

# ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

(автор Бердяникова Н.Г.)

**Климакс** — запрограммированный физиологический период, в течение которого преобладают процессы инволюции, характеризующиеся прекращением сначала детородной, а затем и менструальной функции. Женщины в состоянии дефицита эстрогенов находятся треть своей жизни, а с учетом увеличения продолжительности жизни женщин и сохранении трудоспособности желательно стремиться к сохранению качества жизни в период климакса.

## Основное влияние эстрогенов:

- репродуктивные эффекты — пролиферация матки, утолщение слизистой оболочки влагалища, регуляции менструального цикла, стимуляция и поддержка беременности, рост протоков в молочной железе;
- функция мозга в зависимости от пола, поведенческие и познавательные функции;
- рост и развитие костно-мышечной системы;
- функция кожи и суставных хрящей, снижение секреции сальных желез;
- гемостаз и тромбозис посредством действия на синтез некоторых специфических факторов;
- типично женское распределение жировой ткани;

- повышение синтеза ГСПС, транскортина, тироксина-связывающего глобулина;
- сосудистая система — стимуляция синтеза оксида азота, простаглицина, торможение кальциевых каналов;
- задержка воды и натрия;
- положительное влияние на иммунную систему;
- положительное влияние на некоторые показатели липидного спектра крови: снижение общего ХС, снижение уровня ЛПНП, повышение уровня ЛПВП2, уменьшение степени окисления ЛПНП.

**Синтез и метаболизм эстрогенов.** Предшественником гормонов является холестерин, который подвергается последовательным реакциям гидроксирования, окисления и отщепления боковой цепи с образованием прегненолона. Наиболее активный эстроген — эстрадиол (Е2), преимущественно синтезируемый в фолликулах (в меньшей степени в плаценте, печени, надпочечниках, эндометрии, мозге, жировой ткани); менее активным является эстрон (Е1). С помощью фермента 17β-НSD-II и 17β-НSD-I эти гормоны способны к взаимному превращению. Биологическое действие эстрогенов в организме зависит от пути их метаболизма, который происходит в основном в печени.

В первой фазе детоксикации эстрогены под действием ферментов группы цитохрома Р-450 подвергаются трансформации с образованием промежуточных продуктов (2-гидрокси-, 16-гидрокси-, 4-гидроксиэстрогенов). 2-Гидроксиэстрогены (2-ОНЕ) образуются при участии цитохрома Р-450 1А1 и 1А2. Эти метаболиты обладают слабым эстрогеновым действием (примерно 48% активности эстрадиола) и поэтому не оказывают пролиферативного действия на клетки. 16-Гидроксиэстрогены (16β-ОНЕ) образуются при участии Р-450 1В1 и 3А4. В отличие от 2-гидроксиэстрогенов 16-гидроксиэстрон более активен, чем эстрон. Активность этого метаболита в 8 раз превышает активность эстрадиола. Поэтому высокая скорость образования 16β-ОНЕ в организме женщины вызывает состояние гиперэстрогемии, несмотря на нормальную концентрацию эстрадиола в крови и поддерживает пролиферацию клеток. Причиной этого является высокая активность этого метаболита. Если на эстрогены действует цитохром Р-450 1В1, то в результате образуются 4-гидроксиэстрогены, и, несмотря на их относительно низкую активность (примерно 79% активности эстрадиола), они могут повреждать ДНК клетки и вызывать ее перерождение. Именно эти метаболиты являются виновником доброкачественных и злокачественных новообразований матки, мо-

лочной железы и яичников. В связи с этим влияние на метаболизм эстрогенов имеет прикладное клиническое значение при пролиферативных заболеваниях женской репродуктивной системы (рис. 37-1, 37-2).

Половые гормоны проявляют свои эффекты только в свободном состоянии. Примерно 95% эстрадиола и тестостерона связываются с белком, связывающим половой стероид (ГСПС (SHBG)), поэтому изменение его количества ответственно за уровень свободных половых гормонов в плазме.

Существуют диагностические тесты для количественного определения метаболитов эстрогенов и их соотношения в крови и моче (2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 и 2-ОНЕ1/4-ОНЕ1), которые проводятся с целью оп-

ределения групп риска по развитию эстрогензависимых пролиферативных заболеваний и оценки эффективности коррекции эстрогенового баланса.

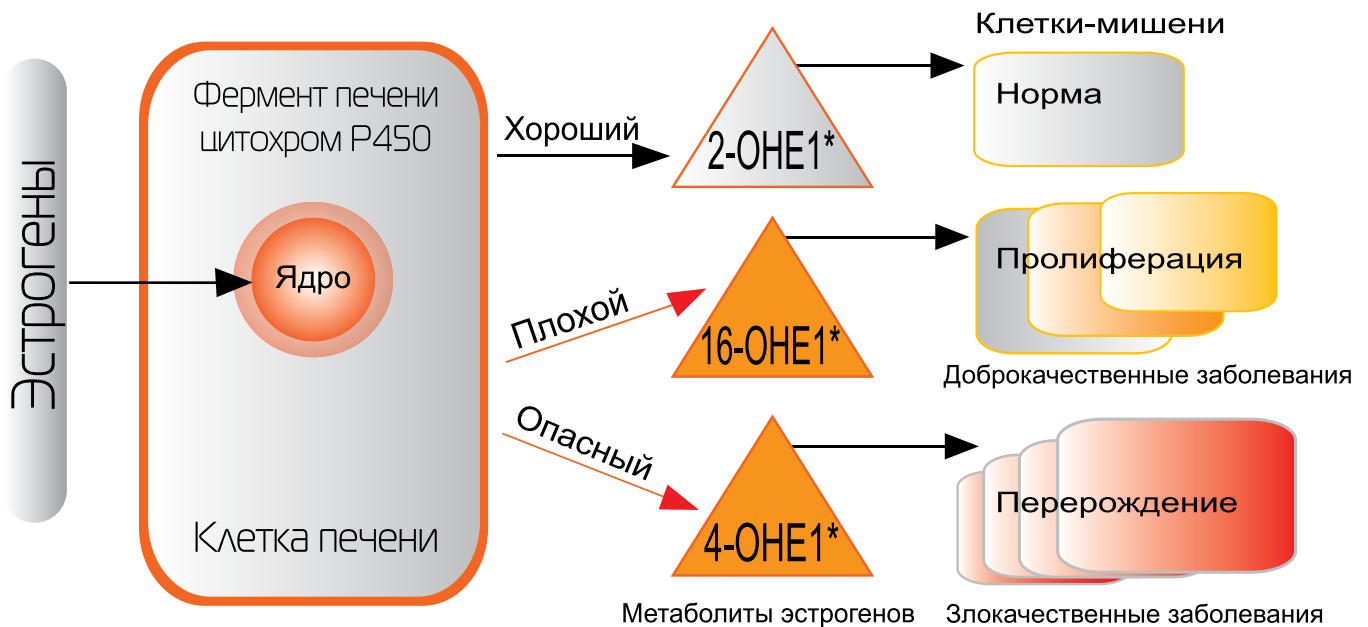
К факторам, корректирующим метаболизм эстрогенов по рекомендации Всемирного фонда исследования рака (1995г.) и Российского общества акушеров – гинекологов (2006г.) являются следующие:

- соблюдение диеты с ограничением количества жиров;
- наличие ежедневной умеренной физической нагрузки;
- отказ от курения;
- одновременный прием веществ — минорных компонентов пищи (изофлавоны

сои — генистеин; индол-3-карбинол семейства крестоцветных); эпигаллокатехин-3-галлат (экстракт зеленого чая), способствующих формированию метаболитов эстрогенов с антипролиферативной активностью, в виде БАД, таких как «Стелла», «Индифорт», «Эстровэл» или продуктов функционального питания, содержащих эти компоненты.

### СИМПТОМОКОМПЛЕКС КЛИМАКСА

Проявления климакса. Наиболее частые его клинические проявления объединяются понятием «менопаузальный синдром», включающий в себя вазомоторные и психоэмоцио-



\*ОНЕ-1 - гидроксиэстрон

Рис. 37-1. Метаболизм эстрогенов

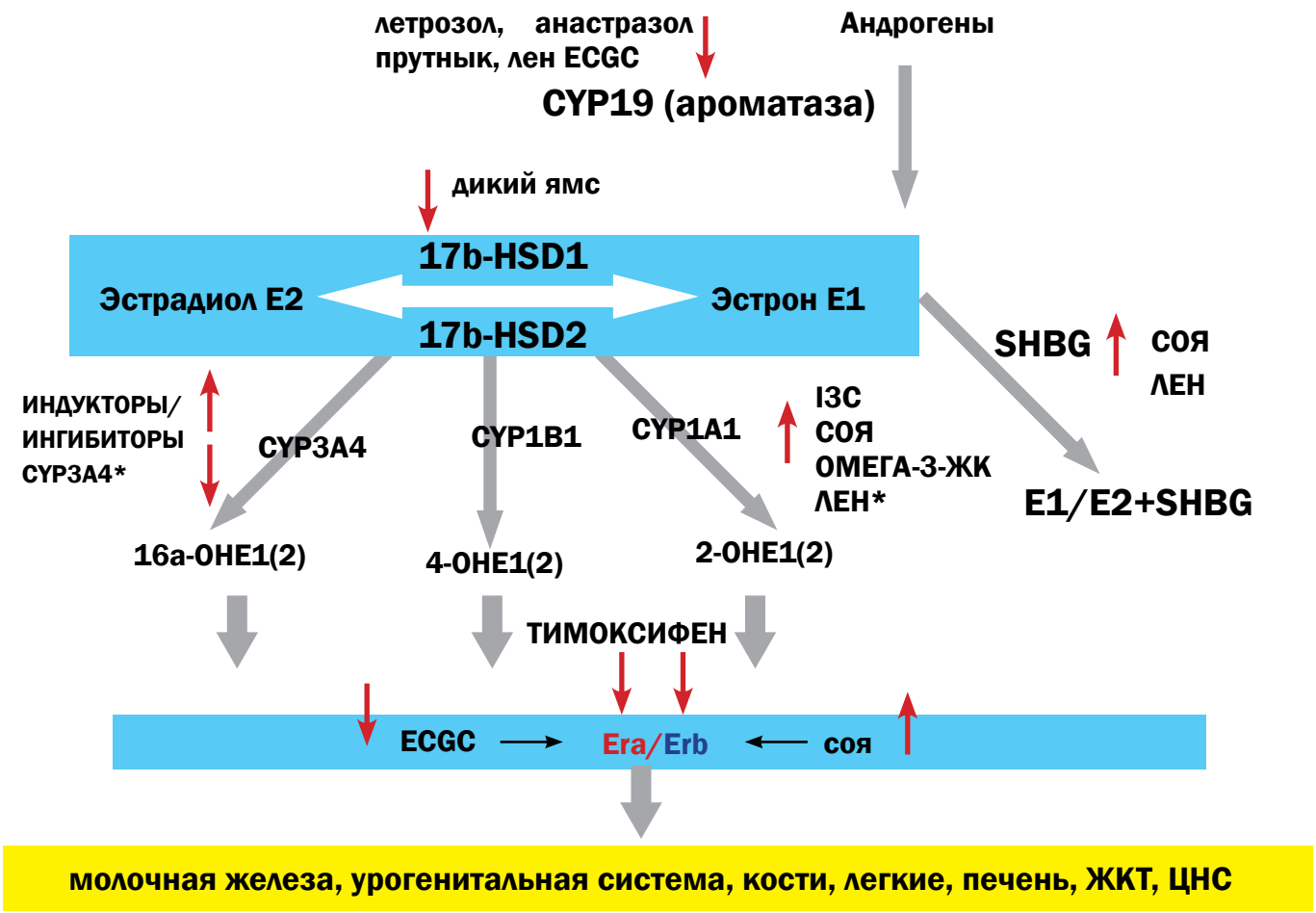


Рис. 37-2. Средства, влияющие на метаболизм эстрогенов (Серов В.Н., Зорина Л.А.): I3C-индол-3-карбинол; EGCG-эпигаллокатехин-3-галлат; CYP 1A2, CYP 1B1, CYP 3A4 — цитохромы P-450; SHBG-белок, связывающий половые гормоны; \* — индукторы и ингибиторы CYP1A1 и CYP3A4 (см. раздел «Дополнительные материалы: Таблицы» табл. 4-1 и 7-2)

Органы-мишени для половых гормонов		Таблица 37.1.
Репродуктивные мишени	Нерепродуктивные мишени	
Половой тракт	Мозг	
Гипоталамус и гипофиз	Сердечно-сосудистая система Костно-мышечная система	
Молочные железы	Уретра и мочевой пузырь Кожа и волосы Толстая кишка Печень (метаболизм липидов, ПССГ, конъюгация метаболитов)	

# СТЕЛЛА... для КАЖДОЙ женщины!

*Стелла - негормональное средство для решения гормональных проблем*

- нормализует метаболизм эстрогенов
- улучшает функциональное состояние молочных желез, матки, яичников в ЛЮБОМ возрасте
- снижает риск развития мастопатии, эндометриоза и миомы матки
- повышает эффективность лечения миомы матки, эндометриоза и мастопатии препятствуя патологической пролиферации клеток
- снижает риск возникновения рака молочной железы и других эстрогензависимых опухолей



8-800-505-20-02  
по России звонок бесплатный



*Капсулы препарата «Стелла» содержат важнейшие природные вещества, которые Всемирный фонд исследования рака признал максимально эффективными и безопасными в борьбе с женскими заболеваниями*

- Индол-3-карбинол 100 мг УТРО
- Эпигаллокатехин-3-галлат 60 мг ДЕНЬ
- Изофлавоны сои 60 мг ВЕЧЕР

WWW.STELLA-FARMA.RU  
подробная информация на сайте



нальные расстройства. Почти у половины женщин менопаузальный синдром имеет тяжелое, а у каждой третьей — среднетяжелое течение. Более легкое и менее продолжительное течение менопаузального синдрома встречается, как правило, у практически здоровых женщин, тогда как у женщин с хроническими соматическими заболеваниями и психосоматическими расстройствами менопаузальный синдром протекает более выражено и атипично и характеризуется длительным течением.

**Эндокринные критерии наступления климактерия:**

- низкий уровень эстрадиола (<80 пмоль/л);
- высокий уровень ФСГ;
- индекс ЛГ/ФСГ менее единицы;

- индекс эстрадиол/эстрон менее единицы;
- относительная гиперандрогения;
- низкий уровень глобулинов, связывающих половые стероиды;
- низкий уровень ингибина, особенно ингибина Б.

В течение 30–35 лет репродуктивного периода жизни организм женщины функционирует в условиях циклического воздействия различных концентраций женских половых гормонов, которые оказывают воздействие на различные органы и ткани, участвуют в обменных процессах. При возрастном «выключении» функции яичников у 60–80% женщин в перименопаузе или в постменопаузе могут появ-

ляться различные клинические проявления эстрогендефицитного состояния, так называемые климактерические расстройства. По характеру проявления и времени возникновения их принято делить на три группы.

**I группа** — ранние симптомы. Они возникают до прекращения менструаций в период перехода к менопаузе.

Вазомоторные: «приливы» жара, потливость, сердцебиение, гипертензия. Психоэмоциональные: бессонница, депрессия, раздражительность, ослабление памяти, головная боль, снижение либидо.

**II группа** — средневременные симптомы. Возникают через 2–4 года после менопаузы.

Урогенитальные нарушения: сухость, зуд и жжение во влагалище, боли при половом сно-

шении, уретральный синдром, цисталгии, недержание мочи.

Трофические изменения кожи: сухость, морщины, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос.

**III группа** — поздние симптомы. Возникают через 5 лет и более после менопаузы.

Обменные нарушения: сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера.

В климактерическом периоде выделяют несколько фаз.

Пременопауза (переход к менопаузе) — от первых симптомов климактерия до последней менструации. Пременопауза начинается с 45–47 лет и продолжается 4–5 лет. Только для 10–15% женщин этот период протекает бессимптомно.

**Менопауза** — прекращение менструаций на фоне угасания активности яичников. Менопауза определяется ретроспективно при отсутствии менструаций в течение 12 мес (приблизительно 50–51 год).

**Менопауза:**

- физиологическая;
- искусственная (после хирургического удаления яичников или воздействия облучения или химиотерапии);
- преждевременная (до 40 лет);
- ранняя (прекращение менструаций в 40–44 года).

**Постменопауза** — начинается с момента последней самостоятельной менструации (естественной или искусственной) и продолжается до 65–69 лет.

**Перименопауза** — включает в себя одновременно 3 фазы:

пременопаузу, менопаузу и 2 года постменопаузы.

## ВЛИЯНИЕ КЛИМАКСА НА ОРГАНЫ И ТКАНИ

**Реакция нервной системы в климактерии** может сопровождаться различными нейроэндокринными изменениями. Их механизм на уровне гипоталамической и лимбической систем заключается в снижении допаминергического и увеличении норадреналического тонуса, что связано со снижением активности опиоидергической системы. Клинические проявления изменения функции гипоталамической системы в менопаузе и после овариэктомии состоят в появлении приливов и повышенной потливости, гипертензии и/или ожирения. Эмоциональные нарушения, беспокойство, депрессия, диссомния, болевой синдром, когнитивные расстройства в постменопаузе отражают нарушения функций лимбической и других систем. Влияние эстрогенов на когнитивные функции, которые могут нарушаться в постменопаузе, свидетельствует в пользу гипотезы о защитном влиянии половых гормонов.

**Урогенитальные расстройства (УГР).** УГР в климактерии — это проявление атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта: мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна, что обуславливает столь частое у большинства больных сочетание симптомов атрофического вагинита и цистоуретрита. На более частыми клиническими

симптомами атрофического вагинита являются сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареуния, рецидивирующие вагинальные выделения, контактные кровянистые выделения, опущение стенок влагалища. Физиологические изменения, происходящие в постменопаузе, часто снижают сексуальную активность женщины из-за диспареунии (боли при половом сношении), недержания мочи, отсутствия сексуального желания и оргазма. Причинами этих изменений являются снижение кровоснабжения вульвы и влагалища, атрофические изменения во влагалище и развитие диспареунии, снижение или потеря тонуса уретры, уменьшение влагалищного транссудата, уменьшение или отсутствие секреции больших желез преддверия влагалища, запоздалая реакция клитора, недостаточная реакция молочных желез во время сексуальной стимуляции

**Постменопаузальный остеопороз (см. главу об остеопорозе).** Постменопаузальный остеопороз (ПМО) относится к гетерогенным заболеваниям, характеризующимся прогрессирующей потерей костной ткани, которая начинается после естественной или хирургической менопаузы и приводит к развитию переломов костей через 10–15 лет после «выключения» функции яичников. В структуре первичного остеопороза постменопаузальный остеопороз составляет 85%.

**Реакция сердечно-сосудистой системы.** Дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе и после овариэктомии в молодом возрасте может сопровождаться появлением множественных факторов ри-

ска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По мере исчезновения защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему в постменопаузе, а также в связи с возрастными изменениями прогрессивно возрастает частота ССЗ в постменопаузе. Поскольку женщины живут на 8–10 лет дольше, чем мужчины, то абсолютное число смертей от ССЗ у женщин больше, чем у мужчин. В структуре смертности ССЗ составляют 31%.

Женщины в постменопаузе в отличие от молодых женщин с функционирующими яичниками представляют группу повышенного риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). В увеличении риска развития ССЗ в постменопаузе могут играть роль несколько групп факторов, которые условно можно разделить следующим образом:

**I группа** — метаболические изменения:

- метаболизма липидов и липопротеинов;
- метаболизма инсулина и углеводов;
- гемостаза и фибринолиза.

**II группа** — неметаболические изменения:

- дисфункции эндотелия;
- функций сердца и гемодинамики;
- других механизмов.

Дефицит эстрогенов в постменопаузе может играть роль и в изменении обмена глюкозы и инсулина. Инсулин стимулирует аккумуляцию липидов, пролиферацию гладкомышечных волокон стенки артерий,

повышает антифибринолитическую активность посредством стимуляции продукции ИАП-1. Инсулинорезистентность в постменопаузе нередко может быть центром «запутанной паутины» факторов риска ССЗ. Поскольку в постменопаузе увеличивается частота развития диабета типа 2, инсулинорезистентность может привести к атерогенным изменениям в эндотелии сосудов, что ведет к гипертензии и изменению эластичности сосудов. Неметаболические изменения — изменения в эндотелии, вызванные дефицитом эстрогенов, — заключаются в повышении синтеза эндотелина-1 и тромбоксана А<sub>2</sub>, а также в снижении содержания оксида азота и простациклина.

### ЦЕЛЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

**Цель заместительной гормональной терапии (ЗГТ)** — фармакологически заменить гормональную функцию яичников у женщин, испытывающих дефицит половых гормонов. Важно достичь таких оптимальных уровней гормонов в крови, которые бы реально улучшили общее состояние, обеспечили профилактику поздних обменных нарушений и не вызывали побочных эффектов. Исходя из этих задач, возможны следующие варианты ЗГТ:

- кратковременная, направленная на ликвидацию ранних симптомов недостаточности яичников, таких, как вазомоторные и психоэмоциональные, косметические, урогенитальные. Дли-

тельность такого лечения — 3–6 мес, лечение можно повторять;

- длительная (защитная), направленная на профилактику средневременных симптомов и поздних метаболических нарушений: остеопороз, ИБС, депрессии, а также болезни Альцгеймера. В этом случае необходима многолетняя ЗГТ, так как более чем через 1 год от его начала возможно восстановление 10–25% коллагена кожи, до 5–8% костной массы.

Показаниями для проведения ЗГТ являются вегетососудистые климактерические симптомы, не поддающиеся другим видам лечения, особенно в сочетании с гиперпластическими процессами и полипами эндометрия, а также наличие остеопороза, урогенитальной атрофии, артериальной гипертензии. Ранее с целью проведения ЗГТ использовались КОК в низких дозах, однако синтетические эстрогены, входящие в состав этих препаратов, демонстрируют большую активность и способны оказать ряд нежелательных эффектов. Не следует, что препараты ЗГТ обладают контрацептивным эффектом.

В период перименопаузы ЗГТ проводят с целью терапии ранних климактерических расстройств, протекающих по типу вегетососудистых и/или психоэмоциональных нарушений, нарушений менструального цикла, связанных с патологией эндометрия, урогенитальной атрофии. ЗГТ в постменопаузе назначают с целью купирования вышеуказанных патологий и профилактики прогрессирующего остеопороза.

роза. До и во время приема ЗГТ обязательно проведение УЗИ органов малого таза, маммографии, цитологического исследования мазка, определение уровня глюкозы. Желательны также определение уровня холестерина и гемостаза, денситометрия, исследование пролактина, ФСГ, ТТГ и Т4, АКТГ.

**На сегодняшнем этапе современная классификация лекарственных средств, применяемых в климактерии, такова:**

1. традиционная заместительная гормональная терапия;
2. чистые эстрогены (синтетические (натуральные)) — эстрадиол-17 (3, эстрадиол валерат, эстриол и конъюгированные эстрогены, на 50% состоящие из эстрона сульфата);
3. чистые прогестагены — микронизированные прогестерон, дидрогестерон;
4. комбинированная эстроген-гестагенная терапия;
5. комбинированная эстроген-андрогенная терапия;
6. альтернативные методы лечения:
7. селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов — SERM (ралоксифен);
8. тканеселективные регуляторы эстрогенной активности — STEAR (тиболон);
9. фитоэстрогены (изофлаванов сои, лигнаны льна);
10. гомеопатические средства (ременс, климактоплан).

Большинство полезных эффектов ЗГТ обусловлены действием натуральных эстрогенов, к которым относятся эстрадиол валерат, эстрадиол-17 и приближенные к ним по эффектам конъюгированные эстрогены. Включение гестагенного компонента в состав препаратов для ЗГТ у женщин с интактной маткой обязательно с целью профилактики эстрогениндуцируемой пролиферации эндометрия, тем самым значительно снижается риск развития рака эндометрия. Подбор прогестагенов индивидуален. У пациенток с гиперандрогенией и гирсутизмом наиболее приемлемы дигидростерон (дюфастон) и утрожестан, не обладающие андрогенным эффектом, а у пациенток с астеническим синдромом — прогестагены с андрогенным действием.

**Существует несколько путей введения препаратов ЗГТ.**

- Один из них — энтеральный путь — наиболее простой и удобный. Снижение или отсутствие эффекта на ЗГТ связано или со снижением чувствительности к недостаточному уровню эстрадиола, или с нарушением всасываемости в ЖКТ. Низкий эффект может быть подтвержден при проведении гормонального обследования через 8–12 ч после приема препарата: если ФСГ не снижается, а эстрадиол не повышается по сравнению с исходными значениями, то эффект ЗГТ отрицательный. Использование парентерального пути введения ЗГТ дает возможность расширить показания к ЗГТ при экстрагенитальных заболеваниях.

- Принципы гормонопрофилактики и гормонотерапии в климактерии
- Типы — натуральные эстрогены или их аналоги (17 $\beta$ -эстрадиол, эстрадиол валерат, конъюгированные эстрогены).
- Дозы эстрогенов соответствуют их уровню в ранней фазе пролиферации.
- Прерывистые курсы.
- Сочетание эстрогенов с прогестагенами или (редко) с андрогенами позволяет исключить гиперпластические процессы в эндометрии.
- Продолжительность гормонопрофилактики и гормонотерапии — 5–7 лет для профилактики остеопороза, инфаркта миокарда и инсульта.

**При решении вопроса о выборе типа препарата для ЗГТ крайне важно определить:**

- фазу климактерия: перименопауза или постменопауза;
- матка интактная или отсутствует (если отсутствует, то по поводу чего проведена гистерэктомия);
- клинические проявления: вегетососудистые симптомы, сердечно-сосудистая патология, урогенитальные расстройства, остеопороз. При интактной матке применяется комбинированная терапия препаратами, содержащими эстрогены и гестагены;
- в перименопаузе назначаются двухфазные (климен, климаксонорм, ди-вина, ци-

кло-прогинова, фемостон 2/10 и др.) или трехфазные (трисек-венс) препараты;

- в постменопаузе назначаются комбинированные монофазные препараты (клиогест, ливиал, климодиен, фемостон 1/5, гинодиан-депо и др.) в непрерывном режиме.

У женщин после гистерэктомии системное воздействие обеспечивает монотерапия натуральными эстрогенами (прогинова, эстрофем, климара, дивигель, эстрадерм и др.) в циклическом или непрерывном режиме.

#### Режимы ЗГТ:

- монотерапия эстрогенами или прогестагенами;
- комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме;
- комбинированная терапия (эстрогены с прогеста-

генами) в монофазном непрерывном режиме.

#### I. Монотерапия:

Монотерапия эстрогенами — прогинова, эстрафем, премарин, климара, дерместрил, дивигель, овестин — прерывистые курсы или непрерывный режим.

Монотерапия прогестагенами — микронизированные прогестерон, дидрогестерон, МПА целесообразно лишь в ограниченных случаях (как правило, у женщин, только вступивших в перименопаузу при слабо выраженных симптомах климакса).

#### II. Комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме:

Двухфазные препараты — прерывистый циклический режим (дивина, климен, климонорм, циклопрогинова, премелла-цикл).

Двухфазные препараты — в непрерывном режиме (фемостон).

Двухфазные препараты с пролонгированной эстрогеновой фазой — в непрерывном режиме (дивитрен).

Трехфазные препараты — в непрерывном режиме (трисек-венс).

#### III. Монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме (клиогест, премелла, премелла-плюс).

#### IV. Другие препараты:

Тиболон в непрерывном режиме (обладает эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами).

Гинодиан-депо инъекционные, пролонгированные, 1 раз в месяц.

### Препараты ЗГТ, зарегистрированные в России

Комбинированные двухфазные эстроген-гестагенные препараты (для женщин с сохраненной маткой)		
Фемостон 2/10	17β-эстрадиол 2 мг	Дидрогестерон (дюфастон) 10 мг
Климонорм	Эстрадиола валерат 2 мг	Левоноргестрел 0,15 мг
Климен	Эстрадиола валерат 2 мг	Ципротерона ацетат 1 мг
Дивина	Эстрадиола валерат 2 мг	Медроксипрогестерона ацетат 1 мг
Циклопрогинова	Эстрадиола валерат 2 мг	Норгестрел 0,5 мг



Комбинированные монофазные эстроген-гестагенные препараты		
Фемостон 1/5	17 $\beta$ -эстрадиол, 1 мг	Дидрогестерон (дюфастон) 5 мг
Клиогест	17 $\beta$ -эстрадиол 2 мг	Норэтистерон ацетат 1 мг
Ливиал (тиболон)	(Обладает эстрогенными, гестагенными и андрогенными свойствами)	
Климодиен	Эстрадиола валерат 2 мг	Диенгест 2,0 мг
Трехфазные эстроген-гестагенные препараты		
Трисеквенс	17 $\beta$ -эстрадиол 2 мг - 12 дней	Норэтистерон ацетат 1 мг – 10 дней
	17 $\beta$ -эстрадиол 1 мг - 16 дней	

### Эстрогенные препараты (для монотерапии у женщин с удаленной маткой)

Препараты	Состав	Форма выпуска
Климара	Эстрадиол 0,05 мг/день	7-дневный пластырь
Дерместрил	Эстрадиол 0,05 мг/день	3-дневный пластырь
Эстрадерм	Эстрадиол 0,05 мг/день	3-дневный пластырь
Премарин	Конъюгированные эстрогены 0,625 мг	Таблетки
Дивигель	Эстрадиол 0,5–1,0 мг/день	Гель
Эстрогель	Эстрадиол 0,05 мг/день	Гель
Овестин	Эстриол 0,0005–001 мг/день	Свечи, мазь, вагинальные

#### УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЗГТ

Женщинам в перименопаузе с интактной маткой и вышеуказанными жалобами рекомендованы двух- или трехфазные препараты в циклическом режиме. При этом у большинства

женщин появляется менструальноподобная реакция, которая расценивается как норма. Климонорм, климен, дивина принимаются прерывистыми курсами с 7-дневным перерывом, а фемостон 2/10, 1/10 и трисеквенс непрерывно. Ди-

витрен, являющийся пролонгированным эстрогеном, используется у молодых женщин с яичниковой формой аменореи или после субтотальной гистерэктомии.

В перименопаузе после гистерэктомии показана моно-

терапия эстрогенами прерывистыми или непрерывным циклами, но при гистерэктомии по поводу эндометриоза рекомендована монофазная комбинированная терапия эстроген-гестагенами (фемостон 1/5, климодиен) или ливиал. В постменопаузе проводится монофазная эстроген-гестагенная терапия в непрерывном режиме (фемостон 1/5, клиогест, климодиен, индивина).

#### Противопоказания для ЗГТ

- Беременность.
- Острый гепатит.
- Острый тромбоз глубоких вен.
- Острое тромбоэмболическое заболевание.
- Нелеченые опухоли половых органов, молочных желез.
- Менингиома.

#### Следует отдельно выделить противопоказания к некоторым половым гормонам:

- Рак молочной железы (в анамнезе).
- Рак эндометрия (в анамнезе).
- Тяжелая дисфункция печени.

- Порфирия.
- Эстрогензависимые опухоли (в анамнезе).

#### Для прогестагенов.

Менингиома.

Продолжительность ЗГТ должна составлять в среднем 5–7 лет, если говорить о реальной профилактике остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и терапии УГР.

### ЭСТРОГЕНЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЗГТ

«Натуральные» эстрогены — это препараты эстрогенов, которые по химической структуре идентичны эстрадиолу, синтезируемому в организме женщин. К ним относятся: синтетический «натуральный» эстрадиол-17b, эстрадиол валерат (E2 – V), который подвергается биотрансформации в печени в эстрадиол, а также конъюгированные эстрогены. Конъюгированные эстрогены представляют собой так называемые натуральные эстрогены. Они не содержат эстрогенов человека, их получают из мочи жеребцов. Поэтому более правильно употреблять термин «конъюгированные эквин-эстрогены» (КЭЭ). В России зарегистрированы несколько

препаратов, содержащих эстрадиол-17b, эстрадиол-валерат, эстриол, конъюгированные эстрогены, дозы которых представлены в табл. 37.2.

Препараты, содержащие эстриол, наименее биологически активные. Эстриол обладает выраженным кольпотропным эффектом, поэтому широко используется и местно (вагинально) при УГР.

Введение эстрогенов возможно различными путями (рис. 37.3). В нашей стране более традиционной формой лекарств являются таблетки. Они удобны в применении, дешевле, чем парентеральные формы. Немаловажным является и длительный опыт применения таблеток врачами и больными.

#### Показания для парентерального введения эстрогенов при ЗГТ:

- нечувствительность к оральной ЗГТ;
- заболевания печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечная мальабсорбция;
- расстройства коагуляции, высокий риск венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия до оральных и на фоне их, особенно конъюгированных эквин-эстрогенов;
- гиперинсулинемия;
- гипертензия;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигренозная головная боль;

Таблица 37.2.

#### Оральные препараты, содержащие эстрогены

Препараты	Тип эстрогена	Доза, мг
Прогинова	Эстрадиол-валерат	2 (1)
Эстрофем	Эстрадиол-17b	2
Премарин	Конъюгированные эквин-эстрогены	0,3; 0,625; 1,25; 2,5
Овестин	Эстриол	1-2

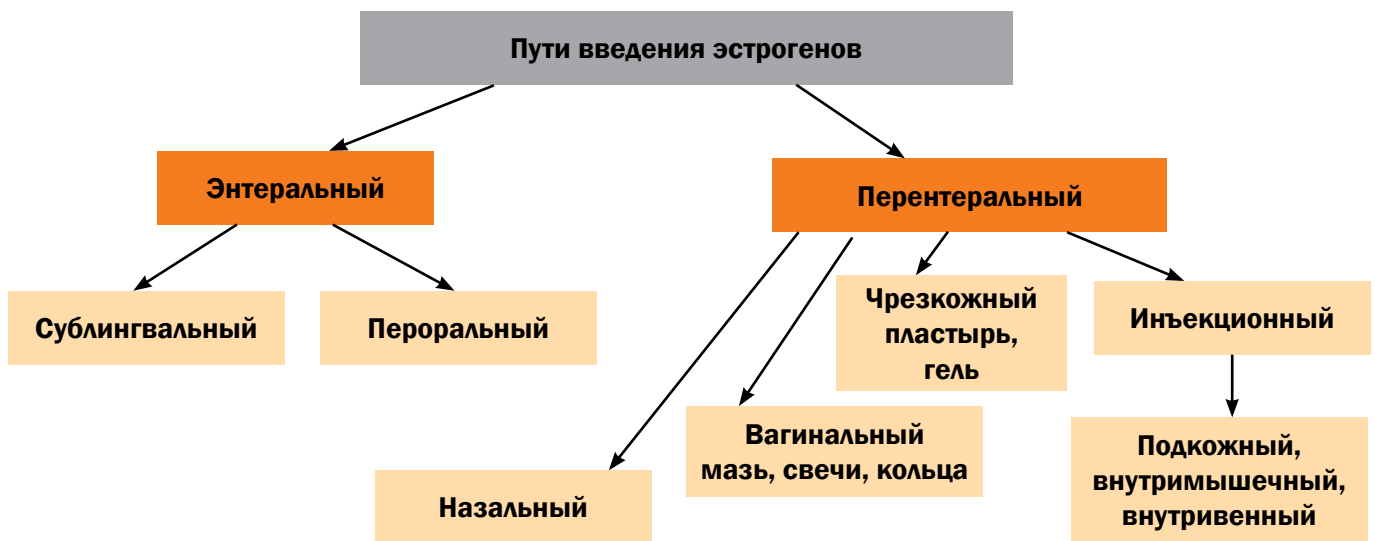


Рис. 37.3. Пути введения эстрогенов

- для снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
  - для повышения приверженности к ЗГТ.
- Монотерапию эстрогенами

назначают после гистерэктомии. У женщин при интактной матке эстрогены обязательно сочетают с прогестагенами. Прогестагены, применяемые в ЗГТ. Прогестагены предупреждают развитие гиперпластических процессов в

эндометрии. Их добавляют к эстрогенам в циклическом или непрерывном режимах. Термины «прогестагены», «прогестины», «гестагены» — синонимы и употребляются для всех стероидов, которые используются в клинической

Таблица 37.3		
Препараты эстрогенов для парентерального введения, зарегистрированные в России		
Препараты	Состав	Доза, мг
<b>Пластыри</b>		
Климара — 7-дневный	Эстрадиол	0,05 мг/сут
Дерместрил — 3-дневный	Эстрадиол	Эстрадиол
<b>Гель</b>		
Дивигель	Эстрадиол	0,5–1 мг/сут
Эстрогель	Эстрадиол	1,5 мг/сут
<b>Имплант:</b>		
Имплант с 6-месячным эстрадиолом	Эстрадиол	25 мг/6 мес
<b>Свечи, мази</b>		
Овестин	Эстриол	0,5–1 мг/сут

## Дозы и продолжительность приема прогестагенов, необходимые для защиты эндометрия

Прогестагены	Дозы, мг/сут	Число дней
Прогестерон (микронизированный)	200–300	12
Производные прогестерона		
Дидрогестерон	10–20	10–12
Ципротерон ацетат	1–2	10
МПА	5–10	12
Медрогестон	10	12
Производные 19-норстероидов		
Норэтистерон ацетат	0,7–1	10–12
Норгестрел	0,15	10–12
Левоноргестрел	0,07–0,13	10–12

практике с целью замещения эндогенного прогестерона. Прогестагены делятся на 2 основные группы.

### I. Прогестерон и прогестероноподобные соединения

1. Натуральные — прогестерон.

2. Синтетические — структурно относящиеся к прогестерону: дидрогестерон (дюфастон); производные прегнана: медроксипрогестерон ацетат (МПА), мегестрол ацетат, хлормадион ацетат, медрогестон и ципротерон ацетат.

### II. Производные 19-нортеостерона — норэтистерона ацетат, норгестрел, левоноргестрел.

*Суммарный положительный эффект ЗГТ характеризуется:*

- уменьшением типичных климактерических симптомов у 90–95% женщин;

- улучшением течения депрессии;

- улучшением течения УГР у 85% женщин;

- улучшением состояния волос, кожи и мышечного тонуса;

- снижением риска переломов шейки бедра на 50%, позвонков на 60–70%;

- снижением частоты инфаркта миокарда у 35–50% женщин;

- снижением частоты болезни Альцгеймера на 30–60%;

- снижением частоты рака толстой кишки на 30–40%.

Основной проблемой в ЗГТ является не столько эффективность лечения, которая не вызывает сомнений, сколько безопасность терапии.

## ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ РИСК

**Рак эндометрия.** Кровотечение отмены возникает обычно на 11–13 день от начала приема прогестагенов в циклическом режиме. Заслуживает внимания отсутствие связи между состоянием эндометрия, т.е. наличием или отсутствием гиперплазии, и началом кровотечения. Однако, неконтролируемые кровянистые выделения являются важным симптомом патологии эндометрия. Назначение одних эстрогенов (без защиты прогестагенами) сопровождается развитием гиперплазии эндометрия у 15–30% женщин в зависимости от дозы и продолжительности лечения. В популяции женщин, не получающих заместительной гормональной терапии, частота развития гиперплазии эндометрия составляет 5%, рака эндометрия — 6,96/1000, т.е.

Таблица 37.5

Комбинированные препараты, содержащие эстроген и прогестаген (двухфазные или трехфазные препараты)

Препарат	Содержимое препаратов	Дни
Климен	Эстрадиола валерат (E2 вал.) 2 мг E2 вал. 2 мг + Ципротерона ацетат 1 мг	11 дней 10 дней
Климонорм	Эстрадиола валерат (E2 вал.) 2 мг E2 вал. 2 мг + Левоноргестрел 0,15 мг	9 дней 12 дней
Циклопрогинова	Эстрадиола валерат (E2 вал.) 1–2 мг ( E2 вал.) 1–2 мг + Норгестрел 0,5 мг	9 дней 12 дней
Дивина	Эстрадиола валерат (E2 вал.) 1-2 мг (E2 вал.) 1–2 мг + Медроксипрогестерона ацетат 10 мг	11 дней 10 дней
Трисеквенс	17-бета-эстрадиол(17-бета E2) 2 мг 17-бета E2 2 мг + Норэтистерона ацетат 1 мг 17-бета-эстрадиол 1 мг	12 дней 10 дней 6 дней
Эстрофем	17-бета-эстрадиол 2 мг	28 дней
В/м инъекции	Эстрадиола валерат 4 мг Дигидроэпиандростерон 200 мг	

1,71/1000 женщино-лет. Последовательное назначение эстрогенов и гестагенов не повышает риска развития рака эндометрия. При назначении заместительной гормональной терапии одними эстрогенами в течение двух лет частота гиперплазии эндометрия возрастает до 40%, при дополнительном назначении гестагенов частота развития гиперплазии эндометрия снижается до <4%.

#### Динамический мониторинг состояния эндометрия:

- гинекологическое исследование;
- цитологическое исследование;
- ультразвуковой контроль влагалищным датчиком. Прогностическая ценность для злокачественной патологии эндометрия 71,1%, для доброкачественной — 95,6%. Критерием отсут-

ствия патологии является толщина М-эхо <6 мм.

- Относительный риск развития рака эндометрия при проведении заместительной гормональной терапии эстрогенами и прогестагенами на протяжении 10 лет находится в пределах от 0,9 до 1,3, тогда как в общей популяции (без ЗГТ) он равен 3,1.

**Рак молочной железы.** Проблема риска его развития не может считаться решенной окончательно. Отмечено некоторое повышение относительного риска после 10 лет непрерывной заместительной гормональной терапии.

**Альтернатива ЗГТ.** При наличии противопоказаний и/или непереносимости ЗГТ возможно использование альтернативных методов лечения. К ним относятся селективные модуляторы эстрогеновых ре-

цепторов (тамоксифен, ралоксифен), фитоэстрогены, фитогормоны, гомеопатические средства.