

## КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В статье предложена наиболее приемлемая для практического использования врачами акушер-гинекологами классификация и даны клинико-фармакологические характеристики препаратов для проведения заместительной гормональной терапии и профилактики у женщин с хирургическими и физиологическими проявлениями климактерического синдрома. Особое внимание уделяется возможным побочным эффектам данной группы лекарственных средств, перечислены медицинские противопоказания для их использования.

**Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, гистерэктомия, овариэктомия, климактерический синдром, эстрогены, прогестогены.

The most common classification for gynaecologists is given in the work. Clinical-pharmacological characteristics of preparations for replacing hormone therapy and prophylaxis in women with surgical and physiological symptoms of climacteric syndrom are described. Particular attention is paid to the possible side-effects of this group of remedies. Medical contraindications for their use are enumerated. Key words: replacing hormone therapy, hysterectomy, ovariectomy, climacteric syndrom, estrogens, progestarons

Продолжающиеся ухудшение индекса здоровья населения, экологической обстановки в республике, увеличение психологических нагрузок существенно влияют на качество жизни женщин, особенно женщин позднего репродуктивного возраста. По данным американских авторов экономические потери от временной нетрудоспособности этой группы составляют впечатляющую сумму, а патологические состояния, сопутствующие физиологической и хирургической менопаузе угрожают каждой 4-й женщине состоянием инвалидности (5).

Выделяют ранние (нейро-вегетативные, психо-эмоциональные и эндокринные) (1), средневременные (урогенитальные) (2) и поздние (обменные, сердечно-сосудистые) (4,5) симптомы патологического климактерия.

Климактерический синдром (КС) – симптомокомплекс патологических состояний, осложняющих течение климактерического периода (это физиологический период в жизни женщин, в течение которого на фоне возрастных изменений в организме доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе) или возникающий в послеоперационный период (гистерэктомия и овариэктомия).

Мы в своем сообщении предлагаем следующую классификацию лекарственных препаратов для проведения заместительной гормональной терапии.

Классификация препаратов для заместительной гормональной терапии

### А. Эстрогены

1. Эстрадиол (Дивигель, Климара, Эстрожель, Эстрофем, Дерместрил, Менорест).
2. Эстрадиол валерат (Прогинова).
3. Эстриол (Овестин).
4. Эстрогены конъюгированные (Премарин).

### Б. Гестагены

1. Прогестерон (Утрожестан), дидрогестерон (Дюфастон), норэтистерол (Норколут).

## В. Препараты, содержащие эстроген и гестаген

### 1. Монофазные:

- эстрадиол+ норэтистерон (Клиогест);
- эстрогены конъюгированные+ медроксипрогестерона ацетат (Премелла).

### 2. Двухфазные:

- эстрадиол+ дидрогестерон (Фемостон);
- эстрадиол валерат+левоноргестрел (Климонорм);
- эстрадиол валерат+медроксипрогестерон (Дивина, Дивитрен);
- эстрадиол валерат+норгестрел (Цикло-Прогинова).

### 3. Трехфазные:

- Эстрадиол+норэтистерон (Трисеквенс).

## Г. Препараты, содержащие эстроген и андроген

- Эстрадиол валерат+прастерон (Гинодиан-депо).

## Д. Препараты, содержащие эстроген и антиандроген

- Ципростерон+Эстрадиол валерат (Климен)

Е. Препараты с эстрогенной, гестогенной и слабовыраженной андрогенной активностью

- Тиболон (Ливиал).

Гормональная терапия проводится натуральными эстрогенами, гестагенами, андрогенами, либо препаратами, содержащими сочетание гормонов.

### Эстрогенотерапия

1. Монотерапия эстрогенами показана женщинам с симптомами патологического климакса после гинекологических операций (экстирпация матки с придатками). Лечение проводится прерывистыми курсами по 3–4 недели с 5–7-дневными перерывами.

Используются только натуральные эстрогенные препараты. Они метаболизируются в печени подобно эндогенным эстрогенам, не оказывая выраженного воздействия на печень, факторы коагуляции, углеводный обмен и синтез пролактина.

Пути введения натуральных эстрогенов: через рот (таблетки), парантерально (ампулы, флаконы), местно (трансдермальные пластыри, системы, мази, свечи).

Для достижения полноценной пролиферации эндометрия необходим прием в течение 14 дней 80 мг конъюгированных эстрогенов, или 60 мг эстрадиола валерата, или 120–150 мг эстриола. Если средняя терапевтическая доза эстрадиола-17 составляет 1 мг/сут, эстрадиола валерата – 2 мг/сут, конъюгированных ЭГ – 0,625 мг/сут, эстриола – 1 мг/сут, чрезкожно введенного эстрадиола – 0,05 мг/сут становится ясным, что дозы вводимые за 14 дней приема минимальные и могут оказать только минимальное пролиферативное действие на миометрий (5).

### Эстрогены для монотерапии (4)

Премарин представляет собой смесь конъюгированных эстрогенов в количестве 625 мкг и 1,25 мг. Применение препарата может быть прерывистым или непрерывным. Для снятия вазомоторных симптомов он назначается в дозе 625 мкг ежедневно в течение 21 дня с 7 дневными перерывами (при прерывистом курсе).

Прогинова содержит в таблетке 2 мг эстрадиол-валериата. Принимают его внутрь 21 день по 1 табл., с 7-дневным перерывом. Курс лечения 3–6 месяцев.

Эстрофем содержит в таблетке 2 мг эстрадиола, применяется по 1 табл. в день в непрерывном режиме. Используется и у больных после гистерэктомии.

Менорест – трансдермальный пластырь с различными суточными дозами эстрогенов (эстрадиола): 25 мг/сут, 50 мг/сут, 75 мг/сут, 100 мг/сут.

Дерместрил-трансдермальная проводящая система с дозами (эстрадиола): 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг.

Эстрогель – гель накожный 80 г в тубах с мерным шпателем (эстрадиол 6000 мкг).

Климара, климара-форте – трансдермальная терапевтическая система (пластырь), содержащая по 3,9 мг и 7,8 мг эстрадиола. После аппликации на кожу Климара всасывается 50 мкг эстрадиола/сут, а после аппликации Климара-форте 100 мкг эстрадиола/сут. Пластырь наносят на кожу 1 раз в неделю. Лечение непрерывное или с перерывом в 1 неделю. В период терапии каждый месяц 10–12 дней назначают прогестоген.

Дивигель – гель для кожного применения. Начальная доза составляет 1 г геля (1 мг эстрадиола) в сутки. В дальнейшем доза изменяется и в среднем составляет 0,5–1,5 г геля в сут, что составляет соответственно 0,5–1,5 мг эстрадиола. Непрерывно его можно применять до 3 месяцев. Время между нанесениями на кожу ягодицы геля не должно составить более 12 часов.

Овестин – таблетки (эстриол 1 мг, 2 мг), крем вагинальный по 15 г, свечи вагинальные по 15 мг (эстриол 1 свеча 500 мкг). При приеме внутрь препарат полностью адсорбируется. Таблетки назначаются внутрь в начальной суточной дозе 4–8 мг 1 раз/сут. 2–3 недели, затем снижается доза до 1–2 мг/сут. или даже до 0,25 мг/сут. Влагалищные суппозитории применяют начально в дозе 0,5 мг/сут. ежедневно первые 2–3 недели, затем дозу снижают до 0,5 мг/сут., но только 2 раза в неделю. Крем вводят во влагалище по 0,5 мг/сут. ежедневно в первые недели лечения с последующим снижением дозы до 0,5 мг/сут. 2 раза в неделю.

Прежде чем выбрать необходимое гормональное средство, врач должен исключить наличие противопоказаний, провести обследование женщины и предупредить проявление побочных эффектов в результате назначения лекарственного препарата, оценить его эффективность.

Противопоказания к проведению заместительной гормональной терапии эстрогенами: злокачественные и доброкачественные новообразования половых органов и молочных желез, мастопатии, эндометриоз, гиперэстрогенная фаза климакса, склонность к кровотечениям и тромбоэмболическим состояниям (гипо- и гиперкоагуляции), тяжелая сердечно-сосудистая патология (сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь), выраженные нарушения функции печени и почек, тяжелые формы сахарного диабета, бронхиальная астма, эпилепсия, психические расстройства, не связанные с климактерическим периодом (4).

Побочные действия эстрогенов: тошнота, рвота, анорексия, особенно по утрам, воздействия на клетки печени.

Эстрогенотерапия должна быть срочно прекращена при появлении аллергической реакции, болей в области печени, за грудиной, головных болей, желтухи, ациклических кровянистых выделений, увеличений размеров матки и других побочных явлений.

Взаимодействие эстрогенов с другими лекарственными средствами: фолиевая кислота и препараты щитовидной железы потенцируют действие эстрогенов. Фенобарбитал и другие индукторы печеночных ферментов, а также антибактериальные препараты, подавляющие рост кишечной флоры, снижают их

эффективность. Эстрогены усиливают действие гиполипидемических средств, снижают эффективность гипотензивных, диуретических, антиаритмических, антикоагулянтных, антидиабетических средств. Никотин (курение) ослабляет действие эстрогенов, ускоряя их метаболизм.

При длительном непрерывном приеме эстрогенов отмечается увеличение частоты различных типов гиперплазии и рака эндометрия. Поэтому в настоящее время при назначении женских половых гормонов является общепринятым положение об обязательном циклическом добавлении к эстрогенам прогестагенов в течение 10–12–14 дней. Благодаря гестагенам происходит циклическая секреторная трансформация пролиферирующего эндометрия и таким образом обеспечивается его отторжение. Это позволяет предотвратить гиперплазию эндометрия.

#### Прогестогенотерапия

Микронизированный прогестерон не обладает андрогенным эффектом. Незначительное андрогенное действие оказывает медроксипрогестерон ацетат (МПА). Ципротерон ацетат обладает выраженным антиандрогенным эффектом. Производные нортестостерона (С-19 стероиды) вызывают андрогенный эффект, выраженность которого зависит от их дозы. Для заместительной гормональной терапии используются минимальные дозы, достаточные для секреторной трансформации эндометрия. Снижение частоты гиперплазии эндометрия происходит более значительно при продолжительном приеме прогестогенов, меньшую роль играет их ежедневная доза. Прием прогестогенов в течение 10-12 дней (ежемесячно или 1 раз в два месяца) практически предотвращает вероятность развития гиперплазии эндометрия.

Побочные действия прогестогенов: депрессия, повышенная утомляемость, снижение либидо, акне, нейродермит, сухость влагалища, увеличение и боли молочных желез, задержка жидкости, нарушение функции печени, изменение факторов коагуляции и углеводного обмена.

#### Прогестогены для монотерапии

Прогестерон (утрожестан) – натуральный микронизированный прогестерон (гормон желтого тела). Он не обладает андрогенной активностью, оказывает блокирующее действие на секрецию гипоталамических факторов высвобождения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, угнетает образование гипофизом гонадотропных гормонов и тормозит овуляцию. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация в крови через 2–3 часа, интравагинальное введение ускоряет появление наиболее высокой концентрации прогестерона уже через 1 час. Выводится препарат через почки. Для проведения заместительной гормональной терапии менопаузы (в сочетании с эстрогенными препаратами) утрожестан применяется по 2 капсулы (100 мг/сут.) в течение 10–12 дней.

Дидрогестерон (дюфастон) – аналог природного прогестерона, способствует образованию нормального секреторного эндометрия у женщин после предварительной терапии эстрогенами. Препарат не имеет андрогенной, эстрогенной или кортикоидной активности. Не подавляет овуляцию. После приема внутрь препарат быстро адсорбируется из ЖКТ, максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 2 часа, выводится через почки. При проведении заместительной гормональной терапии препарат назначают в комбинации с непрерывной терапией эстрогенами по 10 мг 1 раз в сутки в течение 12–14 дней календарного месяца.

Норэтистерон (норколут) – гестаген вызывает трансформацию слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, обладает слабо выраженными эстрогенными и андрогенными свойствами. При приеме внутрь хорошо адсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация активного вещества определяется в плазме крови через 1–2 часа. Период полувыведения препарата около 10 часов, выводится почками. Суточная доза препарата составляет от 350 мкг до 30 мг. Рекомендовано комбинировать с этинилэстрадиолом (по 25–50 мг/сут.).

В последнее десятилетие методом выбора в лечении климактерических нарушений является применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов.

Готовые эстроген-гестагенные препараты

Монофазные комбинированные гормональные препараты

Клиогест – таблетки, содержащие эстрадиола 2 мг и норэтистерона ацетата 1 мг. Назначается только женщинам, у которых последний менструальный цикл был не менее 1 года назад. Препарат не является контрацептивом. Учитывая, что у большинства женщин после 3-месячного приема препарата отмечается аменорея, клиогест показан женщинам в постменопаузе, это первый в мире препарат ЗГТ, который не вызывает кровотечений «прорыва».

Премелла – таблетки, содержащие эстрогенов конъюгированных 625 мкг и медроксипрогестерона ацетата 2,5 мг. Режим дозирования препарата устанавливается индивидуально. Показаниями для его назначения являются ранние проявления климактерического синдрома в менопаузе, применение препарата у женщин после 65 лет не рекомендовано.

В нашей стране практикуется наиболее часто применение двухфазных препаратов: Климен, Циклопрогинова, Дивитрен, Климонорм. Эти препараты выпускаются в упаковках по 21 таблетке и принимаются по 1 таблетке в день (с 5 по 25 день сохраненного либо индуцированного цикла) с последующим 7-дневным перерывом (во время перерыва через 2–4 дня после приема последнего драже начинается менструальноподобное кровотечение). Контрацептивной активностью данные препараты не обладают.

Двухфазные комбинированные гормональные препараты

Фемостон – таблетки оранжевого цвета (эстрадиол 2 мг) и желтого цвета (эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг). В первые 14 дней 28-дневного цикла женщина принимает ежедневно по 1 оранжевой таблетке, а затем по одной желтой таблетке. Пациенткам, у которых менструации не прекращались, рекомендуется начинать лечение в первый день после начала менструаций. Женщинам с нерегулярными менструациями целесообразно начинать лечение после 10–14 дней монотерапии прогестероном, а те, у которых последняя менструация наблюдалась более 12 месяцев назад, могут начинать лечение в любое время.

Климонорм – драже желтого цвета (эстрадиол валерат 2 мг) и коричневого цвета (эстрадиол валерат 2 мг и левогестрел 150 мкг). Женщина 9 дней принимает желтые драже, с 10-го дня начинает прием коричневых драже. В пре- и перименопаузу прием всего комплекса начинают на 4-й день менструального цикла. В период постменопаузы прием препарата можно начинать в любое время. Эффективность климонорма может быть снижена избыточным употреблением алкоголя.

Дивина – таблетки белого цвета (эстрадиола валерат 2 мг) и голубого цвета (эстрадиола валерат 2 мг и медроксипрогестерон ацетат 10 мг). Назначается препарат по 1 таблетке в течение 21 дня, затем следует 7-дневный перерыв, затем вновь

начинают прием таблеток. Первые 11 дней принимают таблетки белого цвета, затем 10 дней голубого цвета. Прием таблеток можно начинать в любое время, если нормальный менструальный цикл прекратился или если он нерегулярен, а также на 5-й день после начала менструации. Таблетки рекомендуется принимать вечером. Менструальноподобные кровотечения начинаются в течение недели, свободной от приема таблеток.

Дивитрен – таблетки белого цвета (эстрадиол валерат 2 мг), голубого цвета (эстрадиол валерат 2 мг и медроксипрогестерона ацетат 20 мг) и желтого цвета, не содержащих активных веществ. Женщина с 1-го по 70-й день цикла (желательно вечером) ежедневно применяет белые таблетки, с 71-го по 84-й день принимает голубые таблетки. С 85-го по 91-й день принимает желтые таблетки, в этот период у большинства женщин начинается менструальноподобное кровотечение.

Цикло-Прогинова – таблетки белого цвета (эстрадиол валерат 2 мг) и коричневого цвета (эстрадиол валерат 2 мг и норгестрел 500 мкг). Назначается препарат в период перименопаузы с 5 по 25 день менструального цикла по 1 табл. в сутки с 7-дневным перерывом.

Трехфазные комбинированные гормональные препараты

Трисеквенс – трехфазный эстроген-гестагенный препарат с преобладанием эстрогенов; таблетки голубого цвета (эстрадиол 2 мг), белого цвета (эстрадиол 2 мг и норгестрела ацетат 1 мг) и красного цвета (эстрадиол 1 мг). Предназначен препарат для проведения заместительной гормональной терапии у женщин в состоянии перименопаузы или ранней менопаузы (35–40 лет), когда сохранение менструальноподобных выделений не беспокоит пациенток.

Комбинированный гормональный препарат с антиандрогенной активностью

Климен – драже белого цвета (эстрадиола валерат 2 мг) и розового цвета (эстрадиола валерат 2 мг и ципротерона ацетат 1 мг). Начинают принимать препарат с белых драже. Рекомендуется он женщинам с избыточным оволосением, пористой жирной кожей, сниженным тембром голоса и другими проявлениями избытка мужских половых гормонов. При его применении возможно изменение толерантности к глюкозе, поэтому у пациенток с сахарным диабетом может потребоваться коррекция доз гипогликемических препаратов.

Комбинированный гормональный препарат, содержащий андроген

Гинодиан-Депо – раствор для инъекций в шприц-ампуле (4 мг эстрадиол валерата и 200 мг прастерона), содержит мужские половые гормоны и является средством выбора для женщин старшей возрастной группы (после 55 лет) и имеющих в анамнезе миому матки, эндометриоз. Он применяется в виде инъекций по 1 мл 1 раз в месяц. При достижении эффекта интервалы между введением препарата увеличиваются на 10–14 дней (до 6 недель). Препарат показан пациенткам с выраженным астеническим синдромом, сухостью и морщинистостью кожи, системными атрофическими изменениями в слизистых оболочках.

Комбинированный гормональный препарат с эстрогенной, гестогенной и слабой андрогенной активностью

Ливиал – таблетки (1 таблетка содержит 2,5 мг тиболона). Принимаются в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки в одно и то же время. Их прием начинают не ранее чем через 1 год после последней естественной менструации. Наилучшие результаты действия данного препарата отмечаются через 3 месяца его применения.

Требования к врачу, проводящему заместительную гормональную терапию:

1. гормональные препараты должны быть представлены или включать в свой состав только натуральные эстрогены;
2. дозы гормонов используются минимальные (низкие);
3. раннее начало использования заместительной гормональной терапии - профилактика развития средневременных и поздних проявлений климактерического синдрома;
4. сезонные и функциональные изменения профилактических и лечебных доз препаратов требует консультации врача; женщина должна быть предупреждена специалистом о необходимости своевременной отмены их приема за 6 месяцев перед операционным вмешательством и при длительной иммобилизации;
5. усиление и ослабление действия гормональных средств заместительной терапии значительно зависит от их сочетания с другими группами лекарственных препаратов;
6. продолжительность проведения заместительной гормональной терапии 5–7 лет;
7. строгий контроль за проводимой терапией 2–3 раза в год с участием лабораторной службы, узких специалистов, функциональной диагностики и специальных методов обследования.

### **Литература**

1. Байкова И.А. Психосоматические расстройства (классификация, клиника, диагностика, лечение): Метод. рекомендации. – БелГИУВ, 1999. – 27 с.
2. Бассан В.Е. Применение заместительной гормонотерапии для лечения атрофического цистоуретрита при урогенитальных расстройствах в климактерии // Акуш. и гинек. – 1999. – № 3. – С. 60–61.
3. Максименя Г.Г., Мрочек М.Н. Клиническая фармакология препаратов для заместительной гормональной терапии и их применение при климактерическом синдроме: Методические рекомендации. – МГМИ, 2001. – С.18.
4. Репина М.А. Опыт заместительного-гормонального лечения женщин в периоде перименопаузы препаратом климонорм // Акуш. и гинек. – 1998. – № 4. – С. 55–56.
5. Squadrito F., Altavilla D., Squadrito Getade // Eur GJ Pharmacol. – 1997. – Vol. 335, № 2–3. – P. 185–192.