

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ
УКРАИНСКИЙ ЦЕНТР НАУЧНО-МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И
ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ РАБОТЫ

СОГЛАСОВАНО

Начальник лечебно-
профилактического управления
АМН Украины

_____ В.П.Неделько
" " _____ 2000 г

СОГЛАСОВАНО

Начальник Главного управления
организации медицинской помощи
детям и матерям МОЗ Украины

_____ Н.Г.Гойда
" " _____ 2000 г.

ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ
НАРУШЕНИЙ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ
(методические рекомендации)

Киев-2000

Учреждения - разработчики:

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Институт геронтологии АМН Украины

Национальный медицинский университет им.О.О.Богомольца

Медицинский институт Украинской ассоциации народной медицины

Авторы:

Татарчук Т.Ф.

Сольский Я.П.

Поворознюк В.В.

Сенчук А.Я.

Яроцкий Н.Е.

Косей Н.В.

Регеда С.И.

Нетрусова С.Г.

Бурка О.А.

Бурлака Е.В.

Рецензент: член-кор НАН и АМН Украины,
Лауреат Государственной премии Украины
зав.отделом эндокринологии репродукции и
адаптации Ин-та эндокрин.и обмена веществ
им.В.П.Комисаренко
доктор мед. наук, профессор

А.Г.Резников

**Зам.председателя Проблемной комиссии АМН Украины и министерства
охраны здоровья Украины в разделе "Акушерство і гінекологія":**
д. м. н., проф. Коломийцева А. Г.

Введение

Высокая эффективность заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в лечении и профилактике постменопаузальных осложнений доказана рядом широкомасштабных рандомизированных исследований, согласно которым риск инфаркта миокарда на фоне ЗГТ снижается на 35-50%, инсульта - на 40-45%, а переломов шейки бедра - более, чем на 50%. Несмотря на это, еще и сегодня в нашей стране существует предвзятое отношение к этому методу лечения, как у пациенток, так и у ряда врачей.

В Европе ЗГТ используют в среднем 20% женщин соответствующего возраста, причем этот показатель колеблется от 3,6% в Нидерландах, 7% - в Великобритании, 18% - в Испании до 28% - во Франции и 37% - в Дании. В то же время в Украине ЗГТ применяют менее 1% женщин, которые в ней нуждаются. Это в значительной степени объясняется существующими до последнего времени традиционными противопоказаниями к ЗГТ, определенными путем экстраполяции побочных действий и осложнений оральные контрацептивов (ОК) на препараты заместительной гормональной терапии.

Однако следует учитывать, что препараты ЗГТ и ОК существенно отличаются между собой как по количественному составу гормонов, так и по их происхождению. Синтетические эстрогены (диенэстрол, этинилэстрадиол и местранол) по химическому составу отличаются от натуральных. Это обуславливает их более высокую активность и, соответственно, преимущество в применении с целью контрацепции. Однако достаточно выраженные побочные эффекты этих препаратов относительно функции печени, свертывающей системы крови и др. не позволяют использовать их в качестве ЗГТ женщинам соответствующего возраста.

Методические рекомендации рассчитаны на акушеров-гинекологов, терапевтов, травматологов-ортопедов, невропатологов, психиатров и изданы в соответствии с договором о сотрудничестве между Украинской и Российской Ассоциациями остеопороза.

Цель и средства ЗГТ

Основным методом терапии климактерических расстройств является назначение гормональных препаратов, так как именно гормональные нарушения лежат в основе патогенеза этого заболевания, первично возникая в репродуктивной системе. Необходимость в назначении ЗГТ больным с климактерическими нарушениями возникает у 70-80% женщин. Наиболее часто гормональные препараты приходится применять у женщин в возрасте от 40 до 60 лет. У 15-20% женщин гормональная терапия оказывается недостаточно эффективной, что обуславливает целесообразность применения фитопрепаратов, физ.методов, симптоматических средств. Отсутствие положительной динамики при использовании гормонального лечения обусловлено недостаточно дифференцированным подходом к выбору вида

препарата, его пути введения и должной дозы, а также клинических особенностей течения тех или иных нарушений и проводимой реннее терапии.

Основной целью ЗГТ является обеспечение минимальных физиологических концентраций гормонов, необходимых для поддержания гомеостаза в организме постменопаузальной женщины. Для этого используются исключительно натуральные эстрогены и преимущественно наиболее активный из них относительно метаболических процессов - эстрадиол (E_2). Однако натуральный кристаллический эстрадиол практически не абсорбируется в кишечнике при пероральном применении и именно поэтому используется в эстрифицированных формах: в виде эстрадиола валерата (E_2-V) и эстрадиола бензоата (E_2-B) в дозе 1-2 мг в сутки, которые впоследствии метаболизируются в печени в натуральный эстрадиол, или в виде микронизированного 17β -эстрадиола. Другой натуральный эстроген - эстрон (E_1) используется в форме эстрона сульфата (E_1-S), что также предотвращает его инактивацию в кишечнике при пероральном применении. Эстриол (E_3) менее активен относительно метаболических процессов и практически не воздействует на процессы ремоделирования костной ткани и метаболизм липидов. Он также не оказывает пролиферативного действия на эндометрий и может применяться в виде монотерапии в форме как эстриола сукцината, так и эстриола преимущественно с целью профилактики и лечения трофических климактерических осложнений.

Пути введения эстрогенов

Биологическое действие эстрогенов зависит не только от вида гормона, но и от путей его введения в организм женщины, что необходимо учитывать при назначении препаратов (табл. 1).

Таблица 1 - Пути введения гормональных препаратов с целью ЗГТ в зависимости от особенностей течения климактерия (разработано на основании данных Uwe Hollihn K., 1997)

Особенности течения климактерия	Пути введения препаратов			
	Пероральный	имплантационный	трансдермальный	Вагинальный
Выраженные ранние климактерические нарушения	+	±	+	-
Первичное лечение	+	-	+	-
Неэффективность перорального лечения	-	±	+	-
Тошнота и рвота	-	±	+	±
Атрофические урогенитальные нарушения	-	-	±	+
Эпилептиформные состояния	-	±	+	+
Тромбоэмболия в анамнезе	-	±	+	+
Гипертриглицеридемия	-	±	+	+

На сегодня наиболее распространенным является **пероральный метод** применения медикаментов как наиболее привычный для пациенток и врачей. Из моноэстрогенных препаратов, которые используются в виде таблеток, наиболее распространен препарат "**Прогинова - 21**", который содержит 2 мг эстрадиола валерата и препарат "**Эстрофем**", содержащий 17 β -эстрадиол в дозе 1 или 2 мг. Препараты эффективны как в лечении ранних вегето-сосудистых и психоэмоциональных нарушений, так и для профилактики и терапии метаболических климактерических осложнений - остеопороза и сердечно-сосудистой патологии.

Препарат "**Овестин**" содержит 1 или 2 мг эстриола в одной таблетке и в отличие от прогиновы при использовании в виде монотерапии не приводит к развитию гиперпластических процессов эндометрия. **Овестин** обладает выраженным терапевтическим действием в отношении трофических изменений кожи и слизистых оболочек, однако менее эффективен в лечении ранних климактерических нарушений и практически не оказывает метаболического действия.

Вагинальный путь введения препаратов эстриола (Овестин в виде крема и вагинальных суппозиторий по 0,5-1 мг) и эстрадиола (Вагифем в виде вагинальных таблеток по 25 мг 17 β -эстрадиола), применяется в основном, с целью лечения атрофических урогенитальных процессов. Однако, колебания уровня гормонов в сыворотке крови при вагинальном его введении существенно не отличаются от соответствующего при пероральном применении. Благоприятное воздействие эстриола на состояние мочеполовой системы у женщин обусловлено в значительной степени наличием в урогенитальном тракте эстрогенсвязывающего белка, обладающего высоким сродством к эстриолу.

При постменопаузальной атрофии слизистой влагалища эстрогены (как эстриол, так и эстрадиол) способствуют профилактике и лечению урогенитальной инфекции: стимулируют восстановление эпителия, соотношения нормальной и условно-патогенной микрофлоры, нормализацию pH влагалища.

Расположение эстрогенных рецепторов не только в слизистых, но и в сосудах, соединительной ткани и мышцах тазового дна, обуславливает эффективность ЗГТ в профилактике и лечении недержания мочи и опущения матки и стенок влагалища в постменопаузе. В этих случаях более предпочтительно вагинальное применение именно эстрадиола (**Вагифем 25мг**), учитывая возможность как местного, так и системного его действия.

При выборе формы вагинального препарата (крем, таблетки или суппозитории) следует учитывать разницу в их температуре плавления (у последних она выше), а также тот факт, что кремы действуют менее длительно, однако благодаря лучшему эмульгированию, покрывают большую площадь и глубже проникают в крипты, обволакивая стенки влагалища как бы тонкой пленкой. Эту форму препарата более целесообразно рекомендовать пациенткам с опущением и выпадением матки и стенок влагалища.

Суппозитории и таблетки действуют более длительно, проникают в крипты и складки влагалища и обладают высокой эффективностью. Их применение более удобно у женщин с вульвовагинитами, недержанием мочи и в послеоперационном периоде после пластических операций.

Подкожный путь введения обеспечивается использованием имплантов эстрадиола, которые вводятся в подкожную клетчатку. Освобождение эстрогенов из имплантов происходит медленно в течение нескольких месяцев. Недостатком существующих на сегодня имплантов эстрадиола является неравномерное высвобождение гормона в организме. Так, при высоком темпе выделения гормона сразу после введения препарата можно достичь избыточного, нефизиологического уровня его в сыворотке крови, а зависимость дальнейшего темпа выделения от индивидуальных особенностей организма женщины (толщина подкожной клетчатки и др.) диктует необходимость в регулярном мониторинге уровня эстрогенов для определения срока введения следующего импланта.

Трансдермальное введение эстрогенов обеспечивается использованием накожных пластырей типа "**Клемара**", "**Дерместрил**" и др., которые содержат эстрадиол, равномерно, маленькими дозами (0,1 или 0,05 мг в сутки) выделяющийся непосредственно в кровяное русло. Этот путь обеспечивает постоянный уровень концентрации гормонов в сыворотке крови и предотвращает первичный его метаболизм в печени.

Кроме пластырей, с целью трансдермального введения ЗГТ применяются также гели, содержащие 17β -эстрадиол - в частности, "**Дивигель**" (в пакетиках по 0,5-1 г 0,1% 17β -эстрадиола), "**Эстрожель**" (во флаконе с дозирующим устройством по 1,25 г 0,06% 17β -эстрадиола в дозе и в тубиках по 80 г такой же концентрации геля), который наносится ежедневно на нижнюю часть живота, внутреннюю поверхность бедер или ягодицы.

Использование препарата в виде геля на кожу удобно для женщин, ибо не оставляет каких-либо следов на коже и формирует у пациенток психологическое отношение к препарату не как к медикаменту, а как к средству ухода за телом наряду с косметологическими препаратами.

Наличие гелей с низкой концентрацией позволяет введение минимальных доз препаратов, что особенно важно для женщин в поздней постменопаузе, ибо доказано, что по мере увеличения длительности постменопаузы возрастает чувствительность тканей к низким концентрациям эстрогенов.

Минимальный физиологический уровень эстрадиола в воротной вене, который обеспечивается трансдермальным введением препарата, не вызывает свойственной для перорального пути введения активации выделения ренина и ангиотензина. Перорально введенный эстрадиол быстро метаболизируется в печени в эстрон и другие метаболиты. Это обеспечивает более высокое содержание в сыворотке крови эстрогена, являющегося несколько более онкогенной формой эстрогенов. Трансдермальное применение эстрогенов сводит к минимуму возможность развития таких патологических состояний

как холелитиаз, гипертензия, гипертриглицеридемия, нарушения карбогидратного метаболизма и др.

Указанные преимущества, наряду с возможностью введения препаратов минуя желудочно-кишечный тракт, обуславливают целесообразность выделения специальных показаний к трансдермальному применению эстрадиола.

Специальные показания к трансдермальному применению эстрадиола

I. Патология желудочно-кишечного тракта

- гастроэнтерологические побочные действия препаратов ЗГТ,
- гастриты,
- язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе,
- мальабсорбция,
- холецистит,
- холелитиаз,
- другие желудочно-кишечные заболевания;

II. Метаболические нарушения

- гипертриглицеридемия,
- гипертония,
- нарушения метаболизма глюкозы,
- гиперинсулинемия,
- интенсивное курение,
- тромбоемболия в анамнезе.

Таким образом, особенности биологического действия и минимальные дозы эстрогенов, которые используются в препаратах ЗГТ, особенно при трансдермальном и вагинальном их введении, дают возможность существенно сузить противопоказания к их применению.

Противопоказаниями к использованию эстрогенов, согласно решению Европейской согласовательной Конференции по проблеме менопаузы, являются:

- рак молочной железы;
- рак эндометрия в анамнезе;
- острые заболевания печени;
- порфирия;
- эстрогензависимые опухоли.

Профилактика и лечение метаболических нарушений

Эстрогены оказывают благоприятное воздействие на обмен липидов.

Воздействие на липидный обмен обуславливается в определенной степени путем введения эстрогенов - пероральным или парентеральным.

При пероральном ведении препаратов за счет всасывания в кишечнике создается значительно более высокая концентрация эстрогенов в крови, которая поступает в печень через воротную вену, нежели при трансдермальном их применении.

Эстрогены уменьшают коэффициент атерогенности, а именно: увеличивают содержание в плазме крови липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), особенно субклассов 2 и 3, за счет как повышения синтеза апопротеина А в печени, так и угнетения активности липопротеинлипазы печени, что уменьшает метаболизм и выделение ЛПВП; уменьшают уровень ЛПНП в плазме крови за счет увеличения рецепторноопосредованного катаболизма в печени и усиления их клиренса. Терапевтические дозы оральных эстрогенов (например, 1,25 мг конъюгированных эстрогенов в сутки) обладающие выраженным антирезорбтивным воздействием на костную ткань, снижают уровень холестерина ЛПНП (на 10-19%), повышают уровень холестерина ЛПВП (до 20%), однако при этом приводят к повышению, почти вдвое, уровня ЛПОНП с их потенциально атерогенными свойствами и триглицеридов. У женщин гипертриглицеридемия сама по себе является атерогенным фактором в отличие от мужчин, у которых она увеличивает риск атерогенности только на фоне снижения уровня ЛПВП и повышения содержания общего холестерина. Именно поэтому повышение уровня триглицеридов сыворотки крови или семейная склонность к гипертриглицеридемии являются противопоказаниями к применению оральных эстрогенов. Очень низкие дозы конъюгированных эстрогенов (до 0,3 мг в сутки) оказывают наиболее благоприятное действие на обмен липидов, однако практически не уменьшают выраженность вегето-сосудистых и психоэмоциональных климактерических нарушений и минимально воздействуют на процессы ремоделирования костной ткани. Конъюгированные эстрогены в малых дозах могут быть рекомендованы только в случае необходимости профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при отсутствии клинических проявлений климактерических нарушений.

Трансдермальное применение эстрогенов считается более физиологичным. Однако, действие эстрогенов на липидный обмен опосредовано в значительной степени печеночными рецепторами. При трансдермальном применении эстрадиола это действие сведено до минимума, что и объясняет практическое отсутствие какого-либо влияния (как благоприятного, так и неблагоприятного) кратковременного трансдермального введения эстрогенов на ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и ТГ. Эффекты длительного трансдермального введения эстрадиола на липидный обмен изучены еще недостаточно, однако очевидным является преимущество этого пути ведения в отношении воздействия на триглицериды, уровень которых не только не возрастает под влиянием введенных непосредственно в системный кровоток эстрогенов, а даже уменьшается. Кроме того, под воздействием как перорально, так и трансдермально введенных эстрогенов уменьшается выделение неэстерифицированных жирных кислот, угнетается окисление липопротеидов низкой плотности, уменьшается их накопление в субэндотелиальном слое сосудов и поглощение макрофагами с последующим образованием "пенистых клеток" в ходе формирования атеросклеротической бляшки.

Изменения в липидном обмене обуславливают только 25-30% благоприятного действия эстрогенов на церебро- и кардиоваскулярные нарушения, остальные 70% - это изменения в системе гемостаза, а именно: повышение фибринолитической активности крови под воздействием низких доз, особенно трансдермально введенных эстрогенов, а также эндотелий-опосредованное и эндотелий-неопосредованное действие эстрогенов непосредственно на сосуды.

Воздействуя на эндотелий, эстрогены также увеличивают мембранный потенциал эндотелиальных клеток, уменьшая способность к адгезии форменных элементов крови.

Кроме того, эстрогены действуют как непрямые антагонисты кальция, что подтверждено как при изучении их кратковременного воздействия на сосудистый кровоток, так и при оценке результатов их длительного применения с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых и церебрососудистых заболеваний. Блокирующее действие на кальциевые каналы характерно преимущественно для 17β -эстрадиола, и активность его, как антагониста кальция, составляет порядка одной трети активности нифедипина.

Эстрогены оказывают положительное **воздействие на углеводный метаболизм**. В частности, 17β -эстрадиол уменьшает резистентность к инсулину, способствует повышению секреции его β -клетками и последующей элиминации, а также увеличению чувствительности тканей к инсулину. Это свойство эстрогенов обуславливает целесообразность назначения ЗГТ женщинам в пери- и в постменопаузе, имеющим сахарный диабет II типа или высокий риск его развития.

Применение ЗГТ показано с целью профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, для которого характерно снижение плотности костной ткани, в первую очередь позвонков, шейки бедра, лучевой кости и альвеолярной кости. Клиническими проявлениями постменопаузального остеопороза являются переломы позвонков, переломы лучевой кости, шейки бедра, также прогрессирующий парадонтоз, плохо поддающийся терапии.

Развитие остеопороза в постменопаузе объясняется тем, что процессы костного метаболизма обеспечиваются взаимодействием ряда системных гормонов и местных факторов, среди которых именно эстрогены обладают наиболее выраженным антирезорбтивным эффектом. Согласно современным представлениям, как остеобласты, так и остеокласты имеют высокоспецифичные эстрогенные рецепторы и являются "клетками-мишенями" для них. Эстрогены действуют на остеокласты как непосредственно - снижая их активность, в частности уменьшая выделение ими лизосомальных ферментов, так и опосредованно - угнетая секрецию остеобластами и макрофагами остеокластстимулирующих факторов (интерлейкинов -1,3,6,11, опухольнекротизирующих факторов - α и β , макрофагколониестимулирующего фактора, гранулоцит-макрофаг-

колонийстимулирующего фактора, стволового клеточного фактора, аннексина II и простагландинов) и, увеличивая выделение ими остеокластугнетающих факторов, (интерферона, трансформированного фактора роста β , интерлейкинов 4,10,13, опсонина M). Действуя непосредственно на остеобласты, эстрогены стимулируют их пролиферацию и дифференциацию и тем самым активируют интрамембранную оссификацию. Активирующее воздействие эстрогенов на эндохондральную оссификацию обеспечивается непосредственным их воздействием на рецепторы хондроцитов в хрящевой ткани.

Эстрогены оказывают модулирующее воздействие эстрогенов на кальциевый гомеостаз путем стимуляции секреции кальцитонина, в результате непосредственного их воздействия на фолликулярные клетки паращитовидной железы, снижения чувствительности костной ткани к паратгормону, увеличения количества кишечных рецепторов к кальцитриолу в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и повышения их чувствительности.

Кроме улучшения абсорбции, эстрогены способствуют также выведению избытка кальция и тем самым предотвращают возникновение побочных эффектов, связанных с применением его больших доз (метеоризм и др.).

Минимальные дозы эстрогенов, обеспечивающие антирезорбтивное действие на костную ткань при различных путях введения приведены в табл.2.

Табл. 2 - Минимальные дозы эстрогенов, обеспечивающие антирезорбтивное действие на костную ткань (на основании данных Birkhauser M.H., 1996)

Вид эстрогенов и путь введения	Доза (мг/день)
Эстрадиол (E_2) микронизированный перорально	1-2
Эстрадиол (E_2) трансдермально	0,05 мг
Эстрадиола валерат	2
Конъюгированные эстрогены	0,625
Эстриол	-

Прогестагены, в частности эндогенный прогестерон, также в значительной мере влияют на костный метаболизм. Так, действуя непосредственно на рецепторы, расположенные в остеобластах, гестагены, особенно производные 19-нортестостерона, стимулируют интрамембранную оссификацию и оказывают анаболическое действие, стимулируя биосинтез белка в остеобластах. Кроме того, гестагены связываются с кортикостероидными рецепторами в костной ткани и выступают как конкуренты глюкокортикоидов, механизм резорбтивного действия которых до настоящего времени изучен недостаточно.

Андрогены, которые также входят в состав препаратов ЗГТ (гинодиандепо и др.), также обладают антирезорбтивным действием, угнетая процессы дифференциации и активации остеокластов, действуя непосредственно на клетки-предшественники; стимулируют фазу формирования костной ткани путем активации биосинтеза белка в остеобластах на этапе формирования остеоида. Кроме того, андрогены, наряду с прогестероном, в жировой ткани ароматизируются в эстрогены.

Однако следует помнить, что комбинированные препараты, в состав которых входят натуральные эстрогены и андрогены, повышают внутриклеточное содержание жидкости и способствуют пролиферации фибробластов. Они должны вводиться с особой осторожностью при артериальной гипертонии и наличии симптомов гиперандрогении.

Воздействие эстрогенов на ЦНС обуславливает клиническую эффективность применения ЗГТ в лечении климактерического синдрома и в профилактике развития заболеваний, проявляющихся нарушениями психической деятельности, вплоть до болезни Альцгеймера.

Сбалансированное функционирование структур гипоталамуса и лимбической системы обеспечивает в значительной степени состояние здоровья на уровне как психических (сфера эмоций и процессы мышления), так и вегетативных (терморегуляция, аппетит, АД и др.) процессов. Слаженное взаимодействие вышеупомянутых структур обеспечивается посредством нейротрансмиттеров и нейропептидов.

Сегодня доказано, что половые стероиды оказывают модулирующий эффект на синтез, выделение и метаболизм нейропептидов, нейротрансмиттеров и на их рецепторы. Так, норадреналин, дофамин, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), ацетилхолин, серотонин являются нейротрансмиттерами, действие которых модулируется половыми стероидными гормонами. К нейропептидам, находящимся под непосредственным воздействием половых стероидов, относятся опиоидные пептиды, нейропептид-У, кортикотропин-рилизинг фактор и галанин. Поскольку катехоламины и серотонин являются ключевыми нейротрансмиттерами в контроле поведения и настроения, можно утверждать, что изменения настроения в постменопаузе связаны с дефицитом воздействия половых стероидов на межаминергическую трансмиссию. Помимо способности увеличивать уровень серотонина эстрогены оказывают также положительное воздействие и на ацетилхолинэргическую систему. Ацетилхолин - наиболее важный нейротрансмиттер, модулирующий функцию памяти и способность мышления.

Эстрогены непосредственно улучшают церебральный кровоток и опосредовано стимулируют факторы роста, особенно нервный фактор роста. Эстрогены также снижают синтез апопротеина Е, который включается в формирование амилоидных субстанций, повреждающих нервные клетки.

Таким образом, сегодня доказано, что нейростероиды, преимущественно эстрогены, принадлежат к важной группе аутокринно-паракринных факторов, регулирующих жизненно важные функции нервной

системы. Понимание этого механизма открывает перспективы использования ЗГТ в лечении заболеваний и повреждений нервной системы, в том числе и в периферической нервной системе.

Показания к применению заместительной гормональной терапии с лечебной целью (Европейской согласовательной Конференции по проблеме менопаузы (Montreux, Швейцария, 1996))

Назначение ЗГТ обязательно при:

- вегето-сосудистых нарушениях;
- урогенитальных нарушениях (атрофических вульвитах и кольпитах, недержании мочи, инфекции мочеполовых путей),
- перименопаузальных циклических нарушениях.

Назначение ЗГТ желательно при:

- обменно-эндокринных нарушениях;
- депрессивных состояниях и других психоэмоциональных нарушениях;
- мышечных болях и болях в суставах;
- атрофических изменениях эпителия ротовой полости, кожи и конъюнктивы.

Показания к применению ЗГТ с профилактической целью

- нарушения функции яичников и олигоаменорея (синдром Тернера, психогенная анорексия и т.д.) в анамнезе;
- ранняя менопауза (хирургическая, химио- и радиотерапевтическая, преждевременное истощение яичников и др.);
- костная масса ниже соответствующей возрастной нормы;
- переломы костей в анамнезе;
- сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда и др.) в анамнезе;
- риск развития сердечно-сосудистых заболеваний - нарушения липидного обмена и др., особенно в сочетании с сахарным диабетом, гипертензией, курением, семейной склонностью к коронарной недостаточности (особенно наличием сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников в возрасте до 60 лет), семейной дислипидемией;
- семейная склонность к болезни Альцгеймера.

Кроме того, в настоящее время выделены так называемые ЗГТ нейтральные состояния. Это патологические состояния, которые не являются противопоказанием к применению гормональных препаратов, но вид препарата, дозы, соотношения компонентов, путь введения и длительность его применения у этих больных подбираются индивидуально после детального обследования путем согласованных действий гинеколога-эндокринолога и специалиста соответствующего профиля.

К “ЗГТ нейтральным” состояниям относят: варикозы, флебиты; рак яичников в анамнезе (после оперативного лечения); хирургические вмешательства (послеоперационный период с длительным постельным режимом); эпилепсию; серповидно-клеточную анемию; бронхиальную астму; отосклероз; судорожный синдром; общий атеросклероз; коллагенозы; пролактиному; меланому; аденому печени; диабет; гиперплазию эндометрия;

фибромиому матки; эндометриоз; мастопатию; семейную гипертриглицеридемию; риск развития рака молочной железы.

Наряду с благоприятным действием на организм женщины в менопаузе, длительное применение монотерапии эстрогенами приводит к гиперпластическим процессам эндометрия, частота которых колеблется от 7 до 15%. Увеличивается также риск развития атипичной гиперплазии эндометрия (аденоматоза), что является предшественником инвазивного рака эндометрия. Высокий риск развития рака эндометрия при монотерапии эстрогенами в менопаузе обуславливает их использование только у женщин после гистерэктомии. Остальным женщинам целесообразно использовать комбинацию эстрогенов с гестагенами, что не только не увеличивает риск развития рака эндометрия, но даже уменьшает частоту гиперпластических процессов.

Гестагены в составе ЗГТ

С целью обеспечения протекторного действия гестагенов на эндометрий при ЗГТ необходимо учитывать в комплексной терапии дозу гестагенов и период их употребления, что представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Суточная доза гестагенов, необходимая для протекторного действия на эндометрий при ЗГТ (на основании данных Birkhauser M.H., 1996; Devroey P. et al., 1989)

Виды гестагенов	Суточная доза (mg)	
	при циклическом применении 10-14 дней/1-3 месяца	при постоянном применении
<i>Оральные:</i>		
Прогестерон микронизированный перорально	200 - 300	200
вагинально	300	200
Медроксипрогестерона ацетат	5 - 10	2,5
Медрогестон	5	—
Дидрогестон	10 - 20	10
Ципротерона-ацетат	1	1
Норэтистерона-ацетат	1 - 2,5	0,35
Норгестрел	0,15	—
Левоноргестрел	0,075	—
Дезогестрел	0,15	—
<i>Трансдермальные:</i>		
Норэтистерона-ацетат	0,25	—

На сегодняшний день единственным противопоказанием к применению гестагенов является менингеома. Другие патологические состояния требуют дифференцированного подхода и выбора препарата с учетом как

индивидуальных особенностей пациентки, так и фармакологических свойств препаратов.

Спектр гестагенных препаратов, которые могут использоваться в терапии климактерических нарушений, условно распределяется на две группы: производные 17ОН-прогестерона и производные 19-нортестостерона.

Производные 19-нортестостерона входят в состав таких комбинированных препаратов, как "**Циклопрогинова**", который содержит 0,5 мг норгестрела в 10 таблетках наряду с 2 мг эстрадиола валерата, которые применяются в течение 21-го дня, и "**Климонорм**", который содержит с этой же дозой эстрадиола валерата 0,15 мг левоноргестрела в 12 таблетках.

Производным нортестостерона является также норэтистерон, который наряду с 2 мг микронизированного эстрадиола в дозе 1 мг входит в состав 10 белых таблеток "**Тринсевенса**" - препарата для циклического применения и в той же дозе на фоне того же содержания эстрадиола - в состав 28 таблеток "**Клиогеста**" - препарата для непрерывной терапии в постменопаузе, не восстанавливающего циклических менструальноподобных кровотечений.

Норэтистерон, обладая свойствами производных 19-нортестостерона, при этом не уменьшает положительного воздействия эстрогенов на углеводный метаболизм, обуславливая преимущество этих препаратов в лечении женщин с сахарным диабетом, ожирением или риском их развития.

В то же время эти препараты, обладая некоторой андрогенной активностью, могут стимулировать липопротеинлипазу печени, снижать синтез ЛПВП, тем самым, увеличивая индекс атерогенности и активизировать систему ренин-ангиотензиноген. Это обуславливает необходимость осторожного отношения к назначению этих препаратов женщинам с гипертонией и риском ее развития, с акне и себореей, с нарушением липидного обмена.

Стоит подчеркнуть способность этих препаратов повышать либидо, улучшать настроение, аппетит, "жизненный тонус". Поэтому им нужно отдавать предпочтение в лечении женщин с постменопаузальной депрессией, астенией, анорексией и другими психоэмоциональными нарушениями.

Учитывая анаболическое действие этого вида гестагенов и способность их стимулирующего действия на остеобласты, именно эта группа препаратов более предпочтительна в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза.

Производные 17ОН-прогестерона на фоне гестагенного действия обладают чрезвычайно низкой андрогенной активностью, чем практически не уменьшают благоприятного действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и могут применяться в лечении женщин с гипертонией, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными нарушениями. Однако возможно неблагоприятное побочное действие их в виде депрессии, агрессивности, тревоги, снижения трудоспособности, способности к концентрации внимания. В этой группе гестагенов обращает на себя внимание ципротерона ацетат, который входит в состав препарата "**Климен**", оказывает выраженное антиандрогенное действие и особенно эффективен в лечении пациенток с

акне, себореей, гипертрихозом, розацеа, аденогенетической алопецией и другими проявлениями гиперандрогении наряду с постменопаузальными осложнениями.

Медроксипрогестерона ацетат, который входит в состав препаратов "Дивина" и "Дивитрен", имеет все положительные качества производных 17ОН-прогестерона и особенно рекомендован для применения женщинам пери- и постменопаузального периода с гиперпластическими процессами эндометрия и риском их развития.

К производным прогестерона относится также дидрогестон, входящий в состав препарата "Фемостон". Наряду с выраженным антиэстрогенным влиянием на эндометрий дидрогестон не оказывает андрогенного и метаболического действия на организм, а также не обладает глюкокортикоидной, антиминералокортикоидной и тимолитической активностью.

ЗГТ и онкориск

Воздействие ЗГТ на эндометрий изучалось многими исследователями достаточно длительное время, данных о риске развития рака яичников при этом в литературе значительно меньше.

Существует мнение, что применение эстроген-гестагенных препаратов с целью контрацепции и ЗГТ способствует снижению относительного риска развития рака яичников. При этом сами по себе гестагены (мегестрол, медроксипрогестерона ацетат и др.), а также тамоксифен и его аналоги не влияют на риск развития рака яичников и клинические его проявления.

Обнадеживающие данные изложены в отчете ВОЗ, согласно которым эстрогенрецептор- и гестагенрецептор-положительные злокачественные опухоли яичников, которые возникают у женщин на фоне ЗГТ, имеют меньшую степень злокачественности, лучше поддаются химиотерапии, и прогноз для жизни у этих больных более благоприятный.

Что касается риска развития рака шейки матки, согласно результатам широкомасштабных исследований, проведенных под эгидой ВОЗ, относительный риск развития инвазивного рака шейки матки при применении ЗГТ составляет 0,5-0,8 против 1,0 в общей популяции, а прогноз при раках шейки матки, которые возникли на фоне ЗГТ, более благоприятный.

Применение ЗГТ несколько снижает и риск развития инвазивного рака вульвы, при этом относительный риск развития рака *in situ* при использовании эстрогенов составляет 1,0-1,2.

Таким образом, заместительная гормональная терапия пери- и постменопаузальных осложнений при взвешенном и грамотном использовании препаратов, которые имеются сегодня в арсенале врача, не только не увеличивает, но иногда и уменьшает риск развития рака гениталий.

Что касается связи ЗГТ и риска развития рака молочной железы, то этот вопрос изучается много лет и остается актуальным и сегодня. Как известно, эстрогены способствуют росту и развитию протоков молочных желез, а

гестагены, в свою очередь, - росту и функциональному развитию альвеол. Маркером генетических нарушений и малигнизации ткани молочной железы является митотическая активность клеток эпителия как в протоках, так и в эпителиальных дольках. При этом, как показали экспериментальные исследования, наибольшая пролиферативная активность эпителиальных клеток молочной железы отмечается в прогестероновой фазе, а общий митотический индекс в лютеиновой фазе выше, чем в фолликулиновой. Это в некоторой степени объясняет клинически определенный более высокий риск развития рака молочной железы при применении эстроген-гестагенных препаратов ЗГТ, чем при монотерапии эстрогенами. Эти данные указывают на целесообразность назначения именно монотерапии эстрогенами (прогинова, эстрофем, вагифем, эстродоз, эстрожель, дивигель, дерместрил) женщинам после гистерэктомии.

Доказано, что кратковременное (до 5 лет) применение эстрогенов в постменопаузе практически не увеличивает риск развития рака молочной железы, использование эстрогенов на протяжении 5-9 лет приводит к незначительному увеличению этого риска, а непрерывное применение эстрогенов с целью ЗГТ более 10 лет повышает относительный риск на 50-70%.

Это обуславливает необходимость периодического (дважды в год) проведения маммографии у женщин, которые принимают ЗГТ, особенно при длительном применении эстрогенов, которое показано с целью лечения постменопаузального остеопороза и сердечно-сосудистых нарушений.

Минимальный риск развития рака молочной железы у рожавших и кормивших грудью женщин. В то же время нерожавшие женщины имеют более высокий риск развития рака молочной железы, который у них же и больше возрастает при применении экзогенных гормонов.

Особенность инволютивных процессов в молочной железе, предопределяет целесообразность более раннего начала применения ЗГТ для лечения и профилактики климактерических расстройств.

Начало применения гормонотерапии не с профилактической, а с лечебной целью уже при наличии серьезных метаболических нарушений в периоде постменопаузы 5 лет и более сопряжено с более высоким онкориском в отношении молочной железы.

Несколько повышая риск развития рака молочной железы, применение эстрогенов в постменопаузальном периоде одновременно снижает риск смерти от этого рака. Так, согласно имеющимся данным, он составляет 1,1 относительно общей популяции женщин, что значительно ниже, чем в общем среди онкобольных. Это обусловлено более ранней диагностикой опухолей (у женщин, которые применяют ЗГТ, в два раза чаще выявляется рак *in situ* в сравнении с нелечеными женщинами), большей частотой высокодифференцированных форм рака у этого контингента больных, а также благоприятным действием ЗГТ на общее состояние пациенток, в частности сердечно-сосудистую, нервную систему, иммунный статус.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о целесообразности и достаточной безопасности применения ЗГТ в комплексе лечения и профилактики пери- и постменопаузальных нарушений при наличии постоянного мониторинга состояния гормонозависимых органов, а широкий выбор препаратов, применяющихся с этой целью, дает возможность индивидуального подхода к их назначению.

Алгоритм использования ЗГТ в лечении климактерических нарушений

Рекомендованные различному контингенту женщин режимы ЗГТ и схемы применения эстрогенов и гестагенов в этих режимах представлены в табл.4 и рис.1.

Длительность применения препаратов ЗГТ определяется врачом индивидуально в зависимости от показаний для их применения, возраста пациентки и наличия экстрагенитальных заболеваний, относящихся к ЗГТ-нейтральным состояниям. Оптимальным является длительное применение препарата (не менее 5 лет, а при хорошей переносимости - и в течение более продолжительного периода). Это позволяет не только купировать ранние (вегето-сосудистые и психоэмоциональные осложнения), но и предотвратить развитие поздних метаболических (остеопороз и сердечно-сосудистая патология) и психических (болезнь Альцгеймера) нарушений.

Длительное и системное проведение заместительной гормональной терапии после удаления придатков (особенно в молодом возрасте) является единственным патогенетическим средством профилактики серьезных трофических и метаболических нарушений, обусловленных состоянием острого дефицита эстрогенов.

В случаях индивидуальной непереносимости упомянутых комбинированных препаратов или наличия противопоказаний к пероральным эстрогенам и гестагенам женщинам с сохраненной маткой возможно применение моноэстрогенных препаратов как перорально, так и трансдермально или вагинально в комбинации с гестагенами (перорально - **Примолут-нор, Дуфастон, Утрожестан**, или вагинально - **Утрожестан**) в тех же режимах (см.рис.1) и в дозах, указанных в табл. 3, или в пременопаузе на фоне использования внутриматочной системы с левоноргестрелом (**Мирена**).

Объем обследований, которые необходимо провести перед назначением ЗГТ, включает детальный сбор анамнеза, общее клиническое и гинекологическое обследование, определение состояния молочных желез (маммография) и эндометрия (УЗИ, онкоцитология). Целесообразным является определение уровня пролактина с целью дифференциальной диагностики с гиперпролактинемической аменореей, особенно при ранней менопаузе.

Таблица 4.- Режимы применения ЗГТ, рекомендуемые различным женщинам

Режим назначения гормонов (препараты)	Контингент женщин
Монотерапия эстрогенами - прогинова, эстрофем, вагифем, дивигель, эстрожель	Только женщины после гистерэктомии
Циклическая прерывистая комбинированная терапия (28-дневный цикл) - циклопрогинова, климен, климонорм, дивина, фемостон	Женщины в перименопаузе и ранней постменопаузе в возрасте до 55 лет
Циклическая непрерывная комбинированная терапия (28-дневный цикл) – трисиквенц	Женщины в перименопаузе и ранней постменопаузе в возрасте до 55 лет, особенно с рецидивами климактерической симптоматики по типу предменструального синдрома в дни перерыва приема эстрогенов
Циклическая прерывистая комбинированная терапия (91-дневный цикл) – дивитрен	Женщины в перименопаузе и ранней постменопаузе в возрасте 55-60 лет
Постоянная комбинированная эстроген-гестагенная терапия – клиогест	Женщины старше 55 лет в постменопаузе более 2 лет
Постоянная комбинированная эстроген-гестагенная терапия (в половинной дозировке) – активель	Женщины старше 60-65 лет

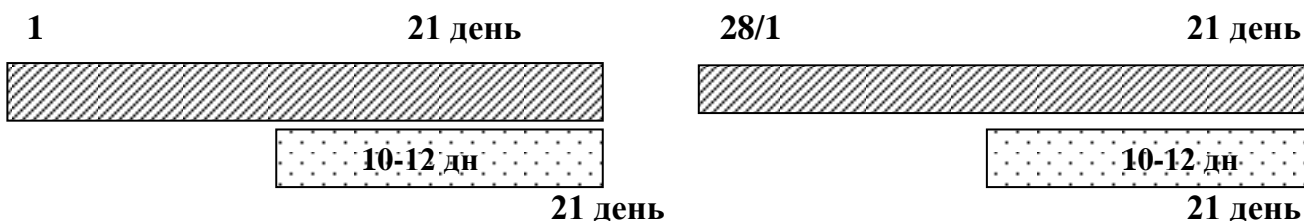
После назначения ЗГТ необходимо детальное наблюдение врача с целью своевременного обнаружения возможных побочных эффектов и коррекции дозы препарата или смены его на другой. Далее пациентка должна осматриваться врачом каждые 6-12 месяцев, включая гинекологическое обследование с онкоцитологическим исследованием, УЗИ с определением состояния эндометрия, пальпацией молочных желез, или маммография, контроль массы тела и артериального давления.

Таким образом, наличие достаточного выбора высокоэффективных препаратов ЗГТ дает возможность проведения патогенетически обоснованной профилактики и терапии климактерических нарушений при условии последовательного и обоснованного подхода к выбору тех или иных методик и схем лечения, что представлено в виде алгоритма на рисунке 2.

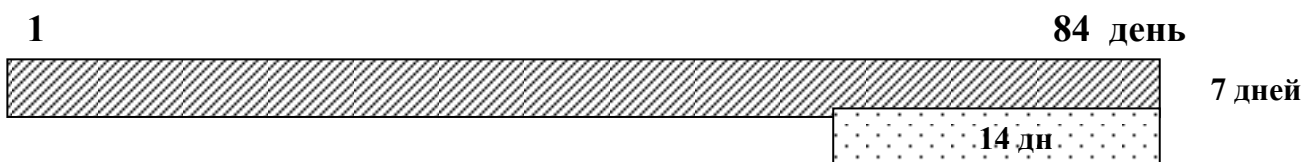
I. Моноterapia эстрогенами
(прогинова, эстрофем, вагифем, дивигель, эстрожель)



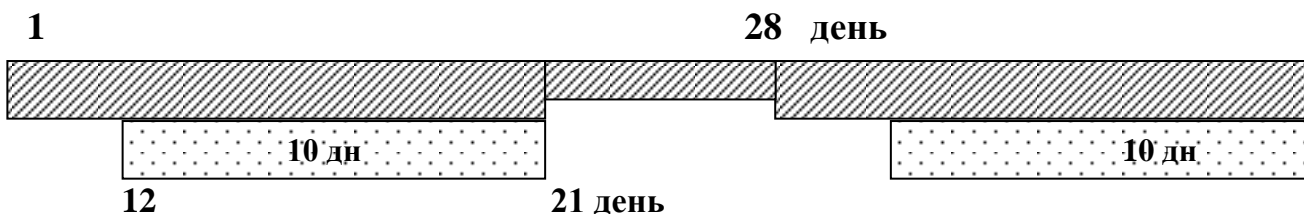
II. Циклическая прерывистая комбинированная терапия - 28 дневный цикл
(циклопрогинова, климен, климонорм, дивина, фемостон)



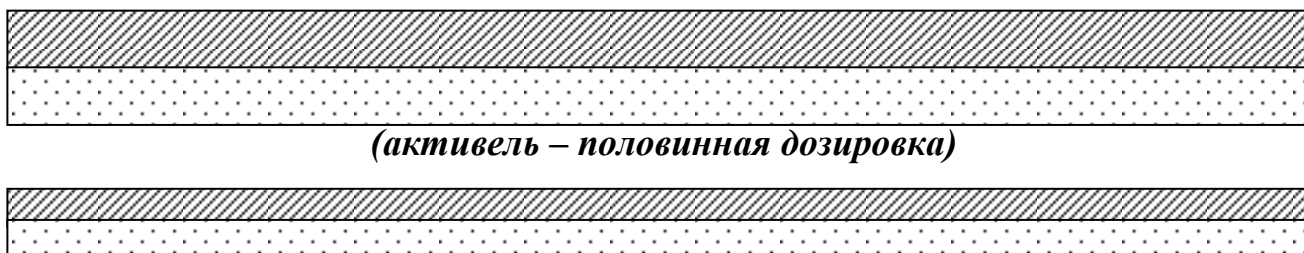
III. Циклическая прерывистая комбинированная терапия - 91 дневный цикл
(дивитрен)



IV. Циклическая непрерывная комбинированная терапия - 28-дневный цикл
(трисиквенс)



V. Постоянная комбинированная (эстроген-гестагенная) терапия
(клиогест – обычная дозировка)



 эстрогены

 гестагены

Рис. 1- Схемы режимов применения эстрогенов и гестагенов с целью ЗГТ (препараты, в которых предусмотрены эти режимы)

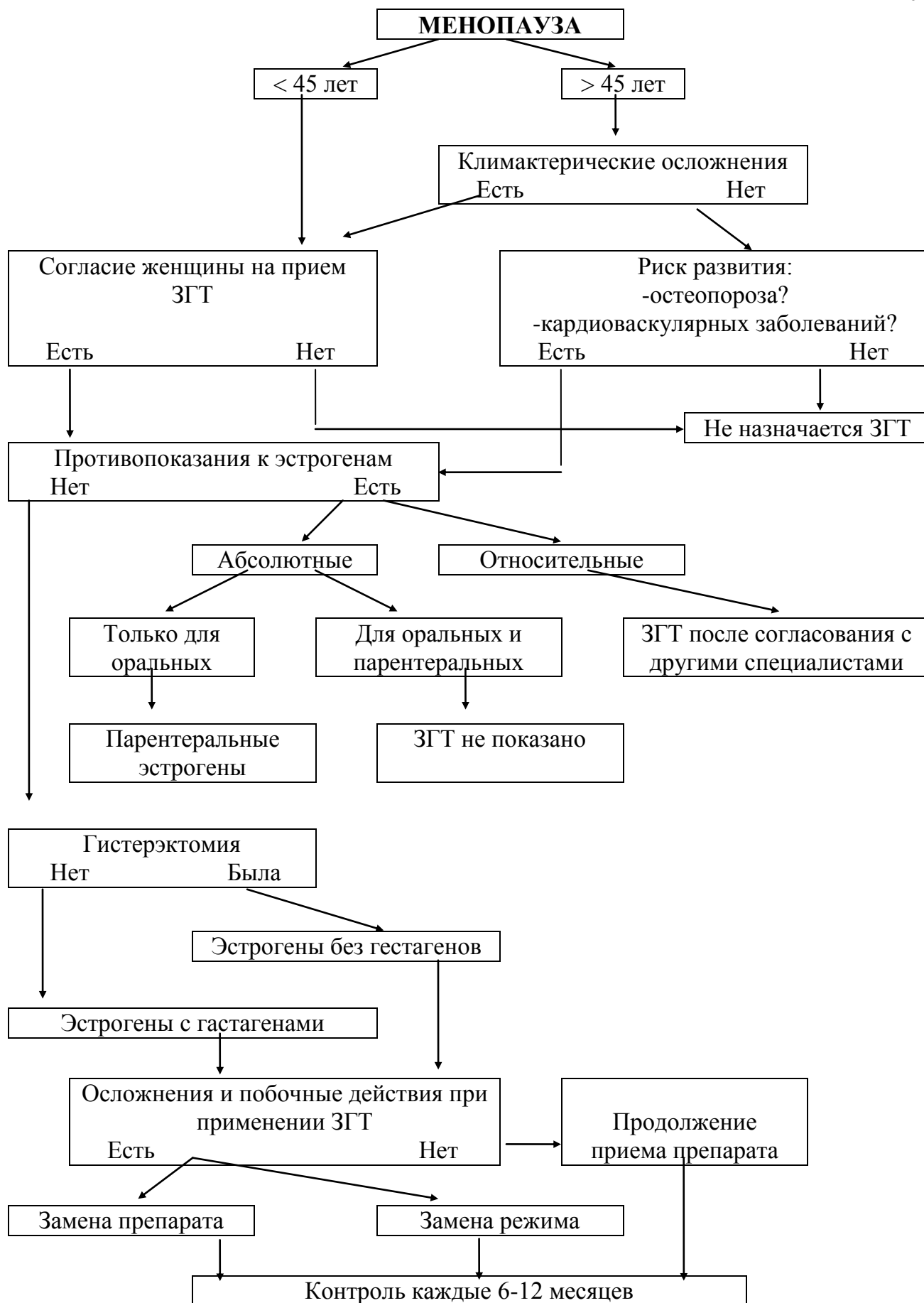


Рис. 2 - Алгоритм применения ЗГТ для профилактики та лечения климактерических нарушений

Литература

1. Венцьківський Б.М., Нізова Н.М., Татарчук Т.Ф. Замінна гормональна терапія як патогенетичний метод профілактики та лікування клімактеричних зрушень //ПАГ.- 1998.- №1(додаток).- С.49-58.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии.- М.:Медицинское информационное агенство, 1997.- 765с.
3. Поворознюк В.В. Постменопаузальний остеопороз: механізми розвитку, фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика та лікування //ПАГ.- 1998.- №1(додаток).- С.98-111.
4. Сметник В.П. Принципы заместительной гормонотерапии при климактерических расстройствах //Акушерство и гинекология.- 1995.- №3.- С.15-17.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология.- М.:Медицинское информационное агенство, 1998.-591с.
6. Birkhauser M.H. Chemistry, Physiology, and Pharmacology of sex steroid //Jornal of Cardiovascular Pharmacology.- 1996.- Vol.28.- S.1-13.
7. Genazzani A.R., Stomati M., Spinetti A. et al. Neuroendocrinology of the climacteric period and hormonal replacement therapy // Progress in the Management of the Menopause (Edited by Barry G.Wren).- New York.- 1996.- P.380-384.
8. Henderson V.W. Estrogen and dementia: a clinical and epidemiological update // Progress in the Management of the Menopause (Edited by Barry G.Wren).- New York.- 1996.- P.40-50.
9. Hextal A., Cardozo L. The effect of estrogen deficiency on the bladder // The Management of the Menopause.- New York.- 1998.-P.39-47.
- 10.Mueck A.O., Seeger H., Lippert T.H. In vitro and in vivo effects of estrogens on prostacyclin, on thromboxane and on other vasoactive compounds //Blood flow and vascular resistance.- Sydney.- 1997.- p.8-10.
- 11.Reproductive Endocrinology (4th edition).- London, 1999.- 839p.
- 12.Russo J., Russo I.H. Oestrogens and Cell Proliferation in the Human Breast //Jornal of Cardiovascular Pharmacology.- 1996.- Vol.28.- P.19-23.
- 13.Russo J., Russo I.H. Role of hormones in human breast development: the menopausal breast // Progress in the Management of the Menopause (Edited by Barry G.Wren).- New York.- 1996.- P.184-193.
- 14.Uwe Hollihn K. Hormone Replacement Therapy and the Menopause.- Berlin.- 1997.- 163 p.