



Библиотека
врача-специалиста

Гинекология
Терапия
Эндокринология

И.В. Мадянов, Т.С. Мадянова

Менопаузальная гормональная терапия

В помощь терапевту
и врачу общей практики



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

ЦЕЛЬ, ПОКАЗАНИЯ, КОМПОНЕНТЫ И РЕЖИМЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Цель МГТ — частично восполнить дефицит половых гормонов, используя такие минимально оптимальные дозы гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние женщины и обеспечить профилактику поздних обменных нарушений [59].

В результате МГТ должны быть достигнуты два основных эффекта: увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества.

Показания для назначения МГТ [47]:

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

КОМПОНЕНТЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

МГТ может осуществляться посредством монотерапии (как правило, эстрогенами) и комбинированной терапии, когда схема лечения включает сочетание эстрогенов с прогестагенами.

Эстрогены. На начальных этапах становления МГТ была ориентирована на извлечение пользы исключительно от восполнения у женщины дефицита эстрогенов. Использование в составе МГТ эстрогенов, близких к натуральным гормонам, возможность гибкого применения различных путей их введения обеспечили их широкое использование и накопление убедительных данных о благотворном влиянии этого компонента МГТ на организм женщины в периоды пре- и постменопаузы.

Чаще всего эстрогены принимают внутрь, существуют также формы для трансдермального (кожные пластыри, гели) и интравагинального (в виде влагалищных таблеток, свечей, крема) путей введения. Для МГТ используются исключительно натуральные эстрогены, которые в отличие от синтетических эстрогенов (этинилэстрадиол) безопасны. Пероральные формы содержат эстрадиола валерат (ЭВ) или эстрадиол-17 β (Э17 β), трансдермальные — ЭВ, Э17 β , эстрадиол или эстрадиола гемигидрат. Для локальной эстрогенотерапии (внутривагинального введения) в России используется эстриол.

Каждый способ введения эстрогенов имеет свои преимущества и недостатки (табл. 5).

Важно отметить, что в последние годы при подборе компонентов МГТ рекомендуется придерживаться концепции минимально эффективных доз. Во многих исследованиях было убедительно показано, что низкодозированные и ультранизкодозированные эстрогены имеют более благоприятный профиль по сравнению с ранее используемыми стандартными дозами гормонов [104]. Именно поэтому в современных препаратах дозы эстрогенов достаточно низкие и соответствуют уровню таких в крови молодых женщин. Для препаратов,

Таблица 5
Сравнительный анализ пероральных, парентеральных (трансдермальных) и местных эстрогенсодержащих лекарственных средств, используемых при менопаузальной гормональной терапии

Средства	Преимущества	Недостатки
Пероральные (таблетки, драже, капсулы)	• Благоприятное влияние на липидный профиль плазмы (снижение атерогенности). • Позитивное влияние на эндотелий сосудов (повышение синтеза оксида азота, простациклина и др.), что способствует снижению их резистентности	• Требуются относительно высокие дозы для достижения эффекта. • Снижение всасывания при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). • Противопоказаны при тяжелых дисфункциях печени, морбидном ОЖ, АД >170/100 мм рт.ст., риске тромбозов, желчнокаменной болезни (ЖКБ) и гипертриглицеридемии (ГТГ)
Парентеральные (накожные пластыри, гели)	• Можно применять при болезнях печени, ЖКТ, морбидном ОЖ, АД >170/100 мм рт.ст., риске тромбозов, ЖКБ и ГТГ	• Противопоказаны при болезнях кожи (дерматиты, аллергия). • При сохранной матке требуют обязательной комбинации с прогестагенами
Местные (вагинальные свечи, мази, капсулы)	• Отчетливый регресс симптомов, связанных с урогенитальной атрофией (сухость влагалища, зуд, диспареуния). • Могут оказывать позитивное влияние при рецидивирующих урогенитальных инфекциях. • Не требуют добавления в схему лечения прогестагенов	• Лишены системного действия, а потому и многих позитивных эффектов, присущих пероральной и парентеральной МГТ, в том числе направленных на профилактику поздних обменных нарушений

содержащих Э17β или эстрадиола валерат, стандартной дозой является 2 мг/сут, низкой — 1 мг/сут и ультранизкой дозой — 0,5 мг/сут. Последняя доза признана для пероральных форм эстрогенов минимально эффективной, потому что дозы ниже 0,5 мг/сут перестают купировать вазомоторные симптомы. Для трансдермальных препаратов, например, для кожного пластыря, ультранизкой считается доза 14 мкг/сут [47].

Трансдермальные формы эстрогенов являются альтернативой пероральным формам. Оба пути введения имеют целью получение системных эффектов эстрогенов и потому не используются одновременно.

Локальные формы эстрогенов, которые в России представлены исключительно производными эстриола (табл. 6), могут использоваться или как дополнение к системным эстрогенам, или в качестве самостоятельного лечебного средства.

Применение монотерапии эстрогенами для достижения системных эффектов возможно только при удаленной матке, в других случаях требуется обязательное включение в состав МГТ прогестагенов.

Таблица 6

**Препараты — производные эстриола
для внутривлагалищного введения**

Состав	Форма выпуска
Эстриол 1 мг	Крем вагинальный
Эстриол 0,5 мг	Свечи вагинальные
Эстриол 0,2 мг, Прогестерон 2,0 мг, культура лактобактерий <i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini</i>	Капсулы вагинальные
Эстриол 0,03 мг, ацидофильные лактобактерии	Таблетки вагинальные

Прогестагены. При сохранной матке сочетание эстрогенов с прогестагенами позволяет защищать эндометрий от гиперпластических процессов.

Если раньше с прогестагенным компонентом связывали потенциально нежелательные эффекты МГТ — увеличение риска тромбозов, неблагоприятное влияние на углеводный обмен, липидный профиль плазмы [28], то в настоящее время, благодаря расширению линейки прогестагенов, появилась возможность не только избегать их отрицательного воздействия на метаболизм, но и извлекать от использования этого компонента в составе менопаузальной гормональной терапии дополнительный терапевтический эффект (табл. 7).

Таблица 7

**Дополнительные фармакологические свойства
прогестагенов, используемых при менопаузальной
гормональной терапии**

Прогестаген	Дополнительные свойства
Прогестерон микронизиро- ванный	• Метаболическая нейтральность. • Нейропротективное действие, нормализация сна. • Не снижает кардиопротективное действие эстрогенов
Дидрогестерон	• Метаболическая нейтральность. • Не снижает кардиопротективное действие эстрогенов
Медрокси- прогестерона ацетат	• Остаточная глюкокортикоидная активность. • Умеренная андрогенная активность. • Потенциальное увеличение риска тромбозов, риска РМЖ
Левоноргестрел	• Андрогенная активность. • Выраженное антиэстрогенное действие
Ципротерона ацетат	• Выраженное антиандрогенное действие. • Остаточная глюкокортикоидная активность

Окончание табл. 7

Прогестаген	Дополнительные свойства
Норэтистерона ацетат	• Умеренная андрогенная активность. • Умеренная антиэстрогенная активность. • Потенциальное увеличение риска тромбозов, риска РМЖ
Диеногест	• Метаболическая нейтральность. • Антиандрогенное действие
Дроспиренон	• Метаболическая нейтральность. • Антиминералокортикоидная активность. • Антиандрогенное действие

К примеру, наличие у дроспиренона антиминералокортикоидного действия актуализирует его использование при МГТ у женщин с артериальной гипертензией (АГ) и абдоминальным ОЖ [6]. Антиандрогенные эффекты этого прогестагена могут стать дополнительным «бонусом» для женщин, подверженных в переходном периоде андрогенной дерматопатии — алопеции, акне, гирсутизму [99]. Способен снизить выраженность подобных косметических дефектов прогестаген с антиандрогенными свойствами — ципротерона ацетат (ЦПА), который также используется в составе комбинированной МГТ [25]. Прогестаген дидрогестерон не снижает протективное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, не оказывает отрицательного воздействия на углеводный обмен, что создает преимущество схемам, включающим его в МГТ у женщин с СД и ожирением [17].

С другой стороны, отсутствие метаболической нейтральности, которое предполагает потенциально неблагоприятное влияние на углеводный, липидный и другие обмены, может ограничить применение отдельных прогестагенов в составе МГТ.

Неблагоприятное влияние на обмен липидов и углеводов оказывают те прогестагены, которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторами стероидных гормонов, способны частично оказывать андрогенный и глюкокортикоидный эффект. Андрогенным эффектом обладают все производные норэтистерона, медроксипрогестерона ацетата (МПА). Глюкокортикоидный эффект свойствен МПА, ЦПА. К примеру, МПА и левоноргестрел (ЛНГ) способны ухудшать углеводный обмен, а потому их нельзя использовать при МС и СД. В свою очередь норэтистерона ацетат (НЭТА) и ЛНГ неоднозначно влияют на липиды плазмы. Они могут способствовать одновременно и снижению в плазме уровней триглицеридов (положительный эффект), и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) (отрицательный эффект), а потому предсказать, какой эффект при назначении этих прогестагенов в каждом конкретном случае будет превалировать, практически невозможно.

Именно поэтому при прочих равных условиях (когда нет специальных показаний) при выборе препарата для комбинированной МГТ лучше отдавать предпочтение прогестагенам с метаболической нейтральностью.

Тиболон. Возможности пероральной МГТ в последние годы значительно расширились благодаря внедрению в клиническую практику принципиально нового гормонального средства — синтетического стероида тиболона, селективного модулятора эстрогенных рецепторов [104]. Обладая практически всеми достоинствами средств системной МГТ, он имеет ряд преимуществ. В частности, в отличие от комбинированных (эстроген-прогестагенных) препаратов тиболон не оказывает негативного влияния на

маммографическую плотность молочной железы, не стимулирует пролиферативную активность в эндометрии.

Одно из самых существенных достоинств тиболона, которое единодушно отмечает большинство исследователей, — его способность улучшать либидо, что имеет самые позитивные последствия для улучшения настроения женщины и повышения ее самооценки.

При осуществлении МГТ могут быть использованы различные режимы.

РЕЖИМЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время используют три основных режима МГТ:

- монотерапия эстрогенами или прогестагенами;
- циклическая комбинированная (эстроген + прогестаген) терапия;
- монофазная (или непрерывная) комбинированная (эстроген + прогестаген) терапия.

Монотерапия эстрогенами обычно назначается женщинам с удаленной маткой. Эстрогены вводят внутрь (в таблетках) или парентерально (накожно — с помощью гелей и пластырей, внутривлагалищно — посредством таблеток, кремов, свечей, колец).

Монотерапия прогестагенами (микронизированный прогестерон — внутрь или интравагинально, дидрогестерон — внутрь, ЛНГ — внутриматочно) назначается в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов.

Циклическая комбинированная гормонотерапия включает комбинацию эстрогенов с прогестагенами

Таблица 8

**Современные гормональные препараты для менопаузальной гормональной терапии,
зарегистрированные в России**

Состав	Перерыв в приеме	Кровотечение
Комбинация для циклического приема: эстроген + прогестаген		
ЭВ 2 мг + левоноргестрел 0,15 мг	7 дней	Да
Э17β 1 мг, 2 мг + дидрогестерон 10 мг	Нет	Да
ЭВ 2 мг + норгестрел 0,15 мг	7 дней	Да
ЭВ 2 мг + медроксипрогестерона ацетат 10 мг	7 дней	Да
Э17β 2 мг + норэтистерона ацетат 1 мг	Нет	Да
ЭВ 2 мг + ципротерона ацетат 10 мг	7 дней	Да
Комбинация для непрерывного приема (монофазные препараты): эстроген + прогестаген		
Э17β 0,5 мг, 1 мг + дидрогестерон 2,5 мг, 5 мг (соответственно)	Нет	Нет
Э17β 0,5 мг, 1 мг + дроспиренон 1 мг, 2 мг (соответственно)	Нет	Нет

Окончание табл. 8

Состав	Перерыв в приеме	Кровотечение
ЭВ 1 мг, 1 мг, 2 мг + медроксипрогестерона ацетат 2,5 мг, 5 мг, 5 мг (соответственно)	Нет	Нет
Э17β 2 мг + норэтистерона ацетат 1 мг	Нет	Нет
ЭВ 2 мг + диеногест 2 мг	Нет	Нет
Эстрогены		
Э17β 50 мкг/сут (7-дневный пластырь; 4 шт. в упаковке)	При удаленной матке — непрерывно или с 7-дневными перерывами. При интактной матке — в комбинации с прогестагенами в циклическом или непрерывном режиме	- Нет — при удаленной матке и непрерывном режиме; - Да — при интактной матке и циклическом режиме
ЭВ 2 мг		
Эстрадиола гемигидрат: - гель для наружного применения 0,1% (0,5 мг); - гель для наружного применения 0,1% (1 мг)		
Эстрадиол 1,5 мг в 2,5 мг водно-спиртового геля: - гель трансдермальный 0,6 мг/г, туба 80 г с мерным шпателем; - гель трансдермальный 0,6 мг/г; флакон 80 г		

Другие эстрогены		
Тиболон 2,5 мг	Нет	Нет
Прогестагены		
Дидрогестерон 10 мг	• Монотерапия либо в комбинации с эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме	• Нет — при непрерывном режиме в комбинации с эстрогенами. • Да — при монотерапии и циклическом режиме в комбинации с эстрогенами
Прогестерон микронизированный 100 мг, 200 мг		

Примечание: ЭВ — эстрадиола валерат; Э17β — эстрадиол-17β.

и, как правило, проводится в фазе менопаузального перехода и в перименопаузе при интактной матке. Основная цель этого вида менопаузальной гормональной терапии — имитация естественного менструального цикла.

Монофазная комбинированная терапия также включает эстрогены и прогестагены, но проводится в непрерывном режиме у женщин в постменопаузе.

Современной фармакологической индустрией предложен широкий выбор средств для менопаузальной гормональной терапии [47], который позволяет подобрать индивидуальную терапию практически каждой женщине с учетом ее особенностей и потребностей (табл. 8).

В российских рекомендациях по МГТ [47] указывается на необходимость предоставлять женщинам объективную информацию, которая позволяла бы им принимать информированное решение относительно проведения МГТ. Для того чтобы помочь женщине в этом подчас нелегком выборе и направить ее на консультацию к гинекологу для решения данного вопроса, врач-терапевт должен сам иметь четкое представление о потенциальных терапевтических эффектах менопаузальной гормональной терапии.