

М.А. РЕПИНА

Кафедра акушерства и гинекологии №2  
СПб ГМУ им. акад.И.П.Павлова

## ВЫПАДЕНИЕ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЕ ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**В лекции рассмотрены вопросы фармакокинетики, фармакодинамики, показаний и противопоказаний для препаратов, используемых с заместительной целью в постменопаузальном периоде.**

*Заместительное гормональное лечение (ЗГЛ) при выпадении функции яичников, связанном с естественными причинами (перименопауза) или оперативным вмешательством – удалением яичников, имеет сравнительно небольшую историю и получило активное развитие в течение последних 20-30 лет. Смысл лечения – устранение вегетососудистых и психоэмоциональных симптомов в периоде перименопаузы и, главное, – профилактика отдаленных последствий потери эстрогенов (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, болезнь Альцгеймера). Поэтому возможны два варианта ЗГЛ:*

*1) направленный на устранение ранних, часто очень выраженных, симптомов недостаточности яичников – приливы, бессонница, урогенитальные нарушения и пр. Длительность такого лечения может быть 3-6 месяцев, лечение короткими курсами можно повторять при возобновлении симптомов;*

*2) длительное лечение, направленное на защиту костной системы, сосудов, продолжается не менее 3-5 лет. Прекращение лечения приводит к прогрессированию остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и психических нарушений.*

*Главным компонентом ЗГЛ являются эстрогены. Производство эстрогенов предусматривает разные цели их назначения (контрацепция, ЗГЛ) и пути введения (трансдермальный, вагинальный, интраназальный, пероральный, сублингвальный).*

*В лечебных препаратах используют четыре группы эстрогенов:*

*1. Синтетические эстрогены или синтетические молекулы с эстрогенными свойствами: диэтилстильбестрол, местранол, этинил эстрадиол и др. Местранол ранее широко применялся в оральные контрацептивах. Являясь пролекарством, проходя печеночный цикл, он превращает в действующий гормон этинил эстрадиол. Поэтому в дальнейшем он был заменен этинил-эстрадиолом, что способствовало снижению суточной дозы гормона в оральные контрацептивы. В настоящее время именно этинил эстрадиол является компонентом оральные контрацептивов, причем последнее поколение препаратов содержит очень низкие концентрации этого синтетического стероидного гормона.*

*2. Аналоги натуральной молекулы эстрадиола, эстрона, эстрола идентичные продуцируемым в организме. Это могут быть конструированные синтетическим путем формы или дериваты из листьев, корней разных растений (фитоэстрогены). Так как молекула натурального эстрадиола плохо абсорбируется в желудке, необходимо обеспечить ее поступление в микронизированной форме. Поэтому все препараты эстрадиола для ЗГЛ выпускают в микронизированной или конъюгированной формах (эстрадиола валерат, конъюгированный эстрагены). Микронизированный 17-β-эстрадиол входит в состав следующих зарегистрированных в России препаратов: этрофем, клиогест, трисеквенс («Ново-Нордиск», Дания), а также фемостон («Сольвей», Германия).*

*3. Эфиры эстрогенов, пред-*

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



ставляющие собой легкую модификацию натуральной молекулы: эстрон-сульфат, эстриола суццинат, эстрадиола валерат. Последняя эстерифицированная форма, то есть эстрадиола валерат, используется в препаратах, зарегистрированных в России: климонорм, прогинова, цикло-прогинова, климен («Шеринг», Германия); дивина («Орион», Финляндия).

4. Конъюгированные эквиные эстрогены, получаемые из мочи беременных кобыл, содержат смесь эстрогенов и их эфиров, преимущественно эстрон, эстрола сульфат, эквилина сульфат. В России зарегистрированы препараты: препарин («Вайт-Ледерле», США); гормоплекс («Галеника», Югославия).

Все указанные препараты назначаются перорально.

Другой очень распространенный за рубежом путь введения – трансдермальный – в виде накожных пластырей и гелей: например, накожный пластырь климара, («Шеринг», Германия). Известным интравагинальным препаратом является овестин («Органон», Голландия), который содержит эстрадиол в свечах и в форме крема.

Каждый из путей введения эстрогенов имеет свои преимущества и недостатки. Любой путь введения эстрогенов обеспечивает системный эффект, то есть ответ всех органов и систем, имеющих рецепторы к эстрогенам. Пероральный путь – единственный, когда, кроме системного, наблюдается еще и печеночный ответ, то есть ответ, связанный с первичным прохождением препарата через печень, метаболизмом, конъюгацией эстрогенов, поступивших первично в печень.

Печень активно участвует в метаболизме эстрадиола, способствует его превращению в менее активные формы: эстрон, эстрон сульфат, эстриол, конъюгированный эстроген (см. схему). Указанные процессы замыкаются на других функциях печени, влияют

на обмен белков, липидов и др. Это способствует определенным изменениям в спектре липопротеинов, то есть субстанций, во многом ответственных за развитие атеросклероза: повышается уровень фракции холестерина липопротеинов высокой плотности (положительный эффект), меняется биосинтез некоторых компонентов противосвертывающей системы крови – протейна С, антитромбина III, что необходимо учитывать при некоторых заболеваниях (коллагенозы, тромбозы в анамнезе и др.). Обсуждаются вероятность влияния эстрогенов на уровень инсулина, что может отражаться на степени ликемии, особенно в условиях повышающейся с возрастом резистентности тканей к инсулину. Следует отметить редкость этого побочного эффекта, если суточная доза эстрадиола, вводимого перорально, не превышает 2 мг.

Пероральное назначение эстрогенов является наиболее простым, доступным и безусловно безопасным методом ЗГЛ.

Альтернативой является трансдермальный или черезкожный путь – накожный, подкожный. Широко принято введение эстрогенов путем аппликации пластырей со сменой каждые 4-7 дней. Этот метод обеспечивает относительно постоянную концентрацию эстрогенов в сыворотке крови, сохраняет системный ответ организма на экзогенные эстрогены, но исключает их влияние на печень, которая в этом случае взаимодействует с эстрадиолом только на системном уровне. В результате менее выражены метаболические реакции: ниже концентрация триглицеридов (положительный эффект), но также снижается уровень липопротеинов высокой плотности (отрицательный эффект).

Черезкожный путь ЗГЛ также не лишен недостатков: необходима постоянная смена участков тела, на которые наклеивают пластырь, имеются опреде-

ленные косметические, бытовые неудобства, возможны местные кожные реакции (наблюдается у 20-25% пациенток, особенно при чувствительной коже), утолщения в участках наиболее частого применения, что связывают с реконструкцией кожного коллагена.

Достаточно сложным вопросом является подбор дозы эстрогенов: необходимо учитывать влияние на эндометрий, достаточность действия в отношении устранения климактерического синдрома, профилактики остеопороза, сердечно-сосудистой патологии и др.

Анализ течения физиологического менструального цикла свидетельствует, что ухудшение общего самочувствия, выражающееся в отеках, диспепсических явлениях, нагрубании молочных желез, депрессии, бессоннице, головных болях и др., связано с периодами, когда уровень эстрадиола 40 нг/мл и ниже и 150 и выше. Оптимальное самочувствие женщины отмечают при концентрации эстрадиола плазмы в пределах 100 нг/мл, что учтено в подборе дозы для ЗГЛ. Безусловно, вопрос оптимального уровня эстрадиола при ЗГЛ сложнее: самочувствие зависит от индивидуальной чувствительности, возраста пациентки, комбинации эстрогенов с тем или иным прогестагеном, ответа эндометрия, степени метаболизма тех или иных препаратов эстрогенов в печени и др.

Эталон для сравнения эффективности дозы эстрогенов, используемых в ЗГЛ, является конъюгированный эстроген – Piperazin estrone sulfate (препарат Оген, США). Терапевтическая доза этого препарата и других препаратов конъюгированных эстрогенов составляет 0,625 мг/сут.

Для микронизированного эстрадиола и эстрадиола валерата эквивалентная доза равна 2 мг/сут.

Для трансдермальных пластырей эквивалентная суточная доза

значительно ниже – с учетом индивидуальных потребностей 25; 50; 75 и 100 мкг, стандартная доза 50 мкг. Такая разница в дозах для подкожных пластырей связана с отсутствием при этом пути введения первичного контакта эстрогенов с печенью, где происходит инактивация значительной части введенного перорально гормона.

Следует отметить, что разные группы эстрогенов влияют на печень по-разному. Наиболее выражен побочный эффект у синтетических эстрогенов, превышая таковой у натуральных компонентов в 4-8 раз. Именно это обстоятельство в первую очередь диктует обсуждаемую в последнее время необходимость дальнейшего снижения доз этинилэстрадиола в оральных контрацептивах (до 10 мкг) с дополнением эстрогенного компонента эстрадиола валератом или даже полного отказа от этинил-эстрадиола в пользу натуральных эстрогенов. Следующая ступень по силе влияния на печень занимает конъюгированные эстрогены: их потенция в отношении печени в 2-3 раза выше, чем у натуральных компонентов. Таким образом, с учетом толерантности печени к препаратам эстрогенов предпочтительнее в программах ЗГЛ аналоги натурального 17-*b*-эстрадиола (микронизированный эстрадиол).

Вторым компонентом ЗГЛ являются прогестагены (синонимы: гестагены, прогестины), которые являются синтетическими агонистами прогестерона. Необходимость в их назначении определяет наличие эндометрия. При удаленной матке использование препаратов, содержащих прогестагены, не показано.

Биосинтез прогестагенов осуществляется из двух разных источников – молекулы тестостерона, лишенной основных андрогенных свойств (19-норстероиды) и молекулы прегнана.

Исследования фармакокинетики, биотрансформации, биодоступности и других параметров

прогестагенов показали, что даже небольшие изменения в их структуре способствуют заметным отличиям в биологических свойствах и активности.

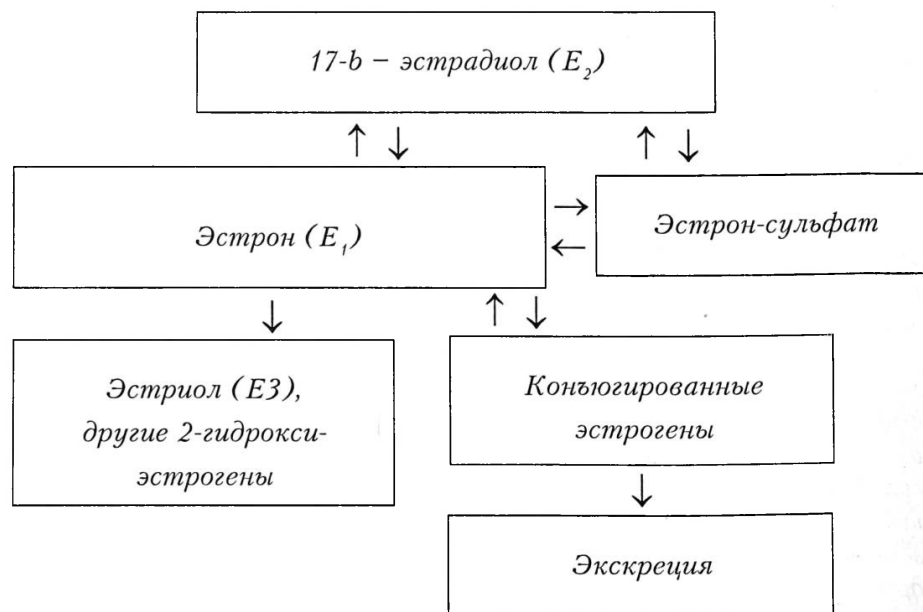
Биологическая потенция прогестагенов отражается в дозах, необходимых для секреторной трансформации эндометрия у пациенток, получающих ЗГЛ. Доза, защищающая эндометрий от действия эстрогенов, должна быть самой низкой из эффективных для секреторной трансформации. Для этих целей используют тест Кауфмана: дозу, необходимую для трансформации эндометрия, подбирают на кастрированных или находящихся в постменопаузе женщинах, получивших 50 мкг этинил-эстрадиола.

Прогестагены могут обладать сопутствующими андрогенными, антиандрогенными, эстрогенными и антиэстрогенными свойствами. Их наличие и выраженность индивидуальны у каждого прогестагена, что следует учитывать, знакомясь с паспортом препарата, так как, совпадая по эстрогенному компоненту, предлагаемые на рынке средства ЗГЛ отличаются по подбору прогестагенов. Например, в препаратах трисеквенс и клиогест содержится норэтистерон ацетат – прогестаген с выраженной потенци-

ей в отношении секреторной трансформации эндометрия и умеренным эстрогенным и андрогенным действием, тогда как в препарате климонорм содержится левоноргестрел, обладающий выраженными андрогенными и антиэстрогенными свойствами и др.

Режимы ЗГЛ постоянно обсуждаются и совершенствуются. Идеальное лечение должно максимально соответствовать возрастным потребностям пациентки, обеспечивать стабильное поступление гормонов и выведение метаболитов, иметь минимальное число побочных эффектов и в первую очередь – эффектов, связанных с метаболизмом гормонов печени, должно быть по возможности длительным. Выше указано, что краткосрочное применение ЗГЛ позволяет устранить приливы, бессонницу и др. симптомы климактерия, но оно не обеспечивает профилактики системной патологии. Полагают, что защита от остеопороза достигается при длительности ЗГЛ до 10 лет. То же касается сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время, согласно данным B.de Lignieres, 1996; M.Stampfer et al, 1991, и других авторов, основная масса женщин продолжает ЗГЛ только 5-8 лет. F.Canlev et al, 1995, при обследовании жен-

### Метаболизм 17-*b* – эстрадиола



щин с переломами, связанными с остеопорозом, установили, что в возрасте 65 лет и более лишь 13% используют для лечения этой патологии эстрогены. Этот обзор данных зарубежной литературы можно продолжить. Но напрашивается вывод о том, что в России ЗГЛ не получают даже 1-2% женщин гораздо более молодых возрастных групп.

В последние десятилетия постоянно обсуждаются преимущества и риск ЗГЛ. Учет всех факторов риска (рак молочной железы, рак эндометрия, заболевания желчного пузыря и др.), расчет продолжительности жизни и динамики ежегодной смертности с несомненностью свидетельствуют в пользу ЗГЛ: по данным США, у женщин, которые достигли 50 лет, в дальнейшем имеется шанс (3%) умереть от злокачественного заболевания, тогда как погибнуть от сердечно-сосудистой патологии достигает 31%. Расчет динамики смертности в группе женщин 65-74 лет свидетельствует: от перелома шейки бедра, ишемической болезни сердца и мозгового инсульта ежегодно погибают 366 женщин на 100 000, тогда как от рака молочной железы и рака эндометрия - 64 на 100 000. Реальное снижение смертности получено у лиц, использовавших ЗГЛ (Lobo R., 1995). Автор отмечает, что несмотря на ухудшение качества жизни у женщин на фоне ЗГЛ, отказ от него в основном объясняется тремя обстоятельствами: канцерофобией, боязнью кровотечений отмены и высокой стоимостью препаратов.

Побочное влияние ЗГЛ в виде кровотечений отмены, иногда - прибавки веса тела в первые 2-3 месяца лечения и др., заставляет пересматривать и предлагать новые режимы приема гормонов. Независимо от путей введения (трансдермальный, пероральный) приняты следующие основные режимы лечения:

1. Назначение "чистых" эстрогенов без добавления прогеста-

генов. Условие - отсутствие эндометрия (гистероэктометрия в анамнезе). Для этого режима пригодны препараты эстрофем, прогинова, накомжные пластыри и гели.

2. Комбинированное назначение эстрогенов и прогестагенов в режиме 28-дневного менструального цикла: эстрогены пациентка получает в постоянном режиме, прогестагены - лишь 10-14 дней второй, условной "прогестагеновой" фазы цикла. При этом продолжительность гормонального лечения может быть 21 день с последующим 7-дневным интервалом для кровотечения отмены или условной "менструации", а может сохраняться в непрерывном режиме, когда в дни, отведенные для кровотечения отмены, пациентка продолжает получать сниженную дозу эстрогенов.

Примером первого варианта являются препараты климонорм, цикло-прогинова, климен, дивина.

Примером второго варианта является препарат трисеквенс, единственный на рынке, в котором трижды за 23-дневный цикл меняется гормональный профиль таблеток: эстрадиол 2 мг/сут (12 дней), эстрадиол 2 мг/сут и норэтистерон ацетат 1 мг/сут (10 дней), эстрадиол 1 мг/сут (6 дней). Очевидно, что назначение такого режима, учитывающего физиологические изменения в женском организме, показано пациенткам, находящимся в периоде преперименопаузы.

3. Постоянный прием стандартной комбинации эстрогенов и прогестагенов без перерывов на кровотечение отмены. Постоянное сочетание эстрогенов с прогестагенами обеспечивает усиление прогестагенового влияния на эндометрий с целью его атрофии с развитием аменореи. Этот режим показан пациенткам в постменопаузе, для которых циклические изменения эндометрия и кровотечения отмены нежелательны.

Препаратом для такого режи-

ма является хорошо зарекомендовавший себя в России клиогест: упаковка из 23 таблеток, одинакового состава (эстрадиол 2 мг и норэтистерон ацетат 1 мг). Прием таблеток в непрерывном режиме способствует развитию аменореи через 3-6 месяцев от начала лечения, поэтому последующее длительное использование препарата не сопровождается периодическими кровотечениями.

Другой препарат, занимающий промежуточное положение между 2-м и 3-м режимами, - фемостон, который содержит эстрадиол 2 мг (14 таблеток) и эстрадиол 2 мг с дидрогестероном (10 или 20 мг), также 14 таблеток. Выраженное влияние прогестагена дидрогестерона на эндометрий каждые 14 дней режима непрерывного приема способствует постепенному развитию аменореи.

К такой группе можно отнести и препарат ливизал (тиболон), являющийся прогестагеном с выраженным эстрогенным и умеренным андрогенным действием. Непрерывный прием ливизала (2,5 мг/сут.), как правило, не сопровождается кровотечением из-за преобладающего в нем прогестагенового влияния на эндометрий. Это позволяет назначать ливизал пациенткам, находящимся в длительном периоде постменопаузы.

3. Стремление усилить в ЗГЛ влияние эстрогенного и снизить влияние прогестагенового компонента способствовало созданию еще одного режима - режима пролонгированного назначения эстрадиола. Примером является препарат дивитрен («Орион», Финляндия). Цикл приема дивитрена составляет 91 день: 70 дней только эстрадиола валерат 3 мг/сут, следующие 14 дней эстрадиола валерат 2 мг/сут и медроксипрогестагена ацетат (20 мг/сут.), последние 7 таблеток не содержат гормонов (плацебо) и предназначены для дней кровотечения отмены. По окончании приема таблеток плацебо пациент-

ка начинается новый 91-дневный цикл. В этом режиме сделан расчет на уменьшение частоты кровотечений отмены (4 вместо 12 раз в год) и одновременно – на усиление влияния на организм эстрогенов. Следует отметить, что в таком режиме неизбежно увеличение риска частоты гиперпластических процессов, обильных и нерегулярных кровотечений за счет недостаточного воздействия медроксипрогестерона ацетата на эндометрий (лишь 14 дней в 91-дневном цикле). Об этом сообщают P. Clisham et al., 1992; A. David et al., 1993, и др., а также свидетельствует собственный опыт.

Наверное, нет необходимости обсуждать показания при ЗГЛ. Фактически любая женщина в возрасте перименопаузы имеет показания для такого лечения. Оно тем более необходимо при выраженном климактерическом синдроме, влияющем на качество жизни, у женщин молодого возраста, подвергшихся удалению яичников, при тяжелых атрофических процессах урогенитального тракта, сопровождающихся соответствующей клинической картиной, при высоком риске остеопороза, атеросклероза, болезни Альцгеймера. Следует отметить высокую целесообразность назначения ЗГЛ у пожилых пациенток с диабетом, патологией щитовидной железы, гиперпролактинемией и другими эндокринопатиями.

Поэтому правильнее ставить вопрос не о показаниях к ЗГЛ, а о противопоказаниях и ограничениях к их назначению.

По мере накопления опыта ЗГЛ перечень противопоказаний значительно сократился. Например, в настоящее время не все формы рака молочной железы относятся к противопоказаниям для назначения эстрогенов: из противопоказаний исключена эстроген-независимая карцинома без метастазов в лимфатические узлы. То же касается венозного тромбоза в анамнезе, гипертони-

ческой болезни и ряда других состояний, которые переведены скорее в показания к ЗГЛ.

Тем не менее противопоказания существуют. Они касаются заболеваний печени (при которых, однако, не исключается трансдермальное введение гормонов), эстроген-зависимых опухолей в анамнезе, некоторых форм анемии. Также очевидно, что ЗГЛ является основанием для предварительного обследования пациентки и ее диспансеризации с контролем за рядом параметров в процессе лечения.

Обследование перед началом лечения включает:

измерение АД, осмотр терапевта;

определение глюкозы, липопротеинов в сыворотке крови;

гинекологическое обследование с онкоцитологией;

УЗИ малого таза с обязательной оценкой толщины эндометрия;

обследование молочных желез (маммография, УЗИ).

По показаниям (дифференциальный диагноз климактерического синдрома от заболеваний щитовидной железы и др. патологии) определяют ФСГ плазмы: уровень 30-35 МЕ/л и более свидетельствуют о недостаточности функции яичников, что является показанием к ЗГЛ.

По показаниям проводят дополнительное обследование – денситометрию, ЭКГ, определение пролактина, тиростимулирующего гормона, тироксина плазмы и др.

Диспансеризация предусматривает наблюдение за пациенткой с осмотром через 1-3 месяца в начале и через каждые 6 месяцев в дальнейшем процессе лечения. При этом обследование назначают по конкретным показаниям, обязателен контроль за состоянием молочных желез.

Таким образом, современная медицина располагает достаточно широким выбором хороших препаратов для ЗГЛ, предыдущим 30-35-летним опытом, свидетель-

ствующим о заметном преобладании преимуществ над риском ЗГЛ, хорошими диагностическими возможностями, что позволяет отслеживать как положительные, так и отрицательные эффекты лечения.

Все это позволяет рекомендовать широкое внедрение метода ЗГЛ с целью улучшения качества жизни, сохранения работоспособности и здоровья женщины.