛИНИИ РАКА МЖ IN VITRO

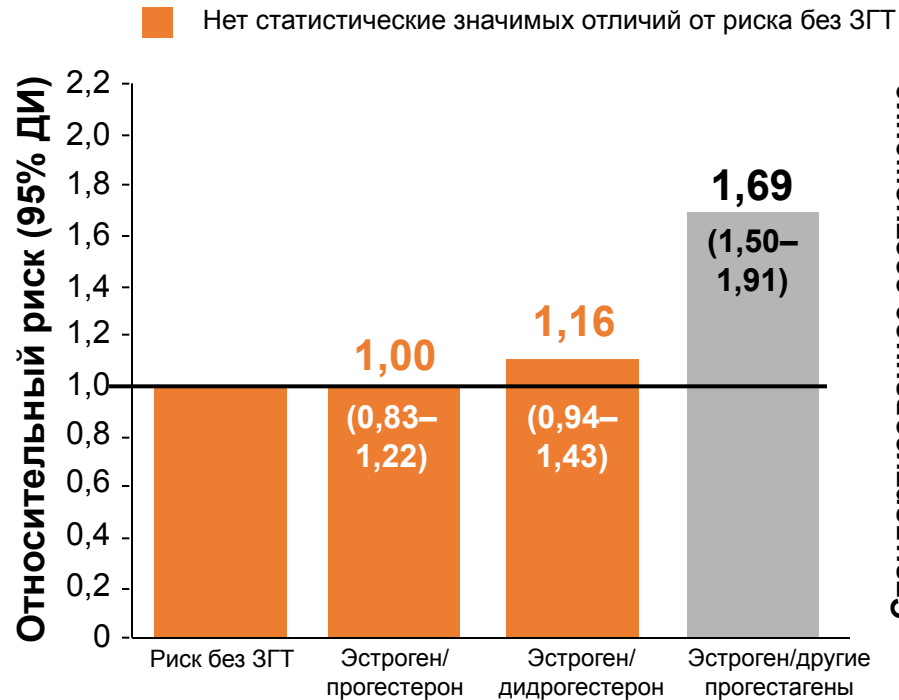


ДГД (дигидродидрогестерон) – основной активный метаболит дидрогестерона

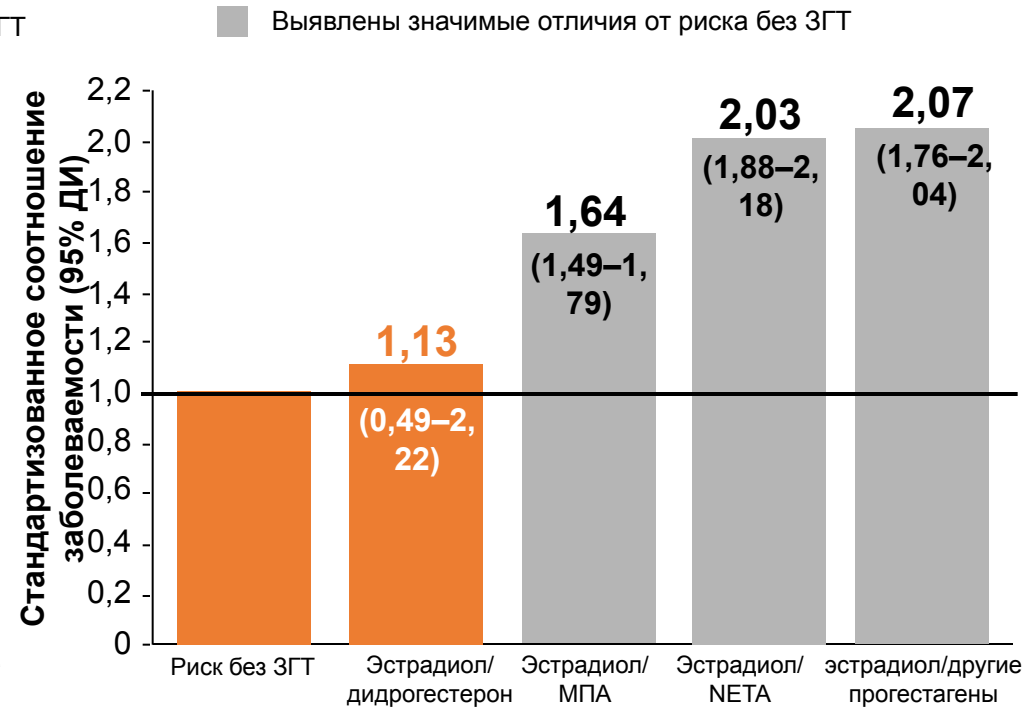
* $p < 0,05$ в сравнении с контролем

Выбор ПРОГЕСТАГЕНА И РИСК РМЖ

Французское когортное исследование E3N



Финское когортное исследование



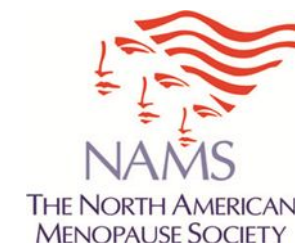
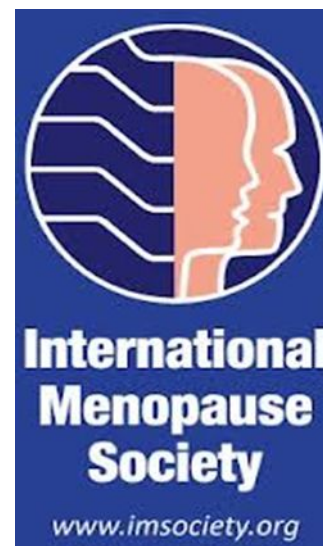
**Риск при применении разных прогестагенов отличается:
применение дидрогестерона или прогестерона может быть
предпочтительнее**

Глобальное консенсусное заключение по вопросам менопаузальной гормональной терапии



Выводы

- Риск рака молочной железы у женщин старше 50 лет, связанный с МГТ, является сложным вопросом. В первую очередь, повышение риска связано с типом прогестагена и длительностью приема. Риск рака молочной железы, обусловленный МГТ, невелик и снижается после прекращения терапии.
- Текущие данные по безопасности не поддерживают использование МГТ у выживших после рака молочной железы женщин



T. J. de Villiers, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*, 2013;16:203–204.

МГТ и рак шейки матки



Факт

Риск рака шейки матки при использовании МГТ **не повышен**

Вывод

Поскольку рак и дисплазия шейки матки не являются эстроген-зависимыми заболеваниями, **МГТ не противопоказана при наличии этих заболеваний в анамнезе**

The 2012 Hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. Menopause. 2012 Mar;19(3):257-71

МГТ и риск рака яичников

Факты

- При монотерапии эстрогенами риск рака яичников несколько повышен (ОР 1,25)
- При применении комбинированной МРТ риск рака яичников отсутствует (ОР 1,04)

Вывод

- Протективный эффект прогестагенов реализуется через усиление апоптоза эпителиальных клеток яичника

Perez-Lopez FR, et al. Peri- and post-menopausal incidental adnexal masses and the risk of sporadic ovarian malignancy: new insights and clinical management. 2010; 26(9); 631-643.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) повышает риск рака яичников?

Articles

Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies

*Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer**

Summary

Background Half the epidemiological studies with information about menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk remain unpublished, and some retrospective studies could have been biased by selective participation or recall. We aimed to assess with minimal bias the effects of hormone therapy on ovarian cancer risk.

*Analysis and writing committee listed at end of paper
Published Online
February 13, 2015

- ✓ 52 эпидемиологических исследования
- ✓ 21488 женщин с раком яичников (Северная Америка, Европа, Австралия)
- ✓ Главный анализ включал данные проспективных исследований.
- ✓ Сенситивный анализ включал данные ретроспективных исследований.

Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. [Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Lancet](#). 2015 Feb 12. pii: S0140-6736(14)61687-1. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1. [Epub ahead of print]

Критическая оценка данного исследования и выводы

- Не выяснено и не доказано наличие причинной связи между менопаузальной гормональной терапией (МГТ) и раком яичников, отмечено повышение риска серозного и эндометриоидного рака яичников, а также снижение риска муцинозного рака яичников.
- Данные основаны на результатах наблюдательного исследования, и характеризуются высоким риском погрешности с учетом факторов риска. Важно подчеркнуть, что абсолютный риск крайне низок.
- Не выявлено взаимосвязи с дозой МГТ.
- Не выявлено различий между пероральным приемом МГТ и какими-либо другими способами введения препарата.
- Авторы подтверждают, что им не был предоставлен доступ к индивидуальным данным исследования DaNoRS, а также не было поправок на предшествующее применение МГТ и массу тела пациенток.
- В данном исследовании анализируется неоднородная популяция пациентов, в части случаев данные не полны.

Joint RCOG/BMS statement: Lancet study examines use of HRT and ovarian cancer risk, 13Feb2015.

<https://www.rcog.org.uk/en/news/joint-rcogbms-statement-lancet-study-examines-use-of-hrt-and-ovarian-cancer-risk/>

Statement from International Menopause Society, Dr Rodney Baber, President IMS, 13Feb2015

http://www.imsociety.org/downloads/news/statement_on_lancet_paper_2015_02_13_rod_baber_ims_president.pdf

МГТ и риск рака эндометрия

Факт

- Непрерывный комбинированный эстроген-прогестагенный режим связан с более низкой частотой гиперплазии и рака эндометрия, чем в популяции в целом.

A. Timmermans et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010;116 (1);160-167

Рекомендации

- В настоящее время не рекомендуется назначать низкие и ультранизкие дозы эстрогенов без добавления прогестагенов вследствие потенциальной возможности развития гиперплазии и рака эндометрия.
 - В последнем мета-анализе пересмотрены показатели толщины эндометрия при раке у женщин в постменопаузе - 3 мм (чувствительность 98%); ранее принятые показатели (4-5 мм) имеют более низкую чувствительность - 90-95%.
-

Анжелик и гинекологические раки

EURAS - HRT

- Относительный риск развития гинекологического рака сопоставим у женщин, принимающих препарат Анжелик и другую непрерывную комбинированную МГТ. (ОР скорр: 0,8 (95% ДИ: 0,5-1,2)*)
- Обнаружена тенденция к снижению частоты рака молочной железы при приеме препарата Анжелик. ОР скорр: 0,7 (95% ДИ: 0,5-1,2)**



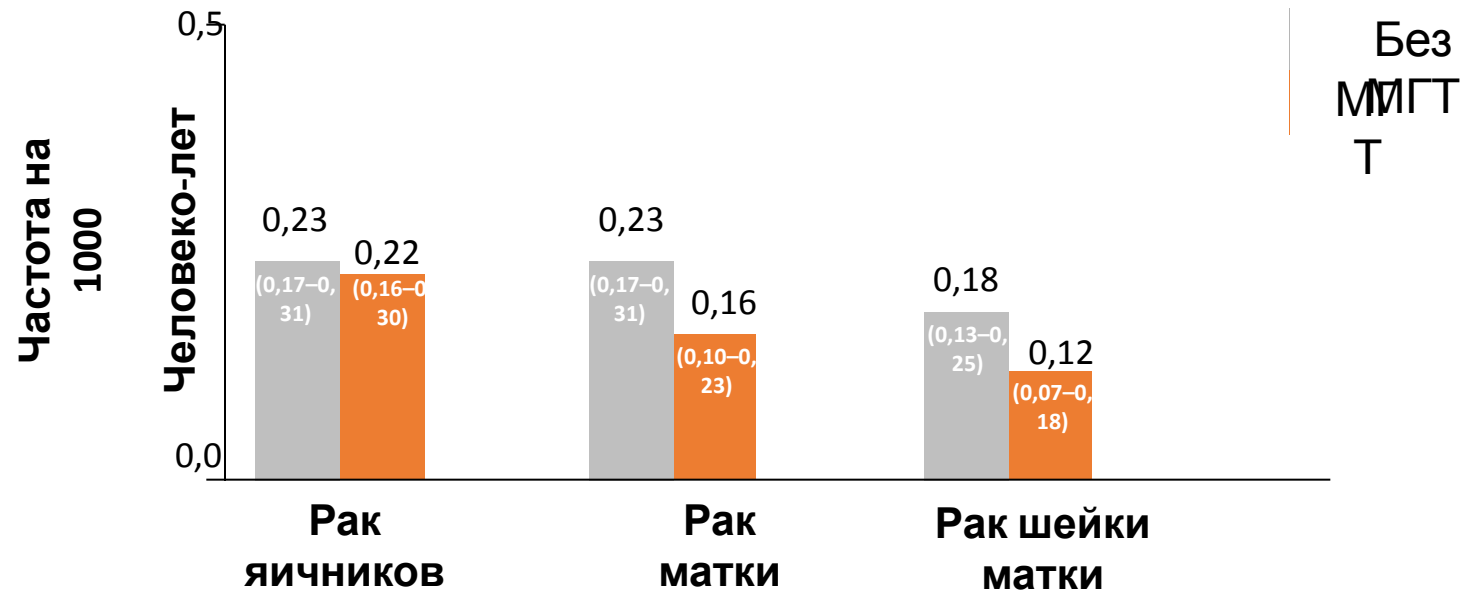
*Откорр. в зависимости от возраста

**Откорр. в зависимости от возраста, ИМТ, семейного анамнеза, образования, региона, статуса пользователя, наличия родов в анамнезе, приема КОКе (возраст первых родов, возраст менопаузы, гистерэктомия)

Gude K. EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women taking HRT). FIGO. Rome, 2012.

Гинекологический риск МГТ не выше, чем при отсутствии МГТ

- Анализ типа «случай-контроль» на данных общей врачебной практики Великобритании (n=69412)



Ключевые выводы

Частота рака молочной железы может повышаться в случае применения стандартных доз эстрогенов в комбинации с определенными прогестагенами; монотерапия эстрогенами снижает риск РМЖ, либо повышает его в малой степени только в течение очень длительного их применения (10-15 лет).



Должны быть широко внедрены скрининг и оценка рисков развития РМЖ (с применением новых методик определения генетических рисков).



Риск рака эндометрия снижается при применении комбинированной МГТ

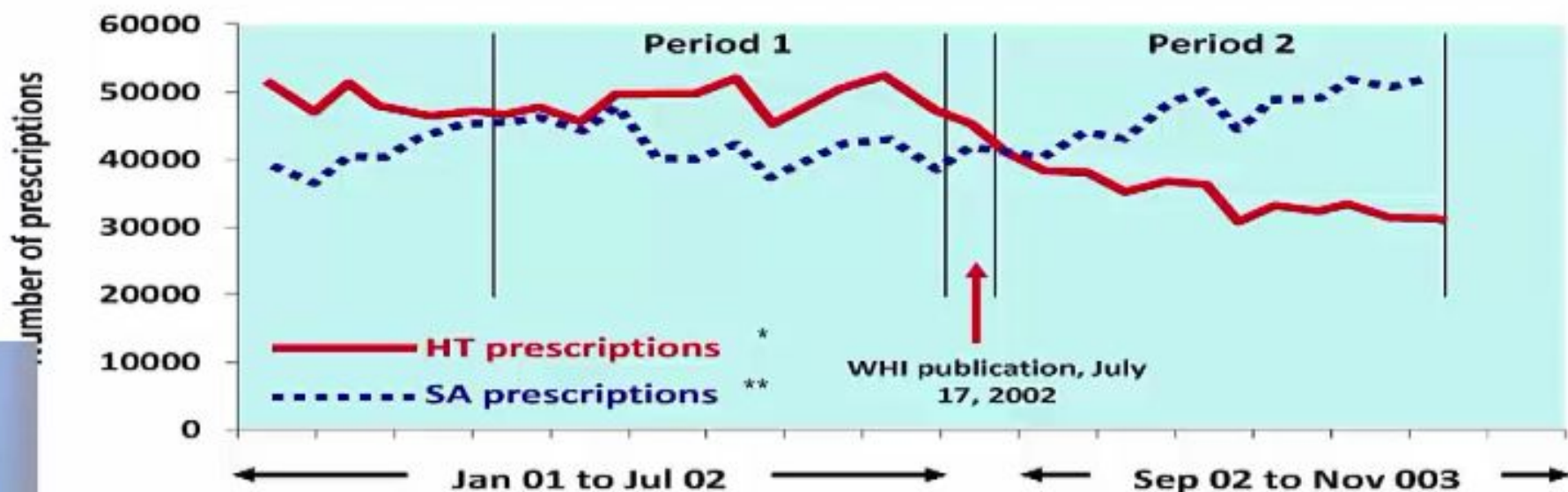


Риск рака яичников снижается при применении комбинированной МГТ и несколько повышается при монотерапии эстрогенами



Где мы находимся?

Онтарио, Канада: Применение МГТ и антидепрессантов



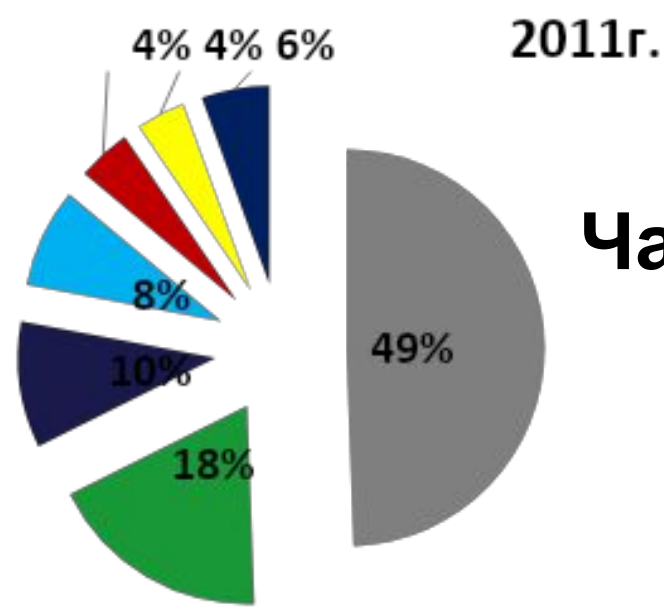
*Применение МГТ **Применение антидепрессантов

MONO THERAPY. SA SEROTONERGIC ANTIDEPRESSANTS (CITALOPRAM, FLUOXETINE, SERTRALINE, FLUVOXAMINE, TINE, VENLAFAXINE, NEFAZADONE AND TRAZADONE). McIntyre RS, et al. CMAJ. 2005 Jan 4;172(1):57-9.

Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum

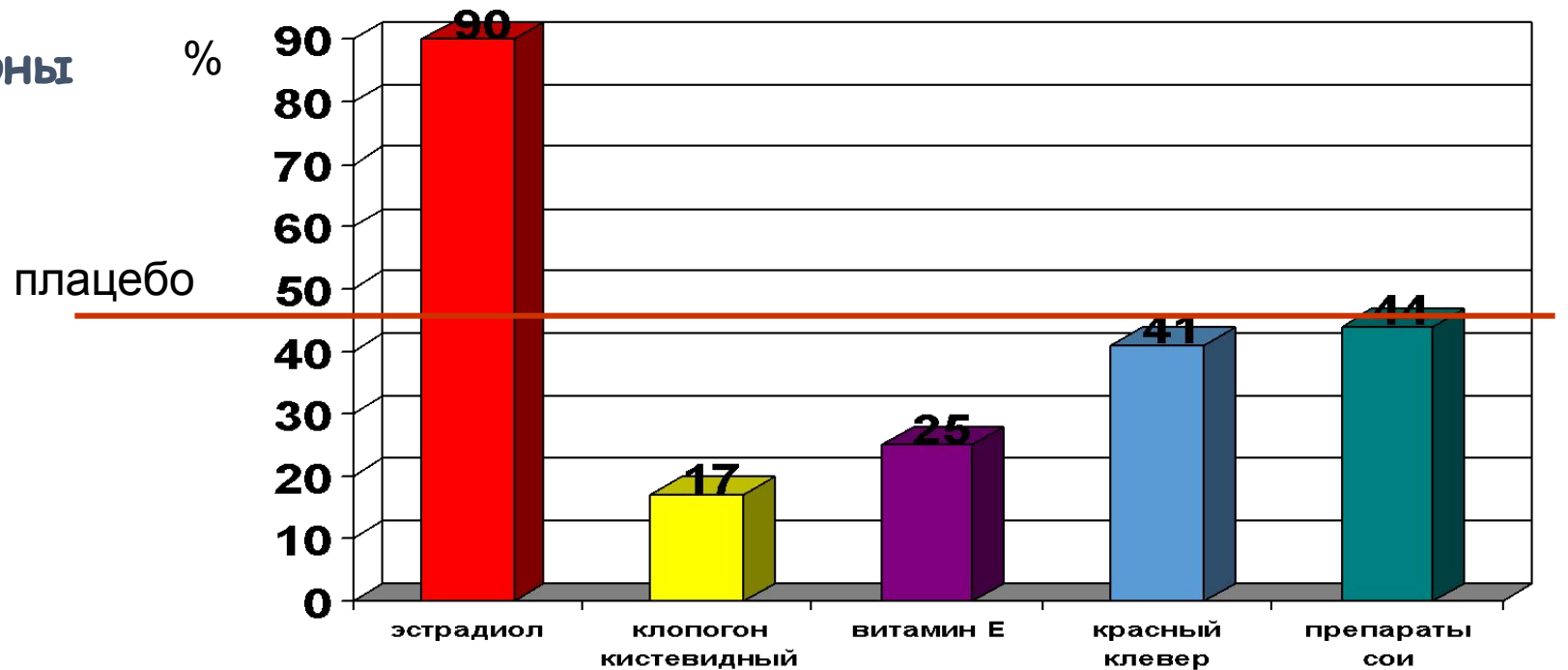




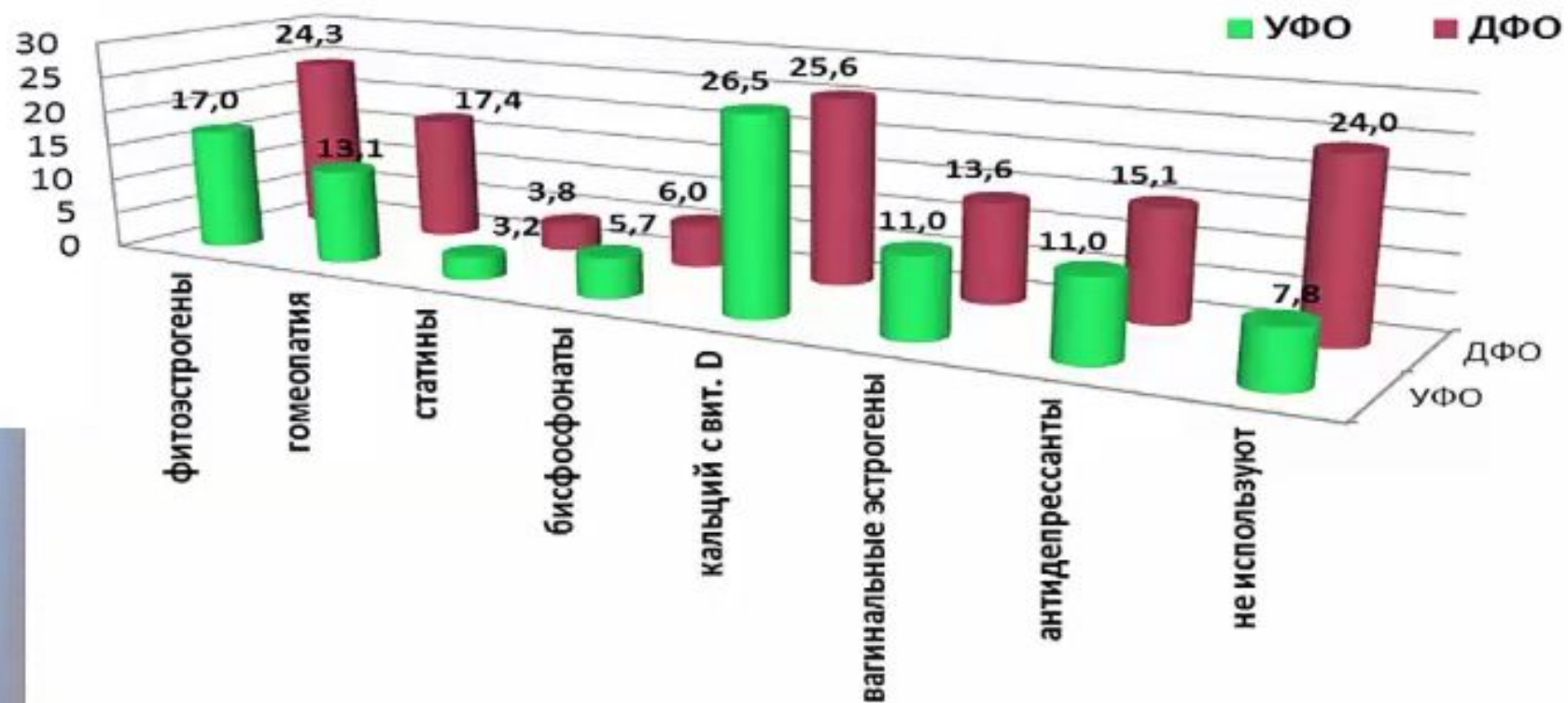
Частота использования препаратов (продажи, Россия 2011)

Коррекция «приливов»: гормоны или растительные препараты?

1. Newton KM, Reed SD et al, 2006
2. Lewis JE, Nickell LA et al, Menopause. 2006
3. Ettinger B, Ensrud K et al JAMA. 2003
4. Penotti M, Fabio E et al Fertil Steril. 2003
5. Pockaj BA, Gallagher JG et al J Clin Oncol. 2006
6. Davis SR, Briganti EM et al, 2005
7. Loprinzi CL, Sloan JA et al, J Clin Oncol. 2002
8. Pandya KJ, Morrow GR et al, Lancet. 2005
9. Guttuso T Jr, Kurlan R t al, Obstet Gynecol. 2003
10. Nesheim BI, Saetre T. Eur J Clin Pharmacol. 1981
11. Hirata JD, Swiersz LM et al, Fertil Steril. 1997
12. Chenoy R, Hussain S et al, BMJ. 1994
13. Barton DL, Loprinzi CL et al, J Clin Oncol. 1998



Использование альтернативных методов лечения



Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum

Урогенитальный синдром в менопаузе

- Частота составляет от 13% в перименопаузе до 60% в постменопаузе.
- В начале лечения препараты назначают ежедневно вагинально, по мере улучшения - 2 раза в неделю. Нет ограничения для перерывов и возобновления приема этих препаратов. Кохрановский обзор (2006) не обнаружил повышенного риска венозной тромбоэмболии.
- Положительный частичный эффект локальной эстроген-терапии может наблюдаться также при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии, ургентном недержании мочи

Триожиналь: комплексная и комфортная терапия

Симптомы вульвовагинальной атрофии:

истончение эпителия,
исчезновение гликогена,
сухость, кровоточивость,
диспареуния,
стрессовое недержание мочи,
дизурия,
зуд,
жгучая боль

Инфекция урогенитального тракта:

изменение состава влагалищной
флоры,
исчезновение лактобактерий,
воспаление,
Повышение синтеза маркеров
воспаления,



Патогенетические подходы к лечению урогенитальных нарушений в постменопаузе





INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY
THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

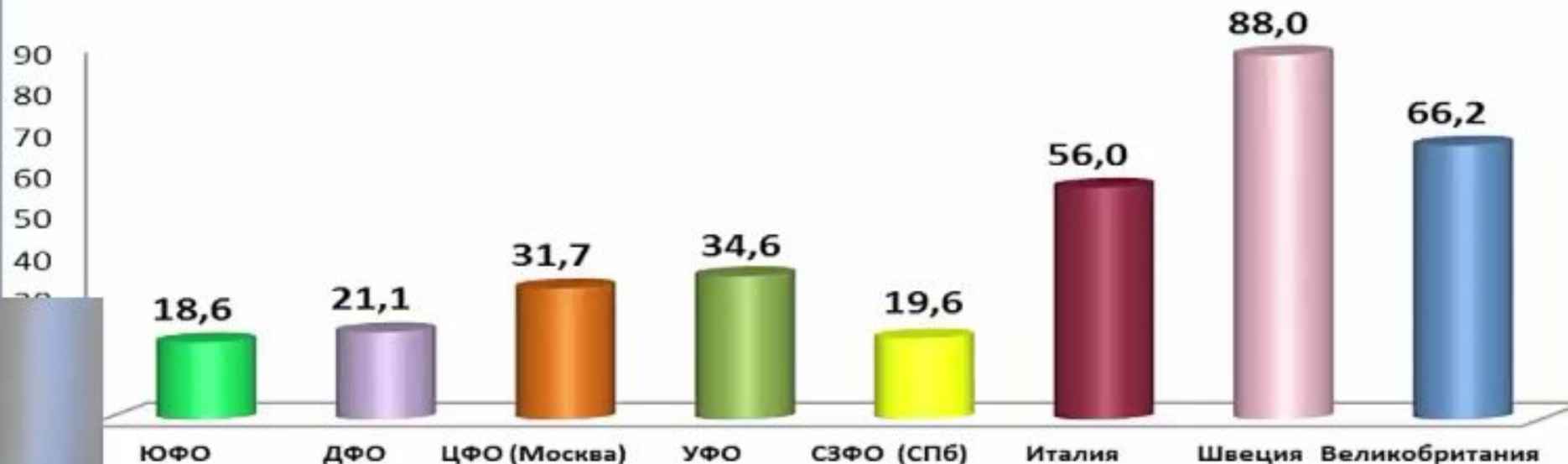
Международное общество по менопаузе (IMS) рекомендует:

Для поддержания всех преимуществ начальной дозы лечения урогенитальной атрофии терапия должна быть продолжена

ТРИОЖИНАЛЬ



Сравнительная частота приема МГТ гинекологами в некоторых округах России и странах Западной Европы



Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues March 29-30, 2008

Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum



«Потерянное десятилетие...»

A wasted decade: How one HRT scare has 'caused thousands of women 10 years of needless suffering'

By JENNY HOPE FOR THE DAILY MAIL

Thousands of women have had a 'wasted decade' of suffering since the HRT scare, according to an international panel of experts.

A major reassessment of the research into hormone replacement therapy has concluded that menopausal women were the victims of 'mass fear' generated by findings from ten years ago.

Many of the conclusions reached by the 2002 study, including the raised risk of breast cancer, have now been overturned.

British doctors are calling for the rules on prescribing HRT to be rewritten, allowing a new generation to benefit from bone protection and improved quality of life.

At present, women in their 50s are told to use hormone replacement therapy drugs for the shortest period of time that is possible and not for longer than five years.

Some younger doctors have never prescribed HRT because they wrongly believe the risks of the treatment outweigh the benefits, it is claimed.

The new analysis of the evidence by leading experts – including clinicians from the US

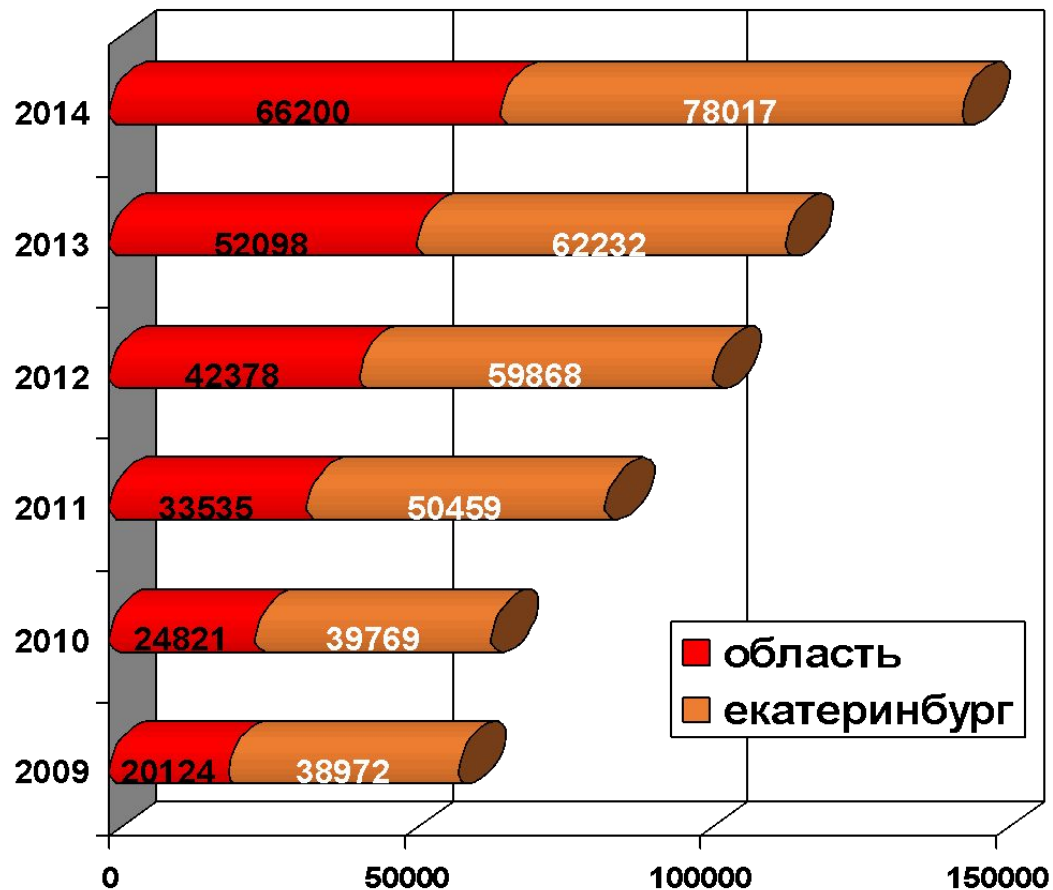
Эксперты полагают, что страх МГТ-2002 лишил тысячи женщин облегчения симптомов, которое могла обеспечить МГТ



Дни ЗГТ в России 2015

Consilium Medicum

Применение МГТ: количество циклов за 5 лет



- Частота применения МГТ в Свердловской области за 5 лет увеличилась в 2,4 раза
- Частота применения в г. Екатеринбурге – увеличилась за 5 лет в 2 раза
- Частота применения МГТ только в области за 5 лет увеличилась в 3,3 раза, но все равно меньше, чем в г. Екатеринбурге

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Дополнительные источники информации

Menopause International - The Journal of the British Menopause Society, Eddie Morris and Heather Currie (eds), Sage Publications.

Climacteric - The Journal of the International Menopause Society, Nick Panay (ed.), Informa Press.

Maturitas - The Journal of the European Menopause Society, Margaret Rees (ed.), Elsevier Press.

Management of the Menopause: The Handbook, 5th ed. Rees M et al. (eds), 2009, RSM Press, London.

Premature Menopause: A Multidisciplinary Approach Eds Singer D Hunter M WileyBlackwell London.

Рекомендованные веб-сайты

- www.thebms.org.uk (British Menopause Society site - see consensus statements)
- www.imsociety.org (International Menopause Society - see consensus statements)
- <http://emas.obgyn.net/> European Menopause Society
- www.mhra.gov.uk (the medical and Healthcare Products Regulatory Agency)
- <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> (WHO osteoporosis fracture risk calculator)
- www.nos.org.uk (National Osteoporosis Society - professionals and patients)
- www.menopause.org (North American Menopause Society)
- <http://www.ema.europa.eu/ema/> European Medicines Agency
- <http://nccam.nih.gov/health/alerts/menopause/> National Centre for Complementary and Alternative Medicine Alternative therapies for managing menopausal symptoms.
- <http://www.pewfh.co.uk> (useful information for woman's health in primary care).
- <http://dietary-supplements.info.nih.gov> The NIH Office of Dietary Supplements
- http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/wp_ostco_update.htm Royal College of Physicians Guidelines on Osteoporosis

Информационные ресурсы для женщин

- <http://www.womens-health-concern.org/> (Women's Health Group - including 'ask the experts')
- www.menopausematters.co.uk (very informative menopause website)
- www.pms.org.uk (Premenstrual Syndrome website)
- www.nos.org.uk (National Osteoporosis Society - professionals and patients)
- <http://www.daisynetwork.org.uk/> (Premature Menopause Society website)
- www.womens-health-alliance.org.uk/ (Group of Women's Health Charities)