**DOI:** https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-21

**Цитирование:** Стенина М.Б., Протасова А.Э., Роживанов Р.В. и соавт. Гормоноопосредованные побочные явления противоопухолевой терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):365–381.

# ГОРМОНООПОСРЕДОВАННЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

**Коллектив авторов:** Стенина М.Б., Протасова А.Э., Роживанов Р.В., Самушия М.А., Юренева С.В.

**Ключевые слова:** гормонотерапия, тамоксифен-индуцированные состояния эндометрия, гипогонадизм, овариальная супрессия, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, эстрогены, андрогены

## 1. ТАМОКСИФЕН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ (АЛЬТЕРАЦИИ) ЭНДОМЕТРИЯ

В основе механизма развития патологических состояний эндометрия лежит эстрогеноподобное действие тамоксифена. Прием тамоксифена ассоциируется с повышенным риском истинной гиперплазии эндометрия, полипов, рака эндометрия, а также саркомы матки. Риск развития рака эндометрия на фоне приема тамоксифена зависит от возраста, дозы и продолжительности лечения и может различаться в 3–6 раз в различных подгруппах больных: среди женщин старше 50 лет коэффициент риска рака эндометрия на фоне приема тамоксифена составляет 5,33 (95% ДИ 2,47–13,17), в то время как у пациенток моложе 49 лет — 1,42 (95% ДИ 0,55–3,81). Кумулятивный риск развития рака эндометрия в группе женщин, принимающих тамоксифен в течение 5–14 лет, составляет 3,1%, смертность — 0,4% по сравнению с 1,6% и 0,2% в контрольной группе соответственно (т.е. абсолютное увеличение смертности на фоне длительного приема тамоксифена составляет 0,2%).

Эстрогеноподобное действие тамоксифена может приводить к избыточной пролиферации стромального компонента и гиперплазии базального слоя эндометрия. При трансвагинальном УЗИ такое состояние эндометрия (кистозная атрофия) визуализируется как увеличение толщины эндометрия с гиперэхогенной структурой, аваскулярностью, возникновением субэндометриальных кист, неровностью границы эндометрий-миометрий, эндометрий приобретает вид «пчелиных сот». При цитологическом исследовании эндометрия в случае кистозной атрофии обнаруживаются пласты эндометрия индифферентного типа.

Подобные тамоксифен-индуцированные альтерации эндометрия выделены ВОЗ в отдельную гистологическую нозологическую форму, которая не относится к истинным гиперплазиям эндометрия и не должна быть поводом для прекращения лечения селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (тамоксифеном), поскольку

положительное влияние препарата на долгосрочные результаты лечения рака молочной железы (снижение относительного риска рецидива на 39% (абсолютное снижение на 13,2%) и смерти на 30% (абсолютное снижение на 9,2%) на протяжении 15 лет) значительно превышает негативный эффект, связанный с риском развития рака эндометрия.

В настоящее время нет эффективных скрининговых программ раннего выявления рака эндометрия как в популяции здоровых женщин, так и в популяции женщин, имеющих повышенный риск развития заболевания (женщины с ожирением, синдромом поликистозных яичников, сахарным диабетом, бесплодием и поздней менопаузой). В связи с этим нет доказательств целесообразности необоснованных (в отсутствие жалоб) неоднократных инвазивных обследований полости матки, в том числе и у женщин, длительно принимающих тамоксифен.

Все женщины, принимающие тамоксифен, должны быть информированы о риске развития патологии эндометрия и необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых вагинальных кровотечениях или кровянистых выделениях любой интенсивности. Перед началом терапии тамоксифеном целесообразно выполнение трансвагинального УЗИ органов малого таза, так как пациентки с исходной патологией эндометрия имеют больший риск развития тамоксифен-индуцированного рака эндометрия. Результат скринингового гинекологического обследования должен быть учтен при выборе варианта адъювантной ГТ: при наличии исходных патологических состояний эндометрия целесообразно, при наличии такой возможности, отдать предпочтение ингибиторам ароматазы, особенно у пациенток менопаузального возраста; у пациенток с сохраненной функцией яичников нужно оценить целесообразность овариальной супрессии, необходимой для назначения ингибиторов ароматазы. Минимизировать влияние тамоксифена на эндометрий можно путем использования режимов «переключения» (т. е. чередования приема ингибиторов ароматазы 2–3 года и тамоксифена 2–3 года).

Согласно инструкции к применению, противопоказаниями для назначения тамоксифена являются:

- повышенная чувствительность к тамоксифену;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст (в зависимости от лекарственной формы).

С осторожностью тамоксифен должен применяться у больных с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, заболеваниями глаз (в т. ч. катарактой), тромбозом глубоких вен и тромбоэмболической болезнью (в т. ч. в анамнезе), гиперлипидемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, гиперкальциемией, сопутствующей терапией непрямыми антикоагулянтами.

Рекомендуется выяснение жалоб и ежегодный осмотр гинекологом женщин, получающих тамоксифен. Любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, требуют своевременной диагностики.

Пациентки в постменопаузе в процессе приема тамоксифена требуют тщательного мониторирования симптомов гиперплазии и рака эндометрия (вагинальные кровотечения, кровянистые выделения из половых путей). В отсутствие симптомов не рекомендуется

более частое гинекологическое обследование, в том числе с включением лучевых и инвазивных методик исследования эндометрия.

Пациенткам в пременопаузе, принимающим тамоксифен, в связи с отсутствием повышенного риска развития рака эндометрия не рекомендуются дополнительные обследования между рутинными гинекологическими осмотрами. УЗИ органов малого таза должно включать не только оценку толщины эндометрия, но и описание его основных характеристик, таких как васкуляризация, гипер- или гипоэхогенность структуры, наличие субэндометриальных кист, неровность границы эндометрий-миометрий.

Клинические исследования показали, что у женщин в постменопаузе, принимающих тамоксифен, толщина эндометрия < 11 мм при отсутствии жалоб (кровянистых выделений из половых путей) считается допустимой и не требует дополнительного обследования; при толщине эндометрия ≥ 11 мм, усилении васкуляризации, неоднородности структуры, наличии жидкости в полости матки в отсутствие симптомов (вагинальных кровотечений) показана консультация гинеколога и углубленное гинекологическое обследование (аспирационная биопсия эндометрия). Риск развития рака эндометрия при толщине эндометрия ≥ 11 мм составляет 7%, а при толщине < 11 мм — 0,002%.

В случае появления вагинальных кровотечений или кровянистых выделений из половых путей независимо от возраста рекомендуется осмотр гинеколога.

При необходимости преждевременной отмены тамоксифена следует продолжить ГТ с использованием ингибиторов ароматазы (± овариальная супрессия в зависимости от функции яичников) в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы.

Таким образом, рекомендуется:

- плановое гинекологическое обследование перед началом применения тамоксифена;
- информирование пациенток, принимающих тамоксифен, о риске развития патологии эндометрия и необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых аномальных вагинальных кровотечениях;
- хирургическое лечение в случаях гиперплазии эндометрия с атипией или рака эндометрия, после чего, при необходимости, прием тамоксифена может быть продолжен;
- переход на ГТ ингибиторами ароматазы (± овариальная супрессия в зависимости от функции яичников) в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы при необходимости преждевременной отмены тамоксифена.

Не рекомендуется УЗИ и/или биопсия эндометрия у женщин с низким и средним риском развития рака эндометрия в отсутствие жалоб.

## 2. КОРРЕКЦИЯ СИМПТОМОВ ГИПОГОНАДИЗМА

Гипогонадизм — патологическое состояние, развивающееся на фоне дисфункции тестикул у мужчин (со снижением продукции андрогенов) и яичников у женщин (со снижением продукции эстрогенов). У онкологических пациентов может являться следствием гонадотоксичного лечения (хирургического, лекарственного, лучевого).

## 2.1. Гипогонадизм у женщин

### 2.1.1. Классификация симптомов менопаузы

Гипогонадизм у женщин терминологически обозначается как менопауза и обусловлен снижением продукции эстрогенов. Физиологическая менопауза — это стойкое прекращение менструаций и репродуктивной функции, обусловленное возрастным снижением гормональной активности. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. аменореи. Средний возраст наступления менопаузы в РФ находится в диапазоне от 49 до 51 года.

По времени наступления менопаузы выделяют:

- преждевременную (до 40 лет);
- раннюю (40–44 лет),
- своевременную (45–55 лет);
- позднюю (старше 55 лет).

У онкологических больных состояние менопаузы может быть как естественным (возрастным) процессом старения репродуктивной системы, так и следствием лечебных противоопухолевых воздействий, приводящих к овариальной супрессии (побочный эффект ХТ, овариальная супрессия (аналоги ГРГ, овариэктомия) в составе ГТ, лучевая терапия). Следует иметь в виду, что формальное отсутствие менструаций в случае удаления матки при сохраненных яичниках не является менопаузой.

Наступление менопаузы ассоциируется с целым рядом патологических состояний, которые являются серьезным самостоятельным заболеванием и кодируются МКБ10 следующим образом:

- N95 Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде:
- N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины
- N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит
- N95.3 Состояние, связанное с искусственно вызванной менопаузой
- N95.8 Другие уточненные нарушения менопаузного и перименопаузного периода
- N95.9 Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточненные.

Патологические состояния на фоне менопаузы объединяются понятием климактерический синдром, который включает комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма. Симптомы климактерического синдрома подразделяются на ранние, средневременные и поздние.

**Ранние симптомы**

- Вазомоторные (приливы жара, ночная потливость)
- Психоэмоциональные (чувство напряжения и нервозность, раздражительность, повышенная возбудимость, нарушение сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания, потеря интереса ко многим вещам, депрессия, плаксивость, панические атаки, эмоциональная лабильность, утрата либидо)

- Соматические (лабильность АД и пульса, боли в мышцах и суставах, парестезии, головные боли, ознобы, головные боли, ощущение напряжения и сдавления в голове и теле, слабость в конечностях, головокружение, затрудненное дыхание).

**Средневременные симптомы**

- Генитоуринарный менопаузальный синдром (вульвовагинальная атрофия, диспареуния, недержание мочи, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, дизурия, зуд, жжение, сухость во влагалище)
- Атрофические изменения кожи, слизистых оболочек («сухой глаз», ксеростомия) и ее придатков.

**Поздние симптомы**

- Метаболический синдром
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Остеопороз.

Критериями диагноза или состояния климактерического синдрома являются симптомы, устанавливаемые на основании выяснения жалоб и сбора анамнеза. Наиболее специфическими климактерическими симптомами являются вазомоторные (приливы жара и ночная потливость). Для оценки степени тяжести климактерического синдрома используют шкалу климактерических симптомов Грина (приложение 1). Климактерические симптомы существенно снижают качество жизни женщин и ассоциируются с бóльшим риском сердечно-сосудистых заболеваний: на 34% повышается риск ИБС (ОР 95% ДИ 1,34 [1,13–1,58]); на 30% — риск инсульта (ОР 95% ДИ 1,30 [0,99–1,70]) и на 48% — риск других сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 95% ДИ 1,30 [0,99–1,70]).

## 2.1.2. Лечение симптомов менопаузы

Лечение симптомов менопаузы является комплексным и включает:

- изменение образа жизни;
- альтернативную медицину;
- психотропную терапию;
- менопаузальную гормональную терапию (МГТ).

При наличии симптомов менопаузы средней и тяжелой степени выраженности, требующих назначения специальной лекарственной терапии, необходимы консультации соответствующих специалистов: гинеколога (для назначения негормональной или МГТ) и психиатра (для назначения психотропной терапии).

### 2.1.2.1. Изменение образа жизни

При приливах онколог может посоветовать следующее:

- избегание «триггеров», например, пряной пищи, яркого света, излишне теплого одеяла, предсказуемых эмоциональных реакций;

- охлаждение окружающей среды, например, уменьшение температуры в комнате и кабинете (с помощью кондиционера), использование вентиляторов;
- ношение одежды из натуральных тканей (хлопок, лен, шерсть, шелк), которую можно легко снять в случае необходимости (при возникновении приливов);
- физическая активность: занятия спортом, прогулки на свежем воздухе, плавание в бассейне, расслабляющие ванны; данных об эффективности физических упражнений в отношении коррекции вазомоторных симптомов недостаточно, однако умеренные физические нагрузки у женщин в пери- и постменопаузе ассоциируются с улучшением качества жизни, когнитивных и физических функций, а также улучшением прогноза при ряде злокачественных новообразований;
- когнитивно-поведенческая терапия способствует снижению тяжести вазомоторных симптомов, но не их количества;
- нормализация веса ассоциируется со снижением степени тяжести и количества вазомоторных симптомов;
- безрецептурные вагинальные лубриканты и увлажняющие средства помогают уменьшить сухость влагалища; регулярное ведение половой жизни, а также использование увлажнителей пролонгированного действия могут уменьшить симптомы генитоуринарного синдрома.

#### 2.1.2.2. Альтернативная медицина

Альтернативное лечение климактерического синдрома предлагается женщинам, имеющим противопоказания к МГТ (включая пациенток с гормонально-зависимыми онкологическими заболеваниями) или не желающим ее использовать.

**Методы альтернативной медицины:**

- Акупунктура является эффективным средством коррекции вазомоторных симптомов;
- Клинический гипноз снижает частоту и степень тяжести вазомоторных симптомов, улучшает сон и настроение;
- Вещества биологического происхождения, в т. ч. функционально близкие к 17β-эстрадиолу (связывающиеся со специфическими рецепторами и вызывающие эстрогенные эффекты в 100–1000 раз более слабые, чем оригинальные эстрогены):
  - цимицифуги кистевидной с корнями экстракт сухой и экстракт жидкий, не является фитоэстрогеном в классическом понимании этого термина и действует через рецепторы серотонина, дофамина и норадреналина в головном мозге; не противопоказан при раке молочной железы;
  - лекарственные препараты бета-аланина могут рассматриваться для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести;
- Йога, медитация, релаксация и управляемое дыхание, по данным различных клинических исследований, не оказывали значимого влияния на вазомоторные симптомы.

Рекомендуемые методы альтернативной лекарственной терапии климактерического синдрома представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Рекомендуемые методы альтернативной лекарственной терапии климактерического синдрома

| Наименование лекарственного средства | Дозы и кратность назначения | Длительность применения |
|---|---|---|
| Цимицифуги кистевидной корневищ с корнями экстракт сухой, 2,8 мг (таблетированный препарат) | Внутрь по 1 табл. 2 раза в сутки (утром и вечером); таблетки следует проглатывать, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды | По показаниям |
| Цимицифуги кистевидной корневищ с корнями экстракт жидкий, 12 г в 100 г препарата (капли для приема внутрь) | Внутрь по 30 капель 2 раза в сутки | По показаниям |
| Бета-аланин, 400 мг | Внутрь по 1–2 таблетки в сутки, доза может быть увеличена до 3 таблеток в сутки | От 5–10 дней до исчезновения «приливов»; при возобновлении симптомов следует провести повторный курс лечения |

#### 2.1.2.3. Психотропная терапия

Психотропные препараты назначаются с целью купирования вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и улучшения сна. Для назначения средств психофармакотерапии необходима консультация врача-психиатра.

В рандомизированных клинических исследованиях была показана эффективность в отношении купирования приливов антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетина, флуоксетина, циталопрама, эсциталопрама, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) венлафаксина, антиконвульсанта габапентина, гипотензивного препарата клонидин, миотропного м-холинолитика оксибутинина. Длительность терапии СИОЗС и СИОЗСН составляет 3–6 мес. Вопрос о продолжении терапии решается индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. В начале лечения обычно требуется титровать дозу препарата с целью минимизации побочных эффектов. Отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение не менее чем 2 недель во избежание появления симптомов отмены. Эффективность СИОЗС и СИОЗСН в отношении приливов доказана в РКИ. В РФ СИОЗС и СИОЗСН не имеют зарегистрированных показаний к применению при климактерическом синдроме и могут быть назначены off-label согласно Клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние женщины» МЗ РФ от 2021 г. решением врачебной комиссии при тяжелых приливах и неэффективности негормональной терапии, а также при наличии противопоказаний к МГТ.

При выборе средств психофармакотерапии для лечения психопатологических расстройств у пациенток со злокачественными новообразованиями, в т. ч. органов женской репродуктивной системы необходимо учитывать вероятность взаимодействия этой группы препаратов со средствами противоопухолевой терапии, в т. ч. гормональными препаратами.

Ряд антидепрессантов из группы СИОЗС и атипичный антидепрессант бупропион являются ингибиторами изофермента CYP4502D6, способствующего превращению тамоксифена в его активный метаболит эндоксифен, в результате чего эффективность тамоксифена существенно снижается. Результаты ряда клинических исследований подтверждают ухудшение прогноза при раке молочной железы при назначении некоторых антидепрессантов из группы СИОЗС (флуоксетина, пароксетина) пациенткам, принимающим тамоксифен. Метаболизм тамоксифена снижается также при сочетании с агомелатином. Таким образом, если у пациенток, получающих тамоксифен, возникает потребность в терапии антидепрессантами, предпочтительными вариантами являются вортиоксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, венлафаксин или миртазапин, которые в значительно меньшей степени влияют на метаболизм тамоксифена. С осторожностью стоит рассматривать совместное применения тамоксифена с большинством типичных и атипичных нейролептиков, что связано с взаимным влиянием на метаболизм лекарственных средств и риски удлинения интервала QT.

Метаболизм торемифена снижается при сочетании с милнаципраном (СИОЗСН). Риск удлинения интервала QT может увеличиться при совместном назначении торемифена с трициклическими антидепрессантами (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин), мапротилином, циталопрамом и эсциталопрамом, а также почти со всеми антипсихотиками, как традиционными, так и атипичными (алимемазин, амисульпирид, хлорпромазин, флюпентиксол, галоперидол, клозапин, кветиапин, луразидон, оланзапина, арипипразол).

Возможно усиление кардиотоксических эффектов (риск удлинения интервала QT) при совместном назначении ингибиторов ароматазы с антидепрессантами из группы СИОЗС (эсциталопрамом, флуоксетином) и тетрациклическим антидепрессантом мапротилином. Совместное назначение эсциталопрама с анастрозолом приводит к значительному повышению уровня анастрозола в плазме. У пациентов с ожирением совместное назначение эсциталопрама и анастрозола связано с более выраженным увеличением уровней анастрозола в плазме, чем у пациентов без ожирения.

Данные ряда исследований подтверждают увеличение риска гепатотоксичности (включая острый гепатит, хронический фиброз, некроз, цирроз печени и повышение активности ферментов печени) при взаимодействии карбамазепина с антиэстрогенами (тамоксифен, торемифен).

На основании анализа данных о лекарственных взаимодействиях можно выделить ряд препаратов из каждой группы психотропных средств, имеющих наименьший риск взаимодействия и нежелательных эффектов при лечении психических расстройств у женщин, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Предпочтительными в группе антидепрессантов являются вортиоксетин, венлафлаксин, милнаципран, флувоксамин и миртазапин, не имеющие высоких рисков взаимодействия с препаратами противоопухолевой терапии, используемой при лечении больных, в т. ч. с опухолями женской репродуктивной системы.

Не выявлены выраженные нежелательные взаимодействия большинства представителей группы анксиолитиков/гипнотиков с противоопухолевыми средствами, применяемыми при раке органов женской репродуктивной системы.

Проверить совместимость психотропных препаратов со средствами противоопухолевой терапии можно с помощью Drug Interaction Checker (программа доступна онлайн; доступ размещен на сайте RosOncoWeb в разделе «Ресурсы. Медицинские онлайн-калькуляторы, номограммы»).

Психотропные препараты, рекомендуемые для купирования вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и улучшения сна в рамках терапии менопаузальных симптомов, представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Психотропные препараты, рекомендуемые для купирования вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и улучшения сна при климактерическом синдроме

| Наименование лекарственного средства | Дозы и кратность назначения | Длительность применения |
|---|---|---|
| Венлафаксин | 75–150 мг 1 раз в сутки | 3–6 мес., более продолжительный прием — по показаниям |
| Эсциталопрам | 10 мг 1 раз в сутки | 3–6 мес., более продолжительный прием — по показаниям |
| Пароксетин | 20 мг 1 раз в сутки | 3–6 мес., более продолжительный прием — по показаниям |
| Флуоксетин | 10 мг 1 раз в сутки | 3–6 мес., более продолжительный прием — по показаниям |
| Циталопрам | 10 мг 1 раз в сутки | 3–6 мес., более продолжительный прием — по показаниям |

#### 2.1.2.4. Менопаузальная гормональная терапия

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является самым эффективным и единственным этиопатогенетическим методом коррекции климактерических расстройств и может предотвратить вазомоторные симптомы в 75% случаев, снизить риски перелома шейки бедра на 30%, случаи развития сахарного диабета — на 30%, сердечно-сосудистую смертность — на 12–54%, а также дополнительно может снизить общую смертность на 31% у женщин в возрасте 50–59 лет. Для назначения МГТ необходима консультация гинеколога.

Показаниями к назначению МГТ являются:

- вазомоторные симптомы умеренной и тяжелой степени, существенно снижающие качество жизни;
- генитоуринарные менопаузальные симптомы, сексуальная дисфункция;
- профилактика постменопаузального остеопороза;
- преждевременная недостаточность яичников и ранняя менопауза, в т. ч. после билатеральной овариоэктомии или ЛТ.

Противопоказаниями к назначению МГТ являются:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);

- диагностированные или подозреваемые эстроген-зависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки);
- острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе, в том числе злокачественные опухоли печени;
- тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии);
- инфаркт миокарда;
- ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения);
- миома матки с субмукозным расположением узла;
- полип эндометрия;
- аллергия к компонентам МГТ;
- кожная порфирия (для эстрогенного компонента);
- прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) для гестагенов.

Выделяют:

- монотерапию эстрогенами для женщин с удаленной маткой;
- комбинированную МГТ (циклическую — с менструально-подобным кровотечением и непрерывную — без менструально-подобного кровотечения).

В Российской Федерации зарегистрированы:

- пероральные комбинированные препараты стандартных (2 мг), низких (1 мг) и ультранизких (0,5 мг) доз эстрогенного компонента в сочетании с прогестагенами;
- трансдермальные формы эстрогенов:
  - эстрадиол 0,06% (накожный гель);
  - эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г; режим дозирования: 2,5 г геля 1 раз в день, что соответствует 1,5 мг эстрадиола. У большинства пациенток эта доза является эффективной для облегчения симптомов менопаузы. Если после 1 месяца терапии эффективность не достигнута, возможно увеличение суточной дозы препарата до максимальной — 5 г геля, что соответствует 3,0 мг эстрадиола;
- средства локальной МГТ — препараты эстриола для лечения симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома; локальная терапия эстриолом не имеет ограничений по возрасту:
  - эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг);
  - эстриол микронизированный 0,2 мг/прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные);
  - эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный);
  - эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные).

Основными принципами назначения МГТ являются:

- подбор минимальной эффективной дозы;
- определение оптимальной лекарственной формы препаратов МГТ (трансдермальная форма, пероральные препараты, локальные эстрогены);

- использование режима терапии и дозы лекарственного препарата с учетом возраста, стадии репродуктивного старения, наличия коморбидных состояний (в т. ч. онкологической патологии) и потребности пациентки.

Рекомендуемые режимы МГТ эстрогенами, гестагенами и комбинированными препаратами представлены в табл. 3, 4, 5.

**Таблица 3.** Рекомендуемые режимы менопаузальной гормонотерапии эстрогенами

| Наименование лекарственного средства | Дозы и кратность назначения | Длительность применения |
|---|---|---|
| Эстрадиола валерат 2 мг, драже | По 1 драже в день 21 день в месяц | В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально |
| Эстрадиол 0,06%, гель трансдермальный | Максимальная суточная доза — 3 мг эстрадиола (5,0 г геля), стандартная суточная доза — 1,5 мг эстрадиола (2,5 г геля), низкая суточная доза — 0,75 мг эстрадиола (1,25 г геля) в непрерывном режиме | В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально |
| Эстрадиол 0,1%, гель трансдермальный | Максимальная суточная доза — 1,5 мг эстрадиола (1,5 г геля), стандартная суточная доза — 1 мг эстрадиола (1,0 г геля), низкая суточная доза — 0,5 мг эстрадиола (0,5 г геля) в непрерывном режиме | В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально |
| Эстрадиол, терапевтическая система трансдермальная | Стандартная суточная доза 50 мкг | В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально |
| Эстриол 2 мг, таблетированный препарат[1] | По 4–8 мг в сутки максимум 4 недели с последующим постепенным снижением дозы эстриола до достижения поддерживающей дозы 1–2 мг в сутки | В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально |
| Эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг) | В начале лечения ежедневно по 0,5 мг (1 суппозиторий или 1 аппликация крема[2]) в сутки в течение 2–4 недель, в дальнейшем поддерживающая доза — по 0,5 мг в сутки (1 суппозиторий или 1 аппликация крема[2]) 2 раза в неделю, на постоянное применение | В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально |

| Наименование лекарственного средства | Дозы и кратность назначения | Длительность применения |
|---|---|---|
| Эстриол микронизированный 0.2 мг/прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные) | По 2 капсулы 1 раз в сутки вагинально в течение 20 дней до облегчения симптомов (терапия «насыщения»), затем — по 1 капсуле в сутки вагинально 2 раза в неделю (поддерживающая терапия) | При необходимости возможно повторение курсов терапии; необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка времени |
| Эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные) | По 1 вагинальной таблетке, содержащей 0,03 мг эстриола/лактобактерии ежедневно на ночь на протяжении 6–12 дней, далее — поддерживающая доза (1 вагинальная таблетка 1–2 раза в неделю) | При необходимости возможно повторение курсов терапии |
| Эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный) | 1 доза (заполненная до метки канюля) содержит 1 г геля, что соответствует 50 мкг эстриола вагинально на ночь 1 раз в сутки (желательно на ночь) в течение 3 недель, в дальнейшем по 1 дозе 2 раза в неделю в течение 12 недель | При необходимости возможно повторение курсов терапии |

[1] *Для женщин, перенесших гистерэктомию*

[2] *1 аппликация (1 заполненный аппликатор) содержит 0,5 г крема, что соответствует 0,5 мг эстриола, 1 суппозиторий содержит 0,5 мг эстриола.*

**Таблица 4.** Рекомендуемые режимы менопаузальной гормонотерапии гестагенами

| Наименование лекарственного средства | Дозы и кратность назначения | Длительность применения |
|---|---|---|
| Дидрогестерон 10 мг | • По 1–2 таблетке в день (10–20 мг) в течение 10–14 дней во вторую фазу цикла;<br>• в составе МГТ: 10–20 мг внутрь в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |
| Прогестерон (микронизированный) | • 200–400 мг в течение 10–14 дней во вторую фазу цикла;<br>• в составе МГТ в перименопаузе — 200 мг в течение 12–14 дней;<br>• в составе МГТ в постменопаузе — 100–200 мг ежедневно | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |
| Левоноргестрел — внутриматочная система | Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; поддерживает выделение левоноргестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут.; ввести в полость матки однократно | Устанавливается на 5 лет |

**Таблица 5.** Рекомендуемые режимы менопаузальной гормонотерапии комбинированными эстроген-гестагенными препаратами

| Наименование лекарственного средства | Дозы и кратность назначения | Длительность применения |
|---|---|---|
| Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме | | |
| Эстрадиол 2 мг/ дидрогестерон 10 мг | 28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |
| Эстрадиол 2 мг/ левоноргестрел 150 мкг | По 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |
| Эстрадиола валерат 2 мг/норгестрел 500 мкг (не ранее 12 месяцев после последней менструации) | По 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |
| Эстрадиол 2 мг/ ципротерон 1 мг | По 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |
| Эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 10 мг (не ранее 6 месяцев после последней менструации или в постменопаузе) | 28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |
| • Эстрадиола 0,06%, накожный гель;<br>• эстрадиола 0,1%, накожный гель;<br>• эстрадиола накожный пластырь + микронизированный прогестерон (перорально или вагинально)/дидрогестерон перорально | • Трансдермальные формы эстрогенов назначаются в максимальной, стандартной или низкой дозе;<br>• микронизированный прогестерон (перорально или вагинально) назначается в дозе 200–300 мг в сутки в зависимости от ИМТ;<br>• дидрогестерон назначается перорально 10–20 мг в сутки на срок не менее 12–14 дней | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |
| Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в непрерывном режиме (в постменопаузе) | | |
| Эстрадиол 1 мг/ дидрогестерон 5 мг | 28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день непрерывно | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |
| Эстрадиол 1 мг/ дроспиренон 2 мг | 28 таблеток в месяц, по 1 таблетке вдень непрерывно | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |
| • Эстрадиола 0,06%, накожный гель;<br>• эстрадиола 0,1% накожный гель;<br>• эстрадиола накожный пластырь + микронизированный прогестерон (перорально или вагинально)/дидрогестерон перорально | Используется:<br>• стандартная доза 1,5 мг эстрадиола 0,06% накожного геля (2,5 г); 1,0 мг эстрадиола 0,1% накожного геля (1,0 г);<br>• прогестерон используется перорально или вагинально в дозе 100 мг в сутки;<br>• дидрогестерон используется в дозе 10 мг непрерывно ежедневно, может использоваться внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) | В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям |

## 2.2. Гипогонадизм у мужчин

### 2.2.1. Классификация типов гипогонадизма у мужчин

Синдром гипогонадизма у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона. Он обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропин-продуцирующей функции гипофиза, а также регуляторным прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи. Выделяют следующие типы гипогонадизма:

1) первичный (гипергонадотропный); характерна избыточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона; развивается при нарушении функции яичек без нарушения гипоталамо-гипофизарной функции;
2) вторичный (гипогонадотропный); характерна недостаточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона; развивается при нарушении гипоталамо-гипофизарной функции без нарушения функции яичек;
3) смешанный, развивается при нарушениях как гипоталамо-гипофизарной функции, так и функции яичек и/или нечувствительности рецепторного аппарата;
4) связанный с нарушениями механизмов отрицательной обратной связи «гипофиз-гонады»; развивается на фоне метаболических нарушений, что предполагает его потенциальную обратимость при их устранении, в отличие от первичного (гипергонадотропного), вторичного (гипогонадотропного) или смешанного типов гипогонадизма, которые являются необратимыми.

Распространенность гипогонадизма у мужчин без сопутствующих хронических заболеваний составляет около 5%. Однако при наличии сопутствующих хронических заболеваний, в особенности висцерального ожирения и сахарного диабета 2 типа, распространенность гипогонадизма повышается до 30%.

Органический гипогонадизм характеризуется любой доказанной патологией, затрагивающей гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Функциональный гипогонадизм возникает в отсутствие каких-либо известных органических изменений в системе гипоталамус-гипофиз-гонады и должен лечиться путем устранения или улучшения сопутствующих заболеваний.

### 2.2.2. Симптомы гипогонадизма у мужчин

Основными симптомами, ассоциированными с дефицитом тестостерона, являются снижение либидо и эректильной функции, уменьшение безжирового компонента массы тела и мышечной силы, висцеральное ожирение, метаболический синдром, мужское бесплодие, гинекомастия, изменения настроения, повышенная утомляемость и раздражительность, нарушения сна, приливы, снижение когнитивных способностей, снижение минеральной плотности костей, переломы при небольшой травме. Рекомендуется считать концентрацию 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови пороговым значением у всех мужчин с целью разграничения нормального состояния и гипогонадизма.

### 2.2.3. Лечение синдрома гипогонадизма у мужчин

При органических формах синдрома гипогонадизма у мужчин используется заместительная андрогенная терапия. Целью лечения является облегчение симптомов гипогонадизма путем восстановления сывороточных уровней тестостерона до физиологических значений. Пациент должен быть полностью информирован о предполагаемой пользе и побочных эффектах каждого метода лечения. Для назначения заместительной андрогенной терапии необходима консультация эндокринолога.

Рекомендуется:

- отдать предпочтение андрогенам для местного применения короткого действия, а не инъекционным препаратам длительного действия при инициации терапии (с целью обеспечения безопасности лечения);
- избегать супрафизиологических уровней тестостерона в крови и восстанавливать сывороточный уровень тестостерона до средне-нормальных значений (с целью обеспечения физиологичности и безопасности лечения);

Не рекомендуется назначать андрогены:

- мужчинам с уровнем гематокрита > 54% (терапия андрогенами противопоказана)
- мужчинам, имеющим в анамнезе рак грудной и/или предстательной железы (терапия андрогенами противопоказана);
- мужчинам, которым необходима репродуктивная реабилитация с целью сохранения сперматогенеза;
- мужчинам с тяжелой застойной сердечной недостаточностью до момента ее разрешения (с целью обеспечения безопасности лечения).

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие андрогены для лечения гипогонадизма (табл. 6):

- Тестостерон гель — препарат выбора для лечения гипогонадизма
- Тестостерон (смесь эфиров)
- Тестостерон, раствор для внутримышечного введения.

**Таблица 6.** Андрогены, зарегистрированные для лечения гипогонадизма в Российской Федерации

| Наименование лекарственного средства | Дозы, способ и кратность назначения | Длительность применения | Преимущества и недостатки |
|---|---|---|---|
| Тестостерон гель | Гель для наружного применения; применяется ежедневно накожно; время оценки уровня тестостерона — через 2–4 часа с момента нанесения геля | Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена | • Преимущества: равновесная концентрация тестостерона без колебаний, быстрое устранение лечебного эффекта при отмене;<br>• Недостатки: раздражение кожи в месте применения, потенциальный риск воздействия тестостерона на половых партнерш или детей, находящихся в тесном контакте |

| Наименование лекарственного средства | Дозы, способ и кратность назначения | Длительность применения | Преимущества и недостатки |
|---|---|---|---|
| Тестостерон (смесь эфиров) | Внутримышечно, 1 раз в 3 нед.; время оценки уровня тестостерона: через 2–4 нед. с момента инъекции | Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена | • Преимущества: средняя продолжительность действия;<br>• Недостатки: вариабельность уровня тестостерона, описаны супрафизиологические пики тестостерона в первые дни после инъекции, существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов, редко — дистанционные масляные эмболы |
| Тестостерон, раствор для внутримышечного введения | Внутримышечно, каждые 10–14 нед.; время оценки уровня тестостерона — через 10–14 нед. с момента инъекции | Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена | • Преимущества: редкие инъекции, равновесная концентрация тестостерона после 3–5 инъекций;<br>• Недостатки: препарат длительного действия, при отмене эффект сохраняется длительно, описаны супрафизиологические пики тестостерона в течение 1–2 нед. после инъекции, существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов |

С целью оценки эффективности терапии андрогенами и обеспечения ее безопасности рекомендуется:

- мониторинг динамики клинических проявлений дефицита тестостерона в первый год терапии 1 раз в 3 мес., далее — ежегодно;
- оценка гематокрита исходно, в первый год терапии — 1 раз в 3 мес., далее — ежегодно;
- коррекция терапии при повторных значениях гематокрита > 54%: снижение дозы препарата в случаях использования трансдермальной формы андрогенов, а в случаях использования инъекционных форм — их замена на трансдермальную форму при повышении гематокрита > 54%;
- оценка состояния предстательной железы с помощью УЗИ и/или пальцевого ректального исследования, а также определение ПСА исходно, в первый год терапии — 1 раз в 3 мес., далее — ежегодно у мужчин старше 40 лет, получающих андрогены; рекомендуется отмена медикаментозной терапии гипогонадизма при выявлении объемных образований в простате или патологическом повышении уровня общего ПСА;
- осмотр грудных желез исходно, в первый год терапии — 1 раз в 3 мес., далее — ежегодно; рекомендуется отменить медикаментозное лечение гипогонадизма при подозрении или выявлении рака грудных желез.

## Приложение 1. Шкала Грина для оценки тяжести климактерического синдрома у женщин (Green Climacteric Scale — GCS)

| № вопроса | Симптомы | Нет (0 баллов) | Слабые (1 балл) | Умеренные (2 балла) | Тяжелые (3 балла) (3 балла) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Сердцебиение и тахикардия | | | | |
| 2 | Чувство напряжения, нервозность | | | | |
| 3 | Нарушение сна | | | | |
| 4 | Возбудимость | | | | |
| 5 | Панические атаки | | | | |
| 6 | Нарушение концентрации | | | | |
| 7 | Усталость | | | | |
| 8 | Потеря интереса ко многим вещам | | | | |
| 9 | Депрессии | | | | |
| 10 | Плаксивость | | | | |
| 11 | Раздражительность | | | | |
| 12 | Головокружение, обмороки | | | | |
| 13 | Напряжение и сдавление в голове и теле | | | | |
| 14 | Чувство онемения и дрожь в теле | | | | |
| 15 | Головные боли | | | | |
| 16 | Мышечные и суставные боли | | | | |
| 17 | Слабость в конечностях | | | | |
| 18 | Затруднения дыхания | | | | |
| 19 | Приливы | | | | |
| 20 | Ночная потливость | | | | |
| 21 | Потеря интереса к сексу | | | | |

Интерпретацию степени тяжести климактерического синдрома проводят на основании суммарного балла: 1–11 баллов — слабая степень; 12–19 баллов — средняя степень; 20 баллов и более — тяжелая степень. Опросник состоит из 21 вопроса и содержит 4 раздела, отражающих влияние различных групп симптомов на качество жизни женщины: психоэмоциональные (1–11-й вопросы), физические (12–18-й вопросы), вазомоторные (19–20-й вопросы) и сексуальные симптомы (21-й вопрос). Для оценки результатов опросника сумма баллов в каждой категории симптомов делится на количество вопросов в этом разделе. Показатели, характерные для наличия тревожности или депрессии, — 10 баллов и больше, набранные в первых 11 вопросах; наличие соматических расстройств — 6 и более баллов в 12–18 вопросах; нарушение вазомоторной функции — 4 и более балла в 19 и 20 вопросах.