

ЭСПА-ТИБОЛ (тиболол): доказательная база современного направления терапии в постменопаузальный период

Традиционно применяемые препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для устранения симптомов климакса взаимодействуют со всеми рецепторами в органах-мишенях и оказывают стимулирующее влияние зачастую там, где не нужно, например в молочных железах и эндометрии. Этих недостатков лишена молекула тиболона, которая разработана в качестве альтернативы ЗГТ и обладает аналогичными терапевтическими эффектами в отношении симптомов климакса наряду с улучшенным профилем безопасности. Более того, он имеет дополнительные терапевтические выгоды. Так, тиболол — единственный представитель особого класса препаратов под названием STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator), селективных тканевых регуляторов эстрогенной активности. Тиболол в рекомендуемой дозе 2,5 мг/сут уменьшает выраженность вазомоторных менопаузальных проявлений, таких как приливы и потливость, а также улучшает настроение и либидо. Препарат оказывает стимулирующий эффект на слизистую оболочку влагалища без воздействия на эндометрий, ослабляя выраженность симптомов со стороны урогенитального тракта. Препарат также проявляет защитное действие на костную массу. Тиболол уменьшает пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы и не повышает маммографическую плотность. Препарат можно считать предпочтительным для женщин с эндометриозом в анамнезе, нежелательными побочными эффектами обычной гормональной терапии, а также при сексуальных дисфункциях (Kenemans P., Speroff L., 2005). Единственный препарат тиболона в нашей стране — ЭСПА-ТИБОЛ — представляет немецкая компания «Эспарма ГмБХ».

Новая страница в истории препарата открыта с публикацией отчета Международной консенсусной группы по тиболону (International Tibolone Consensus Group) (Kenemans P., Speroff L., 2005). Указанная междисциплинарная группа экспертов определила особое место тиболона — синтетического препарата с оригинальным клиническим профилем в терапии при менопаузальных расстройствах, выделив группы женщин, у которых его применение оказывает дополнительные терапевтические преимущества:

- женщины с сексуальными дисфункциями;
- с другими расстройствами мочеполовой сферы;
- с нарушениями настроения;
- с неприятными ощущениями в молочных железах и повышенной маммографической плотностью.

Сочетая в себе комплексные эстрогенные, прогестагенные и андрогенные свойства, тиболол выделен в отдельную группу анатомо-терапевтической классификации — G03CX (другие эстрогены), будучи ее единственным представителем. За свою долгую историю (еще в конце 80-х годов XX века он был зарегистрирован в 91 стране мира для лечения при климактерическом синдроме) тиболол собрал обширную доказательную базу. В 2003 г. на VI Европейском конгрессе по менопаузе препарат был официально представлен в качестве родоначальника нового класса терапии при климактерических расстройствах (Подзолкова Н.М., Подзолков А.В., 2009). При этом дискуссия о том, относить его к ЗГТ или альтернативой отдельной группе, не утихает до сих пор (Fait T., 2019a). Есть мнение, что тиболол надо рассматривать в качестве гонадомиметика или тканеспецифичной гормонотерапии.

Причина особого клинико-фармакологического профиля тиболона — его селективный метаболизм в разных тканях и избирательное воздействие на органы-мишени. Так, принципиальное преимущество тиболона в том, что после перорального приема в печени образуются три его метаболита, обладающие эстрогенной, прогестагенной и андрогенной активностью. Таким образом, сам организм превращает молекулу тиболона в три ключевых метаболита, которые селективно активируются в органах-мишенях. Такой механизм является более физиологичным по сравнению с прочими гормонами или их комбинациями. Более того, гормонально-активные метаболиты взаимодействуют с рецепторами в органах-мишенях именно

там, где это необходимо — в центральной нервной системе, урогенитальном тракте и костной ткани. Отсюда и обозначение тиболона как единственного (пока) представителя класса селективных тканевых регуляторов эстрогенной активности (Selective tissue estrogenic activity regulator — STEAR).

Если бы разработчикам препарата, затеявшим с этой целью масштабную программу клинических испытаний, удалось позиционировать его в какой-то узкой клинической группе пациентов (например с раком молочной железы в анамнезе), тиболол на долгие годы стал бы дорогостоящим запатентованным лекарственным средством. Но коль скоро каких-либо узкоспецифических показаний к применению препарата не выявлено, а его безопасность хорошо проверена благодаря данным исследованиям, в настоящее время его рекомендуют применять независимо от наличия матки или истории эндометриоза, у женщин в постменопаузальный период. Прежде всего, у пациенток с нарушениями сексуальности и настроения, масталгией и высокой маммографической плотностью (Fait T., 2019a).

Сдержанное, без крайностей, отношение к гормональной терапии при нарушениях менопаузы — примета последнего времени. Результаты исследования Women's Health Initiative (Heiss G. et al., 2008) отчасти пересмотрены с учетом возраста пациенток и длительности приема препаратов (Manson JoAnn E., Kaunitz A.M., 2016), а данные новых метаанализов позволили уточнить показания и противопоказания к терапии (Beral V. et al., 2019; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2019).

В результате гормонотерапия менопаузы была и остается эффективным методом лечения при наличии симптомов острого климактерического синдрома и профилактики отсроченных последствий дефицита эстрогена (Fait T., 2019a). Влагалищное введение эстрогена в низких дозах является терапией выбора для лечения и профилактики урогенитальной атрофии и ее последствий. Системное лечение при климактерическом синдроме может включать эстрогены, эстроген-прогестагенные комбинации. Но наиболее оптимальным, с точки зрения патофизиологии климакса, является применение препаратов, компенсирующих эндогенный недостаток не только эстрогенов и прогестагенов, но и андрогенов, ответственных за половое поведение.

Климактерический период и его симптомы

Признаки приближения менопаузы могут наступать задолго до последней менструации и продолжаться на протяжении 12 лет (Robinson J., Connolly D., 2019). Преждевременную (premature) менопаузу диагностируют при ее наступлении до 40-летнего, а раннюю — до 45-летнего возраста (рис. 1). Обширную симптоматику, характерную для климактерического периода, подразделяют на:

- нервно-вегетативную, проявляющуюся в виде вазомоторных и психических расстройств;
- соматическую (изменения со стороны кожи, мочеполовой системы, массы тела);
- метаболическую (нарушения липидного спектра, атеросклероз, остеопороз).

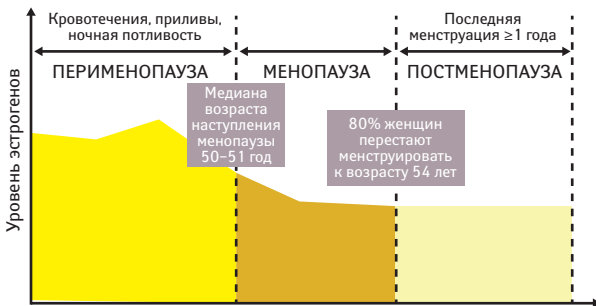


Рис. 1. Стадии менопаузы (Robinson J., Connolly D., 2019)

С целью облегчения симптомов до наступления менопаузы и в ранний постменопаузальный период предпочтение отдают циклической (с чередованием эстрогенов и гестагенов) гормональной терапии, а в постменопаузальный период — монотонной комбинированной (у женщин с сохраненной маткой) терапии. Терапией выбора для пациенток с эндометриозом в анамнезе и нежелательными проявлениями при обычной гормональной терапии является тиболон (табл. 1).

Таблица 1. Принципы терапии тиболоном (препарат ЭСПА-ТИБОЛ) и его предпочтительность по сравнению с другими препаратами для гормональной терапии при менопаузальных расстройствах (Fait T., 2019a)

Первое назначение тиболона при остром климактерическом синдроме в постменопаузальный период	Переход с обычной гормональной терапии на тиболон
Гипоактивное расстройство полового влечения	Масталгия или ощущение напряженности в молочных железах
Перепады настроения	Повышенная маммографическая плотность с необходимостью повторения маммографии или если маммограмма нечитаема
Ускоренная потеря костной массы	Гипоактивное расстройство полового влечения
Пременопаузальная масталгия в анамнезе	Перепады настроения
Повышенная маммографическая плотность	Нерегулярные кровотечения без гистопатологических находок
Мочеполовые расстройства	

Селективный метаболизм тиболона

Тиболон структурно связан с прогестинами, производными 19-нортестостерона. Его активные метаболиты — 3 α -гидрокситиболон и 3 β -гидрокситиболон — обладают эстрогенной активностью, 4 Δ -изомер — прогестагенным и андрогенным действием (рис. 2). Они воздействуют непосредственно на рецепторы гормонов и влияют на активность ферментативных процессов, определяющих уровни активных эстрогенов в тканях-мишенях (Fait T., 2019b).

Эти процессы являются селективными, то есть образование различных метаболитов тканеспецифично. В частности, в эндометрии тиболон метаболизируется ферментом 3 β -гидроксистероиддегидрогеназой/изомеразой до 4 Δ -изомера, оказывающего гестагенное и умеренное андрогенное действие. Напротив, в костной ткани препарат трансформируется до 3 α /3 β -ОН-тиболона с эстрогенными эффектами. Также различно их влияние на ферментативные процессы. Например, максимально выраженное ингибирование сульфатазы наблюдают в молочной же-

лезе, умеренное — в эндометрии (способствует антиэстрогенному эффекту) и нулевое — в костях (что обеспечивает сильный эстрогенный эффект).

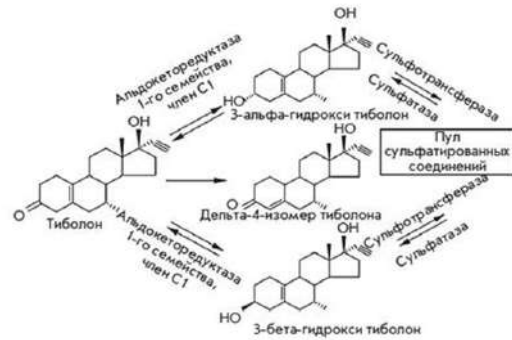


Рис. 2. Метаболизм тиболона (Markiewicz L. et al., 1993)

Тиболон и нейровегетативные симптомы

Высокая эффективность тиболона в дозе 2,5 мг/сут при лечении пациенток с острым климактерическим синдромом подтверждается 30-летним клиническим опытом (выведен на европейские рынки в 1987 г.). Так, в проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании 775 пациенток препарат продемонстрировал значительный эффект в устранении приливов и потливости уже через 4 нед (Landgren M.B. et al., 2002).

В сравнительном исследовании не выявили никакой разницы между эффективностью тиболона и ЗГТ, будь то чистые эстрогены (17 β -эстрадиол, эстрадиола валерат) или конъюгированные при непрерывном или циклическом применении (Hammar M. et al., 1998; Baracat E.C. et al., 2002; Huber J., et al., 2002; Mendoza N., 2002). Согласно консенсусу группы экспертов (Huang K.E. et al., 2010), тиболон столь же эффективен, как и ЗГТ, при симптомах острого климактерического синдрома (табл. 2).

Таблица 2. Согласованные заявления (избранные) экспертной группы по применению тиболона с указанием уровня доказательности

Заявления	Уровень доказательности
Является столь же эффективным, как и используемые режимы ЭГТ/ЭТ	1B
Уменьшает выраженность местных вагинальных симптомов и атрофии слизистой оболочки влагалища	1B
Оказывает положительное влияние на сексуальное благополучие и является более эффективным, чем пероральная ЭГТ/ЭТ, в некоторых отношениях	1B
Предотвращает потерю костной массы и является настолько же эффективным, как и ЭГТ/ЭТ в стандартных дозах, и более эффективным, чем ралоксифен	1B
Не оказывает стимулирующего влияния на эндометрий и характеризуется более низкой частотой кровотечений	1B
Реже вызывает чувствительность молочных желез или масталгию, чем ЭГТ	1B
Не повышает маммографическую плотность	2B

1B — отдельные рандомизированные клинические исследования; 2B — индивидуальные когортные исследования; ЭГТ — эстроген-гестагенная терапия; ЭТ — эстрогенная терапия.

В отличие от плацебо, введение тиболона в группе из 30 человек привело к возврату значений пременопаузального уровня β -эндорфина, традиционно связываемого с настроением (Davis S.R., 2002). Улучшение настроения во время приема препарата связано также с андрогенной активностью 4 Δ -изомера тиболона. В более крупном двойном слепом проспективном рандомизированном исследовании с участием 256 женщин в постменопаузе тиболон продемонстрировал эффективность в отношении настроения по 16 параметрам (Tax L. et al., 1987).

В группе из 1189 женщин достигнуто не только значительное ($p < 0,001$) уменьшение выраженности симптомов менопаузы с 37,5 до 18,3 по шкале оценки менопаузы (MRS) после 4 мес лечения тиболоном, но также значительное ($p < 0,001$) уменьшение доли женщин с нерегулярным кровотечением от 15,9 до 6,8%. Частота нежелательных явлений составляла только 3,1%, причем в 1,2% случаев такие явления, как угревая сыпь, выпадение волос,

Таблица 3. Характеристики основных рандомизированных клинических исследований тиболона

Исследование	Количество участников/доза (мг)	Возраст (лет)/длительность лечения	Препараты сравнения	Результаты
LISA (Nijland E.A. et al., 2009)	403/2,5	48–68/24 нед	Трансдермальная система эстроген/норэтистерон	Тиболон реже (0% vs 11%; $p < 0,001$) вызывал кровянистые выделения и симптомы со стороны молочных желез (4% vs 11%; $p = 0,015$)
STEP (Delmas P.D. et al., 2008)	308/1,25	60–79/2 года	Ралоксифен 60 мг/сут	Тиболон приводит к большему повышению минеральной плотности костной ткани, чем ралоксифен
TOTAL (Hammar M.L. et al., 2007)	572/2,5	45–65/48 нед	Эстроген/норэтистерон перорально ежедневно	Тиболон уменьшает выраженность симптомов менопаузы в той же степени, как и низкодозовая ЭГТ, но обеспечивает значительно меньшую частоту кровотечений
THEBES (Archer D.F. et al., 2007)	3224/1,25/2,5	50–58 нед	ЭГТ (конъюгированные лошадиные эстрогены с медроксипрогестерона ацетатом)	Безопасность обеих доз тиболона для эндометрия (0 случаев гиперплазии эндометрия против 2 случаев – для ЭГТ) и меньшую частоту мастодинии
LIFT (Cummings S.R. et al., 2008)	4538/1,25	60–85/медиана 34 нед	Плацебо	Тиболон снижает риск переломов, рака молочной железы и, возможно, рака толстой кишки, но повышает риск инсульта у женщин с остеопорозом в возрасте старше 60 лет

повышение артериального давления, отеки ног или венозные проблемы, отмечали и до начала лечения (Egarter C. et al., 1999; Bots M.L. et al., 2006; Bundred N.J. et al., 2012).

Почему морфологические особенности молочных желез важны для диагностики?

Маммографическая плотность, то есть наличие участков паренхимы молочной железы, более плотных, чем жировая ткань, считается фактором риска развития рака молочной железы (Vinnicombe S.J., 2018). В частности, этот феномен препятствует своевременному выявлению опухолевых образований при маммографии (Nguyen T.L. et al., 2019). Однако диагностический поиск облегчается тем, что с возрастом, когда риск развития рака молочной железы выше, распространенность повышенной маммографической плотности снижается. Обычно выделяют четыре степени в зависимости от морфологических особенностей:

- Тип 1: молочные железы с преобладающим жировым компонентом при наличии фиброглангулярной ткани, занимающей менее 25% площади маммограмм. Подозрительные в отношении опухолевого роста очаги (рис. 3) хорошо видны.
- Тип 2: очаги фиброглангулярной ткани занимают от 25 до 50% площади на маммограммах.
- Тип 3: молочные железы с участками гетерогенного уплотнения (фиброглангулярные ткани), занимающими от 51 до 75% площади маммограмм.
- Тип 4: очень плотные молочные железы, фиброглангулярные ткани занимают более 75% площади маммограмм.

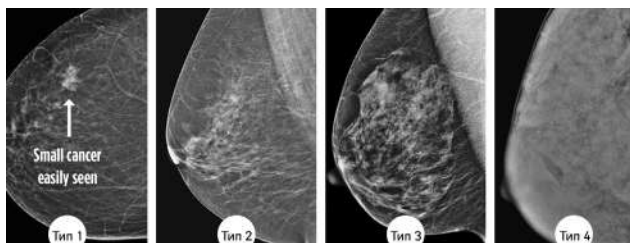


Рис. 3. Четыре типа маммограмм в зависимости от плотности тканей (densebreastscanada.ca)

Тиболон уменьшает маммографическую плотность

При маммограммах типа 3 и 4 интерпретация снимков затруднена, поэтому при их чтении могут быть пропущены некоторые образования. Изменение маммографической плотности на фоне приема тиболона оценили в 5 рандомизированных клинических исследованиях (Екро E.U. et al., 2016). Возраст участниц

колебался от 41 года до 70 лет, а размер выборки — от 37 до 177 (общее число — 655). Только в одном из исследований полученные результаты были стандартизованы с учетом прочих факторов (постменопаузальный статус, индекс массы тела). При этом продемонстрировано значимое снижение маммографической плотности (Eilertsen A.L. et al., 2008). По сравнению с ЭГТ, у принимавших тиболон значительно ($p < 0,001$) реже отмечалась мастодиния (Lundström E. et al., 2002).

Обширная доказательная база

В 2005–2010 гг. проведен целый ряд рандомизированных клинических исследований тиболона (табл. 3). Согласно их результатам, тиболон не уступает ЭГТ по эффективности купирования менопаузальных расстройств, в том числе по предотвращению развития остеопороза. Среди неоспоримых преимуществ тиболона — существенно меньшая частота кровотечений (главная причина прекращения терапии) и мастодинии.

Закключение

Тиболон открывает новые горизонты возможностей врачам-гинекологам в лечении пациенток с менопаузальными расстройствами по сравнению с классическими схемами гормональной терапии. В отношении влияния на настроение женщин в постменопаузальный период применение препарата позволяет достичь лучших результатов, а в отношении влияния на сексуальность — это препарат выбора. Также тиболон оказывает положительное влияние на маммографическую плотность.

Таким образом, тиболон — альтернатива терапии ЭГТ/ЭТ с благоприятным профилем безопасности, прежде всего у женщин в постменопаузальный период с нарушениями сексуальности, настроения, масталгией и повышенной маммографической плотностью.

От редакции

В настоящее время единственным препаратом тиболона, представленным на рынке Украины, является препарат ЭСПА-ТИБОЛ компании «Эспарма ГмбХ», Германия, сочетающий традиционно высокое немецкое качество и доступную цену.

Рекомендованная доза препарата ЭСПА-ТИБОЛ составляет 1 таблетку в сутки. Улучшение обычно достигается в течение нескольких недель, но лучшие результаты получают при лечении на протяжении минимум 3 мес. Применение препарата ЭСПА-ТИБОЛ в рекомендованной дозе можно продолжать и дольше.

Список использованной литературы — www.umj.com.ua

Дарья Полякова

ЕСПА-ТИБОЛ

тиболол

Яскраві барви життя після менопаузи

- ◆ Відсутня естрогенна стимуляція молочних залоз^{1,2}
- ◆ Не підвищує ризику розвитку первинного раку молочної залози¹
- ◆ Знижує ризик переломів, запобігає остеопорозу^{1,3}
- ◆ Підвищує лібідо, покращує настрій та пам'ять^{1,4}



**СУЧАСНА ТЕРАПІЯ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО
СИНДРОМУ З УНІКАЛЬНИМ
ПРОФІЛЕМ БЕЗПЕКИ¹**

1. Подзолкова Н.М., Подзолков А.В. Ренессанс тиболона. Значение доказательной медицины в оценке эффективности, безопасности и приемлемости заместительной гормональной терапии. Проблемы репродукции, 6, 2016. 2. Kloosterboer H.J. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. J Steroid Biochem Mol Biol, 76-1, 2001. 3. Rymer J., Robinson J., Fogelman I. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. Osteoporos Int, 12:6, 2001. 4. Albertazzi P., Natale V., Barbolini C. et al. The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood of postmenopausal women: a pilot study. Maturitas, 36:3, 2000.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕСПА-ТИБОЛ. Діюча речовина: тиболол; 1 таблетка містить тиболону 2,5 мг. **Фармакотерапевтична група:** гормони статевих залоз, естрогени. Код АТХ G03C X01. **Фармакологічні властивості:** ЕСПА-ТИБОЛ заміщує втрату при зниженні продукування естрогену у жінок в період постменопаузи та полегшує симптоми, викликані менопаузою. **Показання:** лікування у разі симптомів дефіциту естрогену у жінок у постменопаузі, якщо менопауза настала більше ніж 1 рік тому. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини; період вагітності та годування грудьми; підозра на рак молочної залози, його наявність в даний час або в анамнезі; підозрювані або наявні естрогенозалежні пухлини; вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології; нелікована гіперплазія ендометрія; венозна тромбоемболія в анамнезі або в даний час; артеріальні тромбоемболічні захворювання в анамнезі; гостре захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, до нормалізації показників печінкових проб; порфірія. При одночасному прийомі тиболону та антикоагулянтів необхідне ретельне спостереження, за потреби слід коригувати дозу варфарину. Барбітурати, карбамазепін, гідантоїни та рифампіцин можуть посилювати метаболізм тиболону і впливати на його терапевтичну ефективність. Рослинні препарати, які містять звіробій, можуть стимулювати метаболізм естрогенів та прогестагенів. **Рекомендована доза** препарату ЕСПА-ТИБОЛ становить 1 таблетку на добу. При лікуванні тиболоном не слід окремо застосовувати прогестагени. Рекомендується починати лікування препаратом не раніше як через 12 міс після останньої природної кровотечі. В разі менопаузи, що настала після хірургічного втручання, лікування препаратом ЕСПА-ТИБОЛ можна розпочинати одразу. При переході з послідовного режиму застосування гормонотерапевтичної терапії прийом препарату ЕСПА-ТИБОЛ слід починати наступного дня після завершення попереднього режиму. **Побічні реакції:** біль у нижній ділянці живота; патологічний ріст волосся; вагінальні виділення; постменопаузальна кровотеча; відчуття дискомфорту в молочних залозах; свербіж статевих органів; вагінальний кандидоз; вагінальна кровотеча; біль у ділянці таза; дисплазія шийки матки; вульвовагініт. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Реєстраційне посвідчення:** UA/17004/01/01, термін дії з 31.10.2018 по 31.10.2023.

Заявник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Ліндофарм ГмбХ, Німеччина. Представництво Еспарма ГмбХ в Україні: м. Київ, вул. Р. Окіпної, 117, esparma.com.ua

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів.

