

# ТИБОЛОН в современных схемах терапии менопаузы: данные доказательной медицины

Естественное снижение количества репродуктивных гормонов в организме женщины завершается менопаузой, для которой характерны разнообразные нарушения эндокринного равновесия, появление приливов, раздражительности, бессонницы, повышение риска остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, урогенитальных расстройств. Одним из способов борьбы с этими нежелательными клиническими проявлениями климакса является менопаузальная гормональная терапия (МГТ), традиционные схемы которой ассоциируются с повышением риска рака яичников, матки, грудных желез. Безопасной современной альтернативой стандартной эстрогенол-содержащей заместительной гормональной терапии (ЗГТ) считается тиболон, лишенный недостатков традиционной МГТ.

**Т**иболон представляет собой синтетический стероид, обладающий тканеселективным свойством регулировать эстрогенную активность. После перорального приема препарат метаболизируется в печени с образованием трех биологически активных субстанций, которые обладают эстрогенными, прогестагенными и андрогенными свойствами. Попадая в ткани-мишени (репродуктивные органы, мочеполовую систему, костную ткань, центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему), метаболиты тиболона оказывают эстрогеноподобное, гестагенное и слабое андрогенное действие. Благодаря этому тиболон эффективно купирует симптомы климактерического синдрома, причем, в отличие от эстрогенов, не проявляет пролиферирующей активности в отношении эндометрия и грудных желез, что делает его прием максимально безопасным.

В данном обзоре представлены результаты последних систематических обзоров, метаанализов, рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), раскрывающие не только результативность тиболона в купировании климактерических симптомов, но и его значительные дополнительные преимущества.

## Тиболон и сопутствующие гинекологические заболевания

### Фиброму матки

Недавно Е. Moro и коллеги (2019) представили обзор, в рамках которого изучалась безопасность монотерапии тиболоном в сравнении с плацебо либо с различными комбинациями эстрогенов/прогестагенов. Так, Gregoriou и соавт. исследовали влияние тиболона (2,5 мг/сут) на размер лейомиом у постменопаузальных женщин в двух РКИ. В рамках одного из них пациенток с естественной менопаузой ( $n=40$ ) рандомизировали в соотношении 1:1 для приема тиболона либо плацебо. Спустя 12 мес терапии исследователи констатировали

недостоверное уменьшение среднего объема лейомиом в обеих группах. В другой работе эти же авторы анализировали влияние 3-летнего приема тиболона в зависимости от среднего размера фибромиом: по завершении приема препарата средние размеры миом недостоверно отличались от исходных значений. Таким образом, тиболон не создает предпосылок для роста уже существующих фибромиом.

В РКИ, проведенном под руководством De Aloysio (1998), изучалось влияние тиболона (2,5 мг/сут) на размер миом и характер кровотечений по сравнению с комбинацией конъюгированного лошадиного эстрогена (КЛЭ; 0,625 мг/сут) и медрокси-прогестерона ацетата (МПА; 5 мг/сут) в течение 12 менструальных циклов. Исследователи констатировали отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в размерах фибромиом в динамике лечения. Зафиксировано также уменьшение частоты небольших кровянистых выделений и аномальных маточных кровотечений на протяжении 12 циклов по сравнению с исходным уровнем, причем такое снижение оказалось более значимым в группе тиболона (22,6% и 2,4% соответственно), чем в группе КЛЭ + МПА (29,7% и 4,7% соответственно).

Fedele и соавт. (2000) провели РКИ с участием менопаузальных женщин с фибромиомами ( $\geq 1$  узел) матки. Пациенток случайным образом распределили для трансдермального введения эстрогенола (50 мкг/сут) в сочетании с пероральным приемом МПА (10 мг/сут;  $n=20$ ) или оральной терапии тиболоном (2,5 мг/сут). Состояние участниц оценивали каждые 3 мес на протяжении 12 мес. В течение первых 6 мес исследователи не отмечали изменений в группе тиболона. В то же время за этот период они зафиксировали достоверное увеличение размера и количества миом в группе комбинированной терапии с последующей стабилизацией указанных показателей на протяжении следующих 6 мес.

Приняв во внимание вышеупомянутые данные, E. Moro и соавт. (2019), V. Srinivasan и соавт. (2018) считают целесообразным назначение тиболона пациенткам с фибромуой матки при условии проведения периодических контрольных осмотров, измерения размеров миом, определения уровня половых гормонов.

### Эндометриоз

Благодаря прогестогенному эффекту тиболон может использоваться в схемах МГТ у женщин с сопутствующим эндометриозом (Zanello M. et al., 2019). Свой вывод ученые основывают на результатах РКИ, проведенного под руководством L. Fedele, в котором сравнивались эффективность и безопасность различных видов ЗГТ у пациенток с резидуальным тазовым эндометриозом, перенесших двухстороннюю сальпингоовариоэктомию с гистерэктомией и без таковой. Участниц рандомизировали для трансдермального введения эстрadiола в комбинации с МПА (10 мг/сут) или продолжительного приема тиболона (2,5 мг/сут). Спустя 12 мес терапии боли в тазовой области беспокоили 40% пациенток, получавших эстрadiол и МПА, и только 9% участниц в группе тиболона ( $p>0,05$ ). Помимо этого, одна участница из группы комбинированной терапии отказалась от лечения в связи с развитием посткоитального кровотечения, диспареунии, тогда как в группе тиболона подобных эксцессов не отмечали. M. Zanello и соавт. (2019) считают, что тиболон может быть безопасной альтернативой традиционной ЗГТ у пациенток с резидуальным эндометриозом.

### Безопасность тиболона

#### Свертывающая система крови

Ранее высказывалось предположение о том, что тиболон способен увеличивать фибринолитическую активность крови, тем самым делая нежелательным или затруднительным его совместный прием с антикоагулянтами. Однако недавно опубликованный систематический обзор и метаанализ результатов 10 РКИ представил противоположные данные. M. Bała и соавт. (2017) анализировали влияние тиболона на уровень фибриногена и анти-тромбина III (АТ III). Оказалось, что пероральный прием тиболона не сопровождается достоверным изменением уровня фибриногена (взвешенная разность средних значений (ВРС) -5,38%; 95% доверительный интервал (ДИ) от -11,92 до 1,68;  $p=0,107$ ). Подобный вывод сделан после введения поправки на продолжительность приема: тиболон не влиял на исследуемый показатель, даже если курс лечения составлял <12 мес (ВРС -7,64%; 95% ДИ от -16,58 до 1,29;  $p=0,094$ ) или ≥12 мес (ВРС -0,62%; 95% ДИ от -8,40 до 7,17;  $p=0,876$ ). Подобная зависимость отмечена в отношении АТ III: на фоне лечения тиболоном его содержание в крови не подвергалось значимым изменениям (ВРС 0,74%; 95% ДИ от -1,44 до 2,93;  $p=0,505$ ). Ни относительно кратковременный (<12 мес; ВРС 2,26%; 95% ДИ от -3,14 до 7,66;

$p=0,411$ ), ни длительный ( $\geq 12$  мес; ВРС 0,06%; 95% ДИ от -1,16 до 1,28;  $p=0,926$ ) прием тиболона не сопровождался достоверными колебаниями уровня АТ III.

### Безопасность при сопутствующей онкологии

Важные результаты представили S. Lee и соавт. (2018), анализировавшие влияние тиболона на выживаемость больных adenocarcinoma шейки матки (АШМ;  $n=70$ ). Наблюдая на протяжении 60 мес за состоянием пациенток, перенесших двухстороннюю сальпингоовариоэктомию, химиотерапию по поводу АШМ, часть из которых принимала тиболон ( $n=38$ ), а другая не получала этого препарата ( $n=32$ ), исследователи собрали следующие данные. Оказалось, что выживаемость без признаков прогрессирования заболевания ( $p=0,34$ ) и общая выживаемость ( $p=0,22$ ) участниц, получавших тиболон, не отличалась от таковой у женщин, не принимавших этот препарат. Риск прогрессирования заболевания (отношение шансов (ОШ) 1,71; 95% ДИ 0,46-6,37;  $p=0,43$ ) и летального исхода (ОШ 1,59; 95% ДИ 0,06-45,66;  $p=0,79$ ) также оказался сопоставимым в обеих группах. Таким образом, тиболон не оказывает неблагоприятного влияния на выживаемость больных АШМ, что делает возможным его назначение в этой группе пациенток.

### Дополнительные преимущества

#### Влияние на костную ткань

В недавно опубликованном метаанализе 107 РКИ ( $n=193\,987$ ), изучавшем эффективность различных фармакологических средств в профилактике переломов у постменопаузальных женщин, приведены впечатляющие данные. Наряду с медикаментами, непосредственно воздействующими на структуру и минерализацию костной ткани и традиционно использующимися для коррекции остеопороза и остеопении во время менопаузы (ромосозумаб, деносумаб, терипартид, алендронат, ризедронат, золедронат), подчеркнута высокая эффективность именно тиболона в предупреждении развития как невертербральных, так и вертебральных переломов (Barrionuevo P. et al., 2019).

### Воздействие на психоэмоциональную сферу

Многие женщины, ранее не страдавшие психоневрологическими расстройствами, впервые сталкиваются с серьезными изменениями настроения во время менопаузы. Изменение гормонального фона в этот период может спровоцировать обострение ранее существовавшей депрессии, усилить тревожность, спровоцировав ухудшение somatического здоровья. По мнению J. Kulkarni и соавт. (2018), назначение тиболона, позволяющего скорректировать имеющиеся перименопаузальные колебания уровня репродуктивных гормонов, обладает значительным потенциалом в лечении перименопаузальной депрессии. К такому выводу исследователи пришли, проанализировав результаты проведенного ими РКИ, в котором перименопаузальным

женщинам, страдавшим депрессией, рекомендовали на протяжении 12 нед принимать тиболон (2,5 мг/сут; n=22) или плацебо (n=22). Исследователи подтвердили значительное уменьшение выраженности депрессии в основной группе по сравнению с контролем без развития каких-либо существенных побочных эффектов. Получив такие впечатляющие результаты, J. Kulkarni и соавт. (2018) назвали тиболон «перспективной инновацией» для лечения депрессии во время менопаузы.

Это мнение разделяют R. Pinto-Almazán и соавт. (2017), авторы обзора экспериментальных и клинических исследований, анализировавших нейропротекторное действие тиболона. Они подтвердили, что тиболон снижает уровень перекисного окисления липидов, улучшает когнитивные процессы, оптимизирует процессы запоминания и обучения. Наряду с выраженным нейропротекторным эффектом препарат снижает риск нейродегенеративных заболеваний у постменопаузальных женщин. Именно нейропротекторной активностью тиболона исследователи объясняют уменьшение выраженности приливов, улучшение настроения и повышение либido на фоне приема данного препарата.

### Липидный спектр

P. Anagnostis и коллеги (2017), авторы систематического обзора и метаанализа 24 исследований, утверждают, что тиболон не оказывает неблагоприятного влияния на концентрацию липидов в сыворотке крови (средняя относительная разность -23,84%; 95% ДИ от -63,43% до 15,74%; p=0,238), что делает возможным назначение этого

препарата женщинам с атерогенными изменениями липидограммы.

Тиболон – это синтетический препарат, обладающий комплексным эстрогенным, андрогенным и прогестогенным действием, необходимым для эффективного купирования климактерических симптомов. МГТ с использованием этого препарата не только позволяет улучшить качество жизни женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе, но и оказывает положительное влияние на минеральную плотность костной ткани, когнитивную функцию, настроение, либидо, кардиоваскулярное здоровье. Дополнительное преимущество в виде отсутствия стимулирующего эффекта на эндометрий значительно снижает риск появления кровянистых выделений и аномальных маточных кровотечений, а также делает ненужным одновременный прием прогестогенов. ■

Список литературы находится в редакции.

*Подготовила Лада Матвеева*

## ОТ РЕДАКЦИИ

На сегодня единственным препаратом тиболона, представленным на рынке нашей страны, является препарат Эспа-тибол компании «Эспарма ГмбХ» (Германия), традиционно сочетающий высокое немецкое качество и доступную цену.

# ЕСПА-ТИБОЛ

## тиболон

### Яскраві барви життя після менопаузи

◆ Відсутня естрогенна стимуляція молочних залоз<sup>1,2</sup>

◆ Не збільшує ризик розвитку первинного раку молочної залози<sup>1</sup>

◆ Знижує ризик переломів, попереджає остеопороз<sup>1,3</sup>

◆ Підвищує лібідо, покращує настрій та пам'ять<sup>1,4</sup>



### СУЧАСНА ТЕРАПІЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМУ З УНІКАЛЬНИМ ПРОФІЛЕМ БЕЗПЕКИ<sup>1</sup>

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.

**СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ** для медичного застосування лікарського засобу ЕСПА-ТИБОЛ. Діюча речовина: тиболон; 1 таблетка містить тиболону 2,5 мг. **Фармакотерапевтична група:** гормони статевих залоз, естрогени. Код ATХ G03C X01. **Фармакологічні властивості:** ЕСПА-ТИБОЛ заміщує втрату при зниженні продукування естрогену у жінок в період постменопаузи та полегшує симптоми, викликані менопаузою. **Показання:** лікування симптомів дефіциту естрогену у жінок у постменопаузі, якщо менопауза настала більш ніж 1 рік тому. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини; вагітність та період годування груддю; піодозра на рак молочної залози, його наявність в даний час або в анамнезі; піодозраювані або наявні естрогеназележні 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 антикоагулантів необхідно ретельне спостереження, за необхідності 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 місяців після останньої природної кровотечі. В разі менопаузи, що настала після хірургічного втручання, лікування препаратором ЕСПА-ТИБОЛ можна розпочинати сразу. При переході з поспільового режиму застосування гормонно-замісної терапії застосування препаратору ЕСПА-ТИБОЛ слід починати наступного дня після завершення попереднього режиму. **Побічні реакції:** біль у нижній частині живота; патологічний ріст волосся; вагінальний виділення; постменопаузальна кровотеча; відчуття дискомфорту в молочних залозах; свербіж статевих органів; вагінальний кандидоз; вагінальна кровотеча; біль в ділянці таза; дисплазія шийки матки; вульвовагініт. **Категорія відпуску:** за рецептром. **Реєстраційне посвідчення:** UA/І7004/01/01, 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. Окініої 117, esparma.com.ua

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

**esparma**