

М.А. Демидова, А.Р. Новицкая, А.С. Малыгин

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СРЕДСТВ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В МЕНОПАУЗЕ И КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

*Кафедра управления и экономики фармации с курсами ботаники и фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России*

Заместительная гормональная терапия обладает выраженной эффективностью при лечении различных проявлений климактерического синдрома в пременопаузе и улучшает качество жизни женщины в постменопаузе. Наличие большого числа альтернатив делает актуальной проблему выбора наиболее оптимальной схемы лечения. В ходе исследования был проведен сравнительный анализ различных групп препаратов заместительной гормонотерапии, представленных на фармацевтическом рынке. Оказалось, что в пременопаузе препаратами выбора являются комбинированные средства для циклической терапии, в постменопаузе – для непрерывной терапии. Перспективным является использование трансдермальных форм эстрогенов, однако для предупреждения развития гиперпластических процессов эстрогены необходимо использовать в минимальных дозах в комбинации с прогестагенами, что обойдется экономически менее выгодно, чем готовые комбинации препаратов.

*Ключевые слова:* заместительная гормональная терапия, менопауза, эстрогены.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY USED AT MENOPAUSE AND CLIMACTERIC STATE

M.A. Demidova, A.R. Novitskaya, A.S. Malygin

*Tver State Medical Academy*

Hormone replacement therapy has a pronounced efficacy in the treatment of various manifestations of the climacteric syndrome in premenopausal women, and improves quality of life of postmenopausal women. The large number of alternatives makes the problem of choosing the most optimal treatment regimen. The study was a comparative analysis of different groups of hormone replacement therapy drugs, presented in the pharmaceutical market. It was found that in premenopausal women drugs of choice are the combined pills for cyclic therapy, in postmenopausal women – for continuous therapy. Promising is the use of transdermal estrogen forms, however, to prevent the development of hyperplastic processes of estrogen should be used in minimal doses in combination with progestogens, which would cost less economically profitable than ready-made combination of drugs.

*Key words:* hormone replacement therapy, menopause, estrogens.

Дефицит женских половых гормонов является главным пусковым механизмом в каскаде взаимосвязанных между собой нарушений, возникающих при изменении гормонального фона и гомеостаза при наступлении менопаузы. У многих женщин в этом периоде развиваются неблагоприятные метаболические изменения, отмечается увеличение массы тела и формирование ожирения абдоминального или висцерального типа. К менопаузальным проявлениям относят вазомоторные симптомы: приливы и ночную потливость, быструю утомляемость, приступы ошутимого сердцебиения в покое, головную боль, бессонницу, раздражительность, симпатоадреналовые кризы [2]. Появление вазомоторных нарушений отмечают более 85% женщин, причем около 7% испытывают эти расстройства на протяжении более чем 10 лет [4]. Нередко уже в перименопаузе развиваются урогенитальные нарушения (сухость и гиперемия слизистой оболочки, зуд, жжение, диспареуния, а также поллакиурия, никтурия и недержание мочи). Поздними неблагоприятными последствиями эстрогенного дефицита в постменопаузе являются сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, деменция по

типу болезни Альцгеймера. Менопауза относится к числу факторов риска возникновения ишемической болезни сердца, смертность при которой составляет примерно четверть от всех случаев смерти женщин в Европейских странах [2]. Проблемы со здоровьем, связанные с менопаузой, оказывают значительное влияние не только на качество, но и на продолжительность жизни женщин.

Широко применяемым методом лечения климактерических расстройств и профилактики последствий эстрогенного дефицита является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Последняя способствует улучшению физического и психического здоровья женщин в периоде климактерия и менопаузы, а значит – повышению качества жизни [1]. Применение средств заместительной гормонотерапии является актуальным и патогенетически обоснованным методом лечения, так как при восстановлении гормонального гомеостаза нормализуются функции органов и систем, деятельность которых связана с половыми гормонами, снижается риск возникновения заболеваний, ассоциированных с гормональным дефицитом [3]. Заместительную гормональную терапию необходимо

проводить под постоянным контролем состояния здоровья пациентки, осуществляя индивидуальный подход к выбору препарата и оценивая соотношение «польза–риск».

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент средств заместительной гормональной терапии, в том числе монопрепараты женских половых гормонов и комбинированные средства для циклической и непрерывной терапии. Современные гормональные препараты для заместительной терапии отличаются составом и дозировкой активных компонентов, лекарственной формой, путем введения в организм (перорально, трансдермально, вагинально и т. д.). Наличие большого числа средств заместительной гормонотерапии предоставляет практическому врачу возможность индивидуального подбора каждой пациентке того препарата, который обеспечит наиболее приемлемое качество жизни при менопаузе и климактерическом состоянии.

**Целью** настоящего исследования является сравнительный анализ средств заместительной гормональной терапии, применяемых при менопаузе и климактерическом состоянии.

### Материал и методы

В работе осуществляли маркетинговые исследования рынка препаратов для заместительной гормонотерапии, используя прайс-листы оптовых и розничных фармацевтических компаний. Проводили сравнительную оценку состава, дозировок активных компонентов, лекарственных форм, особенностей клинического использования средств заместительной гормональной терапии, предназначенных для применения при менопаузе и климактерическом состоянии. Мониторинг розничных цен на средства заместительной гормональной терапии проводили в аптеках города Твери в 1-м квартале 2012 г.

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что ассортимент средств заместительной гормональной терапии включает в себя как монопрепараты женских половых гормонов (эстрогены и прогестагены), так и комбинированные средства для циклической и непрерывной терапии. Ниже приводится их классификация.

#### *Классификация препаратов для заместительной гормонотерапии при менопаузе и климактерическом состоянии*

1. Монопрепараты женских половых гормонов:
  - эстрогены – эстрадиол (дивигель, эстрожель, эстрофем, прогинова, климакс), эстриол (овестин);
  - прогестагены – левоноргестрел (мирена), дидростерон (дюфастон), прогестерон (утрожестан, прожестожель);
  - синтетические аналоги – тиболон (ливиал).

2. Комбинированные препараты для циклической терапии:

- двухфазные (эстроген с прогестагеном или антиандрогеном) – климонорм, фемостон 1/10 и 2/10, цикло-прогинова, климен, дивина;
- трехфазные (эстроген с прогестагеном) – трисеквенс.

3. Комбинированные препараты для непрерывной терапии (монофазные препараты) – анжелик, клиогест, климодиен, фемостон конти 1/5.

Наличие большого числа альтернатив делает актуальной проблему выбора наиболее оптимальной схемы лечения в зависимости от индивидуальных особенностей женского организма. Известно, что подбор препаратов для заместительной гормональной терапии осуществляют индивидуально для каждой женщины, учитывая многие параметры (противопоказания, возраст, сопутствующую патологию, массу тела, текущее состояние – перименопауза, постменопауза и ее длительность и т. д.).

В последнее время число абсолютных противопоказаний для заместительной гормональной терапии уменьшилось, некоторые из них стали относительными. Основными абсолютными противопоказаниями для терапии этого вида являются: кровотечение из половых путей неясного генеза; рак молочной железы и эндометрия; острый гепатит; острый тромбоз глубоких вен; нелеченные опухоли половых органов и молочных желез; аллергия к компонентам препаратов; кожная порфирия.

В отличие от большинства гормональных контрацептивных препаратов в состав средств заместительной гормональной терапии в качестве эстрогена наиболее часто входит 17β-эстрадиол (или эстрадиола валерат), который по химической структуре идентичен гормону, синтезируемому в организме женщин. В соответствии с современными требованиями лечение начинают с использования препаратов, содержащих минимальные дозы эстрогена (например, пероральные лекарственные формы, в состав которых входит 0,5 мг или 1 мг 17β-эстрадиола, а для трансдермальной терапевтической системы начальная доза эстрадиола составляет 25 или 50 мкг). При сохранении клинических проявлений климактерического состояния переходят на средства, содержащие более высокие дозы эстрогена (2 мг 17β-эстрадиола).

Монотерапию эстрогенами назначают только пациенткам после ампутации матки с придатками, если только эта операция не была связана с эндометриозом. В остальных случаях применяют комбинированную терапию, используя либо готовые комбинированные препараты эстрогенов с прогестагенами, либо подбирая комбинации отдельных препаратов эстрогенов и прогестагенов.

В настоящее время оптимальным считают раннее начало заместительной гормональной терапии в начале переходного периода к менопаузе, в перименопаузе и ранней постменопаузе. В перименопаузе и ранней постменопаузе (при согласии женщин на

сохранение менструальноподобного кровотечения) препаратами выбора являются комбинированные средства для циклической терапии (эстроген + прогестаген или антиандроген). Комбинированные препараты для циклической терапии включают 2-фазные средства, содержащие эстроген с прогестагеном (*климонорм, фемостон 1/10 и 2/10, дивина, цикло-прогинова*) или антиандрогеном (*климен*) и 3-фазные препараты эстрогена с прогестагеном (*например, трисеквенс*). Состав и средние розничные цены комбинированных гормональных препаратов для циклической терапии приведены в табл. 1. Сравнительный анализ альтернативных схем циклической терапии показал, что препараты, применяемые для циклической заместительной гормонотерапии, отличаются видом прогестагена и дозами активных компонентов. К низкодозированным комбинированным двухфазным препаратам для циклической терапии относится фемостон 1/10, остальные препараты содержат в каждой таблетке (или драже) 2 мг эстрадиола.

Гестагенный компонент при заместительной гормонотерапии прежде всего необходим для предупреждения развития гиперплазии эндометрия и/или канцерогенеза. В качестве прогестагена в составе комбинированных препаратов для циклической терапии может быть левоноргестрел (*климонорм*), дидрогестерон (*фемостон 1/10 и 2/10*), медроксипрогестерон (*дивина*), норгестрел (*цикло-прогинова*), норэтистерон (*трисеквенс*). Отдельные препараты содержат антиандрогены. Например, в состав препарата *климен* входит антиандроген *ципротерона ацетат*. Выбор прогестагена зависит от его дополнительных фармакологических свойств. Основным требованием к прогестагену является его метаболитическая нейтральность. Левоноргестрел является синтетическим прогестагеном, фармакологически активным изомером норгестрела (в 2 раза активнее норгестрела). Его используют не только для замес-

тительной гормонотерапии, но и для гормональной контрацепции (как в виде монопрепаратов, так и в составе комбинированных противозачаточных средств). Левоноргестрел обладает выраженной прогестагенной и антиэстрогенной активностью, тормозит пролиферацию эндометрия, уменьшает выработку гипофизом лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Медроксипрогестерон также является синтетическим прогестагеном, обладающим выраженной антипролиферативной активностью. Недостатками левоноргестрела, норгестрела, медроксипрогестерона и в меньшей степени норэтистерона является их недостаточная метаболитическая нейтральность. При длительном применении они могут снижать толерантность к глюкозе и способствовать развитию инсулинорезистентности, что имеет существенное значение для женщин с сахарным диабетом и метаболитическим синдромом. Кроме того, прогестагены с андрогенными свойствами (в том числе медроксипрогестерон) могут уменьшать благоприятные эффекты эстрогенов в отношении сердечно-сосудистой системы. В связи с этим в настоящее время предпочтение отдается прогестагенам без андрогенного эффекта, которые не препятствуют вазодилатирующему действию эстрадиола и не ухудшают липидный профиль крови. Одним из таких прогестагенов является дидрогестерон. Дидрогестерон представляет собой синтетический прогестаген, который надежно защищает эндометрий, обеспечивая наступление фазы секреции в эндометрии, не обладает эстрогенной, андрогенной, термогенной, анаболической или кортикоидной активностью, не снижает кардиопротективное действие эстрогенов.

В постменопаузе (не ранее чем через 1–2 года после прекращения менструаций, а при переходе с циклической терапии при наступлении возраста естественной менопаузы – у женщин старше 50 лет) целесообразным является использование непрерыв-

Таблица 1

**Состав и розничная цена комбинированных гормональных препаратов для циклической терапии**

Торговое название, производитель	Состав	Розничная цена, руб.
Комбинированные двухфазные (эстроген + прогестаген)		
Климонорм, Schering	Эстрадиола валерат 2 мг, левоноргестрел 0,15 мг	От 495 до 577
Фемостон 2/10, Abbott	17β-эстрадиол 2 мг, дидрогестерон 10 мг	От 578 до 675
Фемостон 1/10, Abbott	17β-эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 10 мг	От 584 до 677
Дивина, Orion	Эстрадиола валерат 2 мг, медроксипрогестерон 10 мг	От 326 до 395
Цикло-прогинова, Schering	Эстрадиола валерат 2 мг, норгестрел 0,5 мг	От 539 до 635
Комбинированные двухфазные (эстроген + антиандроген)		
Климен, Schering	Эстрадиола валерат 2 мг, ципротерона ацетат 2 мг	От 725 до 879
Комбинированные трехфазные (эстроген + прогестаген)		
Трисеквенс, Novo-Nordisk	17β-эстрадиол 2 мг и 1 мг, норэтистерона ацетат 1 мг	От 240 до 267

ного режима заместительной гормонотерапии. Монофазный комбинированный режим предусматривает прекращение менструальноподобных кровотечений с переводом эндометрия в неактивную фазу или состояние атрофии. С этой целью в режиме усилено влияние прогестагенного компонента, который пациентка получает вместе с эстрадиолом постоянно.

Следует отметить, что усиление прогестагенного влияния на эндометрий, как правило, сопровождается прорывными или мажущими кровянистыми выделениями, особенно в первые месяцы или даже годы приема. Именно поэтому монофазную комбинированную терапию рекомендуют начинать через 1–2 года после наступления менопаузы, то есть уже на фоне выраженных инволютивных изменений эндометрия (что уменьшает вероятность возникновения кровотечений) и, следовательно, отказа от дальнейшего приема препарата.

Монофазные комбинированные препараты для непрерывной терапии отличаются дозировкой эстрогена и видом прогестагена. Предпочтение отдают низкодозированным препаратам, которые содержат 1 мг эстрадиола (или эстрадиола валерата). К ним относятся анжелик, фемостон конти 1/5, индивина 1/2,5 и 1/5. При недостаточной эффективности низкодозированных препаратов применяют схемы лечения с использованием эстрадиола в дозе 2 мг (клиогест, климодиен и индивина 2/5).

Индивидуальный подбор комбинированного гормонального препарата связан не только с выбором дозы эстрогена, но и прогестагенного компонента (см. табл. 1). В качестве прогестагена в составе монофазных препаратов могут быть норэтистерон (клиогест), медроксипрогестерон (индивина), диеногест (климодиен), дидрогестерон (фемостон конти 1/5) или дросперинон (анжелик). Все синтетические гестагены, входящие в состав комбинированных препаратов, препятствуют пролиферативному действию эстрогенов. Недостатком норэтистерона и медроксипрогестерона является их относительно малая метаболическая нейтральность. К прогести-

нам, которые оказывают благоприятное влияние на обмен веществ, относятся дидрогестерон, диеногест и дросперинон. Последний не только предупреждает развитие гиперплазии эндометрия, но и благодаря антиминокортикоидной активности увеличивает выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение артериального давления, увеличение массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. При длительном применении дросперинона масса тела женщин, как правило, не увеличивается, а в ряде случаев даже несколько снижается. Дросперинон лишен андрогенной, эстрогенной и глюкокортикоидной активности, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, оказывает благоприятное влияние на липидный спектр крови (уменьшает уровень триглицеридов, ЛПНП), имеет биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном. Для женщин с гиперандрогенией могут иметь значение антиандрогенные свойства этого прогестагена.

В случаях, когда пациенткам не подходят готовые комбинации эстрогенов и прогестагенов для циклической или непрерывной терапии, можно использовать различные комбинации монопрепаратов эстрогенов и прогестагенов.

Имеющиеся на фармацевтическом рынке препараты эстрогенов показаны в табл. 3. Это могут быть пероральные формы эстрадиола (прогинова, эстрофем) или эстриола (овестин). При этом следует учитывать, что гормональная активность эстриола существенно ниже, чем у эстрадиола. В отличие от других эстрогенов эстриол обладает коротким периодом действия. Предполагается, что одноразовое введение суточной дозы эстриола не вызывает пролиферации эндометрия, поэтому при его использовании не возникает кровотечений отмены и не требуется применение прогестагена. Препараты эстриола для вагинального введения используют при атрофических изменениях слизистой оболочки влагалища и задержании мочи, связанных с дефицитом эстрогенов.

Таблица 2

**Состав и розничная цена комбинированных гормональных препаратов для непрерывной терапии**

Торговое название, производитель	Состав	Розничная цена, руб.
Анжелик, Schering	17β-эстрадиол 1 мг, дросперинон 2 мг	От 901 до 1067
Клиогест, Novo-Nordisk	Эстрадиола 2 мг, норэтистерон 1 мг	От 221 до 271
Фемостон конти 1/5, Abbott	17β-эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 5 мг	От 682 до 783
Индивина 1/2,5, Orion	17β-эстрадиола валерат 1 мг, медроксипрогестерон 2,5 мг	От 392 до 430
Индивина 1/5, Orion	Эстрадиола валерат 1 мг, медроксипрогестерон 5 мг	От 310 до 365
Индивина 2/5, Orion	Эстрадиола валерат 2 мг, медроксипрогестерон 5 мг	От 324 до 393
Климодиен, Schering	17β-эстрадиол 2 мг, диеногест 2 мг	От 556 до 657



Таблица 3

**Препараты эстрогенов для заместительной терапии**

Торговое название, производитель	Состав	Розничная цена, руб.
Трансдермальные формы эстрадиола		
Дивигель, Orion	Гель 0,1%, 17β-эстрадиол 0,5 мг	От 329 до 424
Эстрожель, Basen Healthcare	Гель 0,06%, 17β-эстрадиол 1,5 мг	От 328 до 407
Климара, Schering	Трансдермальная терапевтическая система (пластырь) со скоростью высвобождения 17β-эстрадиола 50 мкг/сут	От 695 до 812
Пероральные формы эстрадиола		
Прогинова, Schering	17β-эстрадиола валерат 2 мг	От 166 до 179
Эстрофем, Novo-Nordisk	17β-эстрадиол 2 мг	От 136 до 165
Пероральные формы эстриола		
Овестин, Orion	Эстриол 2 мг	От 770 до 890
Препараты эстриола для вагинального введения		
Овестин, Orion	Крем 0,1%, эстриол 1 мг/г	От 955 до 1138
Овестин, Orion	Суппозитории, эстриол 0,5 мг	От 788 до 864

Таблица 4

**Препараты прогестагенов для заместительной терапии**

Торговое название, производитель	Состав	Розничная цена, руб.
Внутриматочные системы		
Мирена, Schering	Левоноргестрел 0,15 мг	От 8463 до 8690
Пероральные формы		
Дюфастон, Abbott	Дидрогестерон 10 мг	От 489 до 540
Утрожестан, Basen Healthcare	Прогестерон 100 мг, прогестерон 200 мг	От 389 до 410
Трансдермальные формы		
Прожестожель, Basen Healthcare	Гель 1%, прогестерон 0,025	От 358 до 427

Недостатком перорального введения эстрогенов являются их метаболические превращения в печени при первом прохождении. Эстрадиол в печени частично метаболизируется в менее активные эстрон и эстриол, кроме того, образуются гидроксированные метаболиты (2-гидроксиэстрон и 16-альфа-гидроксиэстрон) и конъюгаты.

Перспективным является использование трансдермальных форм эстрадиола (в виде геля и пластыря). Эстрадиол в виде трансдермальной терапевтической системы (климара) представляет собой пластырь, прикрепляемый к участку кожи.

Контрольная мембрана обеспечивает постепенное и непрерывное высвобождение эстрадиола из резервуара с активным веществом через адгезивный слой на кожу. Из-за отсутствия эффекта «первого прохождения» через печень обеспечивается высокая эффективность при использовании меньших доз препарата.

Трансдермальная терапевтическая система доставляет эстрадиол в неизменном виде в кровоток и поддерживает его концентрацию в плазме во время терапии на постоянном уровне, соответствующем ранней или средней фазе созревания фолликула.

Для предупреждения развития пролиферативных процессов в эндометрии монопрепараты эстрогенов

комбинируют с гестагенными средствами, используя их в непрерывном или циклическом режиме. Препараты гестагенов для заместительной терапии представлены в табл. 4.

При непрерывной терапии гестагены используют ежедневно вместе с эстрогенами. Для этого возможно применение внутриматочной системы с ежедневным высвобождением 0,15 мг левоноргестрела (мирена), ежедневное трансдермальное (прожестожель в виде геля) или пероральное (утрожестан) использование микронизированного прогестерона или синтетического прогестина дидрогестерона (дюфастон). При циклическом режиме эстрогены применяют ежедневно, а гестагены назначают на фоне приема эстрогенов в течение 10–14 дней ежемесячно.

Использование комбинаций позволяет практическому врачу подобрать каждой пациентке тот состав и дозировку активных компонентов, которые обеспечат наилучшую коррекцию климактерических нарушений. При этом обязательным условием является применение минимальных доз гормонов. Однако следует отметить, что использование комбинаций монопрепаратов гормонов обойдется дороже, чем готовые комбинированные средства.

## Выводы

1. Ассортимент средств заместительной гормональной терапии включает в себя монопрепараты женских половых гормонов (эстрогены и прогестагены) и комбинированные средства для циклической и непрерывной терапии.
2. В пременопаузе и перименопаузе препаратами выбора являются комбинированные средства для циклической терапии, в постменопаузе – для непрерывной терапии.
3. За счет различий в фармакокинетике трансдермальное применение эстрогенов является более эффективным, чем пероральное.
4. При проведении заместительной гормонотерапии для предупреждения развития гиперпластических процессов эстрогены необходимо использовать в минимальных дозах в комбинации с прогестагенами.
5. При циклической и непрерывной заместительной гормональной терапии рациональным является использование наряду с эстрогеном в качестве гестагена микронизированного прогестерона или метаболически нейтральных про-

гестагенов – дидрогестерона, диеногеста или дросперинона.

## Литература

1. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Планирование заместительной гормональной терапии у женщин с естественной менопаузой: от принятия решения – к выбору препарата // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 14. – С. 3–4.
2. Сметник В.П., Ильина Л.М. Практические рекомендации ведения женщин в пери- и постменопаузе. – Ярославль: ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий», Российская ассоциация по менопаузе, 2010. – С. 19–21.
3. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Климактерий, общие вопросы. Патофизиология климактерия и новые возможности заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 16. – С. 23–25.
4. Hersh A.L., Stefanick M.L., Stafford R.S. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and responses to recent evidence // JAMA. – 2004. – V. 291. – P. 47–53.

*Новицкая Анна Родионовна (контактное лицо) – кафедра управления и экономики фармации с курсами ботаники и фармакогнозии ТГМА. Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4. Моб. тел. 8-910-534-55-66. E-mail: Novi707@yandex.ru.*