

*Принципы назначения
заместительной
гормонотерапии (ЗГТ).
Обзор препаратов для ЗГТ.*

**Профессор, доктор медицинских наук,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии НГМА**

Старкова Оксана Валентиновна

Цель ЗГТ - фармакологически заменить гормональную функцию яичников Цель ЗГТ - фармакологически заменить гормональную функцию яичников у женщин, испытывающих дефицит половых гормонов. Важно достичь таких минимально-оптимальных уровней гормонов Цель ЗГТ - фармакологически заменить гормональную функцию яичников у женщин, испытывающих дефицит половых гормонов. Важно достичь таких минимально-оптимальных уровней гормонов в крови, при которых реально обеспечивался бы лечебный и

Показания к назначению ЗГТ

- **Кратковременные показания:**
- Терапевтическое воздействие на симптомы:
 - - нейровегетативные
 - - косметические
- **Долговременные показания:**
- Профилактика:
 - - остеопороза
 - - ИБС
 - - депрессии
 - - Болезни Альцгеймера.
- **Длительная ЗГТ (более 5 лет) оказывает как лечебное, так и профилактическое действие.**

Алгоритм обследования женщин перед назначением ЗГТ

Перед назначением ЗГТ следует провести тщательное обследование женщины: изучить анамнез, обращая особое внимание на онкологические заболевания, тромбозы, реакцию на комбинированные гормональные контрацептивы, заболевания печени и пр.

Информированное согласие на прием ЗГТ

- Международный Медицинский консенсус рекомендует предоставлять женщинам информацию, которая позволила бы им принимать информированное решение о приеме ЗГТ. Все женщины должны быть информированы по следующим вопросам:
 - о возможном влиянии краткосрочного дефицита эстрогенов, а именно о возникновении ранних типичных симптомов КС, и о последствиях продолжительного дефицита половых гормонов - остеопорозе, сердечно-сосудистых заболеваниях и др.;
 - о положительном влиянии ЗГТ, которая может облегчить и устранить ранние климактерические симптомы, а также реально провести профилактику остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний;
 - о противопоказаниях и побочных эффектах ЗГТ.

Гормонотерапия противопоказана

- рак эндометрия и молочной железы;
- маточных кровотечениях неясного генеза
- коагулопатия и тромбозэмболический анамнез;
- почечная и печеночная недостаточность,
- тяжёлом течении сахарного диабета
- меланоме, менингиоме.

Обязательными обследованиями являются:

- измерение АД;
- определение уровня глюкозы, липопротеидов, ФСГ, эстрадиола в сыворотке крови, ТТГ, Т3, Т4;
- гинекологическое исследование с онкоцитологией;
- УЗИ эндометрия с обязательной оценкой его толщины;
- Пальпация молочных желёз и маммография, при наличии узловых образований- консультация специалиста

По показаниям проводят:

- ЭКГ;
- Консультацию невропатолога, кардиолога, терапевта, уролога, эндокринолога

Оценка толщины эндометрия



Принципы гормонотерапии

- **Типы эстрогенов. Использование лучше натуральных эстрогенов и их аналогов.**
- **Дозы эстрогенов должны быть низкими и соответствовать таковым в раннюю фазу пролиферации молодых женщин.**
- **Сочетание эстрогенов с прогестагенами. Позволяет исключить гиперпластические процессы в эндометрии.**
- **При удалённой матке назначается монотерапия эстрогенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме.**
- **Оптимальная продолжительность гормонотерапии составляет 5-7 лет.**

**Непродолжительные курсы ЗГТ
могут быть использованы у женщин с
приливами жара, психологическими
нарушениями, диспареунией, при
нарушении мочеиспускания.**

ПРИ КАКИХ ФОРМАХ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ НАЗНАЧАЕТСЯ ДОЛГОСРОЧНАЯ ПРОГРАММА ГЗТ?

**ДОЛГОСРОЧНАЯ ПРОГРАММА ГЗТ
НАЗНАЧАЕТСЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
ОСТЕОПОРОЗА. ТОЛЬКО ДОЛГОСРОЧНОЕ (3-5
ЛЕТ) ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЗТ ОБЕСПЕЧИВАЕТ
ПРОФИЛАКТИКУ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.**

**ПОСКОЛЬКУ ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА
ПРОВОДИТСЯ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ
ПЕРИОДЕ, ТО ПРЕДПОЧТЕНИЕ ОТДАЕТСЯ ГЗТ В
МОНОФАЗНОМ НЕПРЕРЫВНОМ РЕЖИМЕ
(КЛИМОДЕН, КЛИОГЕСТ), ЛИБО
ТКАНЕСЕЛЕКТИВНОМУ РЕГУЛЯТОРУ
ЭСТРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ - ЛИВИАЛУ
(ТИБОЛОНУ).**

Алгоритм назначения ЗГТ

При решении вопроса о выборе типа препарата для ЗГТ крайне важно получить ответ на следующие вопросы:

- 1) Какова фаза климактерия (перименопауза или постменопауза)?
- 2) Является ли матка интактной, а если она отсутствует в результате операции, то по поводу чего произведена гистерэктомия.
- 3) Имеется ли у женщины сопутствующая экстрагенитальная патология

- **1. В зависимости от состояния матки**
- **1.1. При интактной матке**
- При интактной матке используют комбинированные эстроген – гестагенные препараты; монотерапия эстрогенами противопоказана из-за увеличения риска развития рака эндометрия. Необходим тщательный мониторинг эндометрия (УЗИ), его биопсия, особенно в случаях маточных кровотечений.

- **В перименопаузе назначают двух- или трехфазные препараты. При доминировании в клинической картине изменений сердечно-сосудистой системы и липидного спектра крови предпочтение следует отдавать препаратам с производными прогестерона в качестве гестагенного компонента (климен, фемостон) или низкими дозами производных норстероидов.**

- **В постменопаузе**
- Женщинам назначают пластырь, гель с эстрогенами и прогестагены в непрерывном режиме. МПА (медроксипрогестерона ацетат) назначают по 5 мг/сут, дюфастон – по 5 мг/сут, утрожестан – по 100 мг/сут.

1.2. При отсутствии матки

При отсутствии матки после гистерэктомии применяется монотерапия эстрогенами (орально или трансдермально).

После гистерэктомии по поводу генитального эндометриоза предпочтение отдается монофазной комбинированной терапии (ливиал, клиогест) с целью исключения стимуляции возможных эндометриоидных гетеротопий монотерапией эстрогенами. В первые 3-4 года после гистерэктомии/или овариэктомии по поводу ракового поражения половых органов и/или молочной железы предпочтение отдаётся монотерапии прогестагенами.

КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ГЗТ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ПРИ ОТСУТСТВИИ МАТКИ И ПОЧЕМУ?

**ПРИ ОТСУТСТВИИ МАТКИ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО
СИНДРОМА ЦЕЛЕСООБРАЗНО
ПРИМЕНЕНИЕ ЧИСТЫХ ЭСТРОГЕНОВ
(ПЕРОРАЛЬНЫЕ ТАБЛЕТКИ,
ПОДКОЖНЫЕ ИМПЛАНТАНТЫ,
НАКОЖНЫЕ ПЛАСТЫРИ И ГЕЛИ,
ВАГИНАЛЬНЫЙ КРЕМ И
СУППОЗИТОРИИ) ИЛИ ТИБОЛОНА.
НЕКОТОРЫЕ ПРЕПАРАТЫ
НАТУРАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ
ПРЕДСТАВЛЕНЫ В СЛЕДУЮЩЕЙ
ТАБЛИЦЕ.**

ПРЕПАРАТЫ НАТУРАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ БЕЗ ГЕСТАГЕНОВ

ПРЕПАРАТ

СОСТАВ УПАКОВКИ

ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

ПРЕМАРИН

28
КОМПОНОВАННЫХ
ЭСТРОГЕНОВ)

ПРОГИНОВА

21
ЭСТРАДИОЛАМБЕАТА)

ЭСТРОФЕМ

28
ЭСТРАДИОЛА) 17-
КАЛЕНДАРНОЙ ШКАЛОЙ

ПРЕПАРАТЫ НАТУРАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ БЕЗ ГЕСТАГЕНОВ

ПРЕПАРАТ

СОСТАВ УПАКОВКИ

**ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ГЕЛИ**

ДИВИГЕЛЬ

28
ПАКУЖИКОВ СТРЕМБЕНДИЯ
1%.

СОДЕРЖИТ ЭСТРАДИОЛА
ГЕМИГИДРАТ ПО 0,5 ИЛИ 1 МГ

ЭСТРОЖЕЛЬ

80
Г ГЕЛИ В ФЛАКОНЕ ДОЗАТОРОМ
НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ИЛИ 80 Г ТУБА С ГЕЛЕМ В
КОМПЛЕКТЕ СО ШПАТЕЛЕМ-
ДОЗАТОРОМ. 1 ДОЗА (2,5 Г
ГЕЛЯ) СОДЕРЖИТ 1,5 МГ 17
ЭСТРАДИОЛА β -

**ТРАНСДЕРМАЛЬНОЕ (ГЕЛИ И
НАКОЖНЫЕ ПЛАСТЫРИ) ВВЕДЕНИЕ
ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ ОСОБЕННО
ВАЖНО У ЖЕНЩИН С ТАКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, КАК
ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ,
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ,
МИГРЕНЬ, ПРИ
ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОМ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ, РИСКЕ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ, ПРИ ПЛОХОЙ
КИШЕЧНОЙ АБСОРБЦИИ ЛЕКАРСТВ
ИЛИ СУЩЕСТВЕННОЙ ПРИБАВКЕ
МАССЫ ТЕЛА НА ФОНЕ ПРИЕМА
ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ГЗТ**

КАК ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ЭСТРАДИОЛ В ВИДЕ ПЛАСТЫРЯ ?

ЛЕЧЕНИЕ НАЧИНАЮТ С ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАСТЫРЯ, ВЫСВОБОЖДАЮЩЕГО 25-50 МКГ ЭСТРАДИОЛА В СУТКИ.

В ДАЛЬНЕЙШЕМ ДОЗИРОВКУ ПОДБИРАЮТ ИНДИВИДУАЛЬНО, ПРИЧЕМ ПОЯВЛЕНИЕ ЧУВСТВА НАПРЯЖЕНИЯ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ИЛИ АЦИКЛИЧЕСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ ПРИЗНАКОМ ПОВЫШЕННОЙ ДОЗИРОВКИ, КОТОРУЮ НЕОБХОДИМО СНИЗИТЬ.

ОБЫЧНО НАКОЖНЫЕ ПЛАСТЫРИ С ЭСТРАДИОЛОМ ПРИМЕНЯЮТ ЦИКЛАМИ: ПОСЛЕ 3 НЕД. ЛЕЧЕНИЯ (6 АППЛИКАЦИЙ) ДЕЛАЮТ ПЕРЕРЫВ В 7 ДНЕЙ.

У ЖЕНЩИН С ИНТАКТНОЙ МАТКОЙ ТТС ПРОВОДЯТ В КОМБИНАЦИИ С ГЕСТАГЕНАМИ ПО СЛЕДУЮЩИМ СХЕМАМ:

- ПРИБИЦИКЛИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ РЕКОМЕНДУЕТСЯ В ПОСЛЕДНИЕ 10-12 ДНЕЙ ТЕРАПИИ ЭСТРАДИОЛОМ ПРИНИМАТЬ ГЕСТАГЕН ТАК, ЧТОБЫ 4-Я НЕДЕЛЯ КАЖДОГО ЦИКЛА ОСТАВАЛАСЬ СВОБОДНОЙ ОТ ТЕРАПИИ ЛЮБЫМ ГОРМОНОМ;
- ПРИБИ НЕПРЕРЫВНОМ ПРИМЕНЕНИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ: В ПЕРВЫЕ 10-12 ДНЕЙ КАЖДОГО МЕСЯЦА ДОПОЛНИТЕЛЬНО НАЗНАЧАЮТ ГЕСТАГЕН (НАПРИМЕР, ДЮФАСТОН 20 МГ/СУТ.). В ОБОИХ СЛУЧАЯХ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ 10-12 - ДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ ГЕСТАГЕНОМ ОБЫЧНО НАСТУПАЕТ КРОВОТЕЧЕНИЕ.

НЕПРЕРЫВНЫЙ РЕЖИМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭСТРАДИОЛА ТАКЖЕ ВЫБИРАЮТ ДЛЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ ИЛИ В СЛУЧАЯХ, КОГДА СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ ВОЗОБНОВЛЯЮТСЯ ВО ВРЕМЯ 7 - ДНЕВНОГО ПЕРЕРЫВА.

3. Выбор типа и режима ЗГТ в зависимости от сопутствующей патологии

3.1 Диффузный токсический зоб и гипотиреоз

ЗГТ может проводиться при гипертиреозе легкой и средней степени тяжести после достижения компенсации. При наличии показаний к хирургическому лечению ЗГТ следует назначать после операции.

При назначении ЗГТ пациенткам с гипотиреозом необходимо учитывать, что терапия эстрогенами способствует увеличению содержания тироксинсвязывающего глобулина и уменьшает содержание свободных фракций тиреоидных гормонов, может привести к декомпенсации гипотиреоза и потребовать коррекции дозы тироксина.

3.2 Остеопороз

Факторы риска развития остеопороза

1. Ранняя (40-44 года) или преждевременная менопауза, овариэктомия в молодом возрасте без проведения ЗГТ;
2. Олиго - или аменорея в анамнезе;
3. Отказ от ЗГТ в течение 5 лет постменопаузы;
4. Отягощенный семейный анамнез (наличие остеопороза и переломов костей у матери и др.);

5. Использование химиотерапии по поводу рака;
6. Сопутствующие заболевания (диабет, гипо- или гипертиреоз, хронические заболевания почек и печени) или с другими заболеваниями, требующими длительного (3 мес. и более) приёма глюкокортикоидов;
7. Низкая масса тела (менее 60 кг);
8. Сидячий образ жизни;
9. Курение;
5. Злоупотребление алкоголем;

Скрининг

1. Пациенткам группы риска проводится двухфотонная рентгенологическая абсорбциометрия для измерения плотности костной ткани.
3. Популяционный скрининг проводить нецелесообразно - это неинформативный и дорогостоящий метод.

Лечение остеопороза

1. Хорошая диета, богатая кальцием и витамином D. Молочные продукты и овощи являются источником кальция. В продуктах должно быть снижено содержание жира.
2. Очень полезны регулярные физические упражнения.
3. Избегать курения и злоупотребления алкоголем.
4. Бифосфонаты - алендронат (Фосамакс) по 10 мг в день за 30 минут до еды оказывает хороший эффект при остеопорозе.
5. «Золотым стандартом» лечения пожилых женщин является заместительная терапия эстрогенами, которая снижает частоту переломов на 50% и является профилактикой потери костной ткани. Режим ЗГТ без менструальных кровотечений вполне устраивает пожилых женщин.

6. Возможно лечение следующими препаратами для достижения уровня эстрадиола в сыворотке крови около 150 пмоль/л:
 - а) конъюгированные эстрогены - 0,625 мг (более высокие дозы назначают молодым женщинам с преждевременной менопаузой);
 - б) эстрадиол (перорально) - 2 мг;
 - в) эстрадиол (трансдермально) — 50 мкг;
 - г) эстрадиол (гель) - 5 г (=2 мг);
 - д) эстрадиол (имплантат) - 50 мг в течение 6 месяцев;
 - е) тиболон (Ливиал) - 2,5 мг.
7. Хорошим антирезорбтивным эффектом обладает препарат кальцитонина **Миакальцик** в виде назального аэрозоля и раствора для п/к и в/м инъекций.
8. Эффективность вышеперечисленных методов терапии увеличивается при комбинации с препаратами кальция.

Потребность в кальции

| Возрастная группа | Суточная доза Кальция (мг) |
|---|----------------------------|
| <u>Подростки и молодые люди</u> с 11 до 24 лет | 1200-1500 |
| <u>Женщины:</u> 25-50 | 1000 |
| Старше 50 лет (постменопауза): На фоне приема эстрогенов | 1000 |
| Без приема эстрогенов | 1500 |
| Старше 65 лет | 1500 |
| Во время беременности и кормления грудью | 1200-1500 |

- В норме наблюдается равновесие между поступлением кальция с пищей и расходом его на всевозможные нужды организма.

Оптимальное усвоение Кальция происходит в присутствии Магния, а также витаминов Д3 и С

- В ряде работ показано, что дефицит магния способствует старению кости, приводит к задержке минерализации на стадии формирования аморфного фосфата кальция, способствует сокращению активности остеобластов, остеоцитов и остеокластов

- Крайне важным является соотношение поступающего в организм кальция и магния. Если уровень кальция в крови по каким-либо причинам падает, происходит усиленное высвобождение этого минерала из костей, которые являются естественным его хранилищем. При недостаточном количестве магния в крови, почки автоматически восстанавливают равновесие, выводя из организма «избыточное» количество кальция.
- Когда же кальций поступает с пищей, то под действием пептидного гормона кальцитонина минерал начинает запасаться в костях.

Препараты кальция

- Мульти-табс® Кальций Д3 форте - высокая биодоступность карбоната кальция и его рациональное соотношение с магнием, витаминами С и Д3 обеспечивает максимальное усвоение кальция
- Витрум кальциум с витамином D – сочетание карбоната кальция и холекальциферола (витамин D3)
- Кальций Д3 Никомед- сочетание карбоната кальция и холекальциферола (витамин D3)

- Остеопороз, развивающийся не менее чем у 50% женщин и 30% мужчин старше 50 лет, приводит к переломам костей скелета и поэтому относится к числу важнейших причин, ведущих к снижению качества и продолжительности жизни людей пожилого и старческого возраста



Выбор препарата для профилактики остеопороза

1. Для ЗГТ без менструальных кровотечений - Клиогест, Ливиал.
2. Для ЗГТ с ежемесячными менструальными кровотечениями -Климонорм, Фемостон.
3. Трансдермальные пластыри (patch-терапия) - Климара.
4. Синтетические стероидные препараты - Ливиал (Тиболон)

Выводы

1. Сохранение костной ткани остается главной задачей лечения.
2. ЗГТ является наиболее эффективным методом лечения остеопороза.
3. ЗГТ может применяться в течение 8-10 лет.
4. В пожилом возрасте необходимо в течение 3 лет применять бифосфонаты.
5. В шестую и седьмую декаду жизни могут использоваться препараты кальция и витамин D:
Витрум Кальциум + витамин D3, Мульти-табс Кальций D3 форте

3.3 Основные результаты применения ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний можно кратко сформулировать следующим образом:

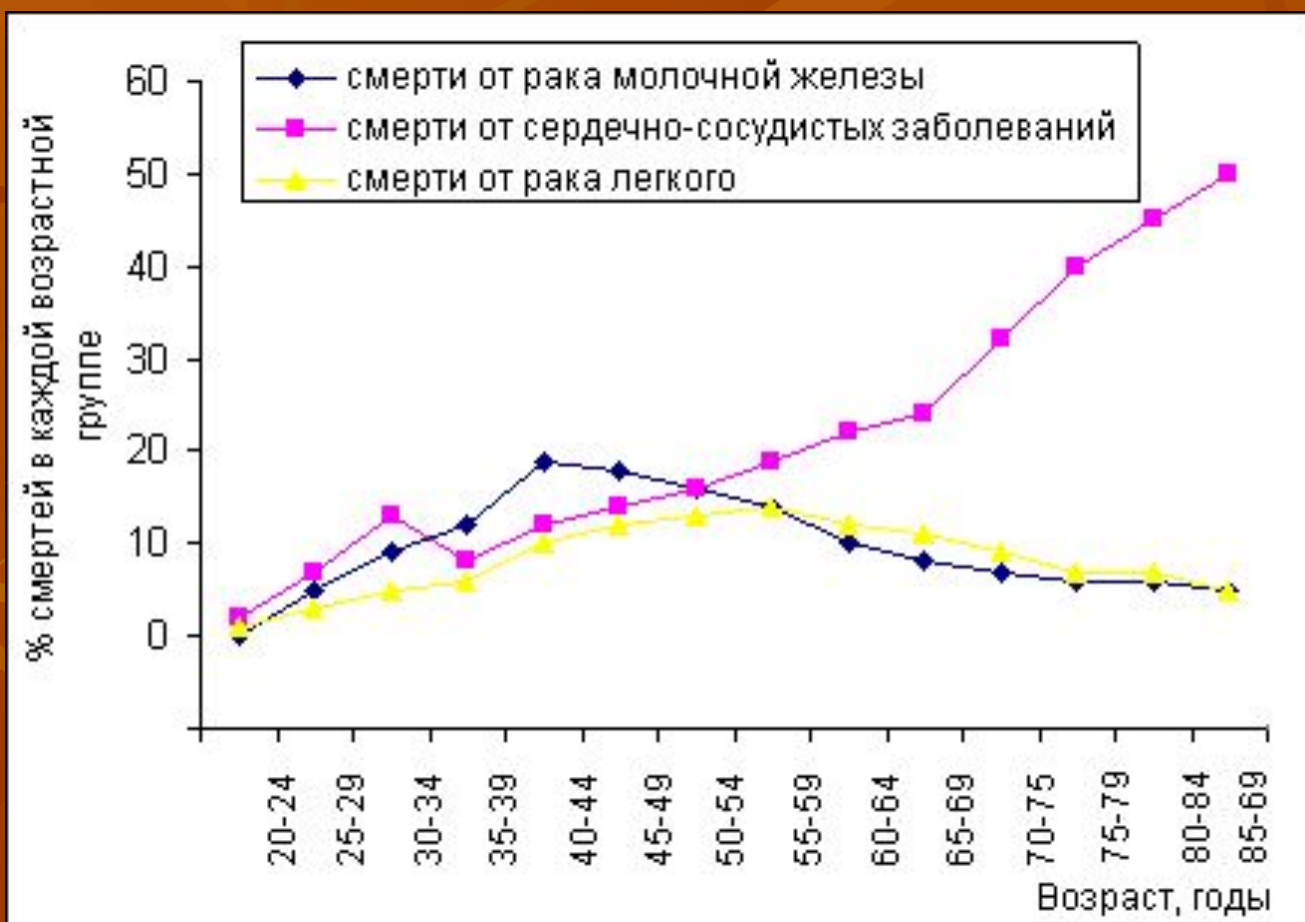
- монотерапия эстрогенами повышает уровень «хорошего» холестерина липопротеинов высокой плотности;
- комбинированная терапия эстроген-гестагенными препаратами также увеличивает уровень липопротеинов высокой плотности, хотя и в меньшей степени, чем монотерапия эстрогенами.

В то же время добавление прогестинов, как известно, уменьшает риск развития рака эндометрия. Натуральный прогестерон вызывает более значимое повышение уровня липопротеинов высокой плотности, чем синтетические аналоги;

- все виды ЗГТ уменьшают уровень «плохого» холестерина липопротеинов низкой плотности;

Результаты применения ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

- любая схема применения ЗГТ не повышает АД;
- уровень фибриногена под влиянием применяемых гормонов незначительно снижается;
- все виды ЗГТ не вызывают значительного повышения массы тела. Средняя прибавка массы тела на фоне лечения составляет 1 кг;
- относительный риск смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин постменопаузального возраста, получавших эстрогены, снижается до 0,7



3.4. Сахарный диабет и климакс

- Наличие СД сопровождается более тяжелым течением климактерического синдрома: чаще отмечаются сухость кожи, снижение памяти, изменение либидо, а также сухость, зуд, жжение во влагалище.
- СД и менопауза характеризуются взаимомаскировкой симптомов. Так, гипогликемии могут быть приняты за приливы. Зуд, жжение во влагалище наблюдаются при гипергликемии независимо от менопаузальных расстройств.
- Женщины с СД 2 типа в ранней постменопаузе характеризуются большей выраженностью относительной гиперандрогении по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста со сходным индексом массы тела,

Особенности течения климактерического синдрома

- У женщин с сахарным диабетом 2-го типа начало климактерия приходится на 47-54 года, менопауза наступает в 46-55 лет; средняя продолжительность менструальной функции составляет 36-40 лет, а длительность климактерического синдрома - 3,5-4,5 года. У 80% больных выявляется средняя степень тяжести климактерического синдрома. При этом преобладают жалобы вегетососудистого характера
- У 86% женщин с сахарным диабетом 2-го типа на первый план выступают жалобы со стороны урогенитального тракта.

- У женщин, больных СД 1-го типа, несколько иная картина проявлений менопаузального синдрома. Во-первых, начало заболевания в молодом возрасте, прогрессирование осложнений СД 1-го типа приводят к более раннему наступлению менопаузы: средний возраст - 45 ± 3 лет

- В настоящее время в Европе широко используются четыре прогестагена: норэтистерона ацетат, левоноргестрел, медроксипрогестерона ацетат и дидрогестерон.



Выбор препарата для ЗГТ у женщин с СД, при целесообразности применения гестагенов, должен основываться на влиянии гестагенного компонента на углеводный обмен .

- У женщин, больных СД 2-го типа в сочетании с избыточной массой тела, гипертриглицеридемией и нарушением функции печени необходимо использовать чрескожные или вагинальные пути введения половых стероидов.
- При лечении местных урогенитальных нарушений и для профилактики рецидивирующих инфекций мочеполовых органов у женщин, больных сахарным диабетом в фазе постменопаузы, целесообразно использовать препараты, включающие в свой состав эстриол в виде вагинального крема (1 мг) и свечей (0,5 мг)

- Таким образом, правильно подобранная ЗГТ у женщин с сахарным диабетом в период пери- и постменопаузы - эффективный и безопасный метод профилактики и лечения проявлений менопаузального синдрома как с медицинской, так и с социальной точки зрения.

■ Влияние гестагенов на углеводный обмен

Прогестерон и его производные:

- *Прогестерон* уменьшает способность инсулина подавлять эндогенную продукцию глюкозы печенью.
- *Дидрогестерон* сохраняет положительный эффект эстрогенов на метаболизм углеводов.
- *Медроксипрогестерона* ацетат - нейтральное действие.

Норстероиды:

- *Левоноргестрел* уменьшает толерантность к глюкозе, повышает инсулинорезистентность.
- *Норэтистерона ацетат* – нейтральное действие.

Биологические эффекты прогестагенов, используемых для ЗГТ

| Эффект | Дидрогестерон | Медрокси- прогестерона ацетат | Норэтистерон |
|-------------------|---------------|----------------------------------|--------------|
| Гестагенный | + | + | + |
| Эстрогенный | — | — | + |
| Андорогенный | — | — | + |
| Дибетогенный | — | + | + |
| Атерогенный | — | + | + |
| Глюкокортикоидный | — | + | — |

- Термин <хирургическая менопауза> по отношению к женщинам, менструальная функция которых была прекращена в результате удаления яичников, яичников и матки или только матки
- <хирургическая менопауза> - это именно <последняя менструация> как следствие удаления матки с или без яичников.

- Можно выделить следующие варианты хирургической менопаузы:
- 1. Овариэктомия без гистерэктомии.
- 2. Гистерэктомия с овариэктомией.
- 3. Гистерэктомия с сохранением одного или обоих яичников, или части яичника/яичников после их резекции.

- Если 2 первых варианта хирургической менопаузы совершенно определено можно отнести к эстрогендефицитным состояниям и ставить вопрос о ЗГТ (исключив противопоказания), то при 3-м варианте хирургической менопаузы такой ясности нет. Установлено, что у большей части женщин оставленные яичники функционируют до возраста естественной менопаузы

ЗГТ и риск развития рака молочной железы

- По обобщенным данным 4 исследований, краткосрочная или долгосрочная эстрогенная заместительная терапия без добавления прогестогена существенно повышает риск рака молочной железы (на 30%). Однако, при добавлении прогестогена
- этого не наблюдается
- **Кратковременная (до 5 лет) ЗГТ - монотерапия эстрогеном или комбинированная терапия эстрогеном в сочетании с неандрогенным прогестагеном - заметно не повышает риска рака молочной железы у здоровых женщин. Долгосрочная ЗГТ (в течение 10-15 лет) может быть сопряжена с повышенным риском, но эпидемиологические методы недостаточно тонки, чтобы судить о случайности или неслучайности этой связи.**

- В клинической практике это приводит к двум крайностям: часть врачей, убежденная в том, что если яичники сохранены у женщины в репродуктивном или пременопаузальном возрасте, то дефицита эстрогенов, приводящего к климактерическим симптомам, нет и не может быть, все, возникающие после операции жалобы, рассматривает как психоземональные, и вопрос о ЗГТ встает с большим опозданием. Другая же часть врачей сразу после операции по поводу тех же жалоб, без подтверждения дефицита эстрогенов, назначает ЗГТ. Хотя преждевременное назначение ЗГТ так же нежелательно, как и запоздалое.

- Мысль о раке молочной железы тревожит многих женщин, получающих ЗГТ или решающих, начинать ли лечение. В связи с этим надо рекомендовать ежегодную маммографию. Особая настороженность должна быть у женщин, имеющих родственниц 1-й - 2-й степеней родства с раком молочной железы, а также у имеющих узлы молочной железы либо фиброзно-кистозную мастопатию
- Любопытно отметить, что женщины больше боятся умереть от рака молочной железы, недооценивая действительную основную причину смертей - сердечнососудистые заболевания (см. рисунок). Тот факт, что главная причина смертности женщин - не рак молочной железы, а сердечно-сосудистые болезни

Обзор препаратов для ЗГТ



Оптимальные дозы эстрогенов

| | |
|---------------------------------------|---------------|
| ■ Эстрадиол-17 β орально | 1-2 мг/день |
| Эстрадиола валерат- орально | 1-2 мг/день |
| Эстрадиол-17 β - трансдермально | 0,05 мг/день |
| Эстрадиол-17 β -имплантант | 25 мг/6 мес |
| Конъюгированные эстрогены | 0,625 мг/день |
| Эстрон-сульфат | 1,25 мг/день |

Дозы и продолжительность приема гестагенов, 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 | 0,07–0,125 | 10–12 |

Показания для парентерального введения эстрогенов для ЗГТ

- нечувствительность к оральной ЗГТ
- заболевания печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечная мальабсорбция
- расстройства коагуляции • расстройства коагуляции, тромбоэмболии в анамнезе
- гипертриглицеридемия до и на фоне оральных, и, особенно, конъюгированных эквин-эстрогенов
- гипертензия
- гиперинсулинемия
- повышенный риск холелитиаза
- курение
- мигренозные головные боли
- для снижения инсулин-резистентности и улучшения толерантности к глюкозе
- для повышения приемлемости ЗГТ.

Эстрогены

Дивигель эстрадиола гемигидрат 500 мкг

Климара Пластырь (трансдермальная система эстрадиола) площадью 12.5 см²
17 β -эстрадиол 3.9 мг

Эстрожель 17 β -эстрадиол 750 мкг, 1.5 мг

Прогинова Эстрадиола валерат 2 мг

Овестин Эстриол таб 1-2 мг, крем 1г содержит 1мг эстриола

Премарин эстрогены конъюгированные 625 мкг

Дерместрил эстрадиол 0,05 мг/день 3-дневный пластырь

Эстрадерм эстрадиол 0,05 мг/день 3-дневный пластырь

Монофазные эстроген-гестагены

Климодиен эстрадиола валерат 2 мг + диеногест 2 мг

Клиогест 17 β -эстрадиол 2 мг + норэтистерона ацетат 1 мг

Паузогест эстрадиол 2 мг + норэтистерона ацетат 1 мг

Индивина

"1+2.5" 1 таб. эстрадиола валерат 1 мг + медроксипрогестерона ацетат 2.5 мг

"1+5" 1 таб. эстрадиола валерат 1 мг + медроксипрогестерона ацетат 5 мг

"2+5" 1 таб. эстрадиола валерат 2 мг + медроксипрогестерона ацетат 5 мг

Двухфазные эстроген-гестагены

Климонорм

драже желтого цвета (9 шт. в уп.) эстрадиола валерат 2 мг
драже коричневого цвета (12 шт. в уп.)

эстрадиола валерат 2 мг + левоноргестрел 150 мкг

Дивина

эстрадиола валерат 2 мг
(11 шт. в уп.)

эстрадиола валерат 2 мг + медроксипрогестерона ацетат 10 мг
(10 шт. в уп.)

Двухфазные эстроген-гестагены

■ Цикло-прогинова

эстрадиола валерат 2 мг (11 шт.)

эстрадиола валерат 2 мг +норгестрел 500 мкг (10 шт)

■ Премелла-цикл

эстрогены конъюгированные 625 мкг (14 шт)

эстрогены конъюгированные 625 мкг +

медроксипрогестерона ацетат 5 мг (14 шт)

■ Климен (с антиандрогенным действием)

эстрадиола валерат 2 мг (11 шт)

эстрадиола валерат 2 мг +ципротерона ацетат 1 мг (10 шт)

Трехфазные

Трисеквенс

17 β -эстрадиол 2 мг (12 шт)

17 β -эстрадиол 2 мг + норэтистерона ацетат 1 мг (10 шт)

17 β -эстрадиол 1 мг (6 шт)

Депо-инъекции

Генодиан-депо

Раствор для инъекций масляный

1 мл эстрадиола валерат + 4 мг прастерона энантат,
андроген 200 мг

Имплантаты

1. Подкожное введение имплантатов с эстрадиолом трех различных дозировок значительно снижает выраженность симптомов менопаузы через 5-8 месяцев.
2. Эта простая процедура проводится в амбулаторных условиях и хорошо переносится пациентками.
3. С помощью одновременного введения имплантата со 100 мг тестостерона снимается чувство усталости и повышается либидо.