

О.Р. ГРИГОРЯН,
Эндокринологический
научный центр
Росмедтехнологий

Гормональная заместительная терапия у женщин с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в период пери- и постменопаузы

По данным ВОЗ, в 2002 г. во всем мире насчитывалось около 150 млн человек, больных сахарным диабетом (СД). По современным эпидемиологическим прогнозам, к 2025 г. ожидается удвоение этой цифры. При этом среди больных СД около 60% приходится на женщин старшей возрастной группы, имеющих избыточную массу тела или ожирение.

Статистические данные показывают, что избыточным весом страдает 61% населения в США, 54% – в России, 51% – в Великобритании и 50% – в Германии (Иловайская И.А., 2005). Ожирение приводит к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, рака молочной железы, колоректального рака и сахарного диабета 2 типа.

Современные достижения в области диагностики, лечения и профилактики СД позволили максимально отдалить сроки появления и прогрессирования сосудистых осложнений основного заболевания, тем самым, увеличивая продолжительность жизни женщины. При этом у женщин с СД как с нормальной массой тела, так и ожирением стало возможным использование гормональной заместительной терапии (ГЗТ) с целью коррекции ранних и средневременных проявлений климактерического синдрома.

Общеизвестно, что в период постменопаузы выявляется достаточно высокая распространенность СД 2 типа и ожирения. У женщин старшей возрастной группы с низкой

чувствительностью к инсулину (инсулинорезистентностью) и сниженной утилизацией глюкозы риск развития сахарного диабета 2 типа или НТГ составляет до 80%. При этом частота встречаемости СД 2 типа у женщин в возрасте 60-70 лет составляет ~ 10-20% в сравнении с 3-5% в возрасте 40-50 лет (15, 16).

Понимание мультиорганный патологии сахарного диабета и ожирения у женщин в климактерии имеет большое клиническое значение, связанное с использованием ГЗТ, оказывающей при определенных ситуациях самостоятельное положительное влияние на течение основного заболевания, даже на фоне применения современных сахароснижающих препаратов и препаратов инсулина.

Особенности течения климактерического синдрома у женщин с СД 2 типа и ожирением

По данным многолетних исследований, проведенных в ЭНЦ Росмедтехнологий, возраст начала менопаузы у женщин с СД 2 типа варьирует от 46 до 55 лет (в среднем – $51,2 \pm 2,9$ года). То есть, начало менопаузы у женщин с СД 2 типа не отличается от их сверстниц без нарушений углеводного обмена.

У 80% пациенток выявляется средняя степень тяжести климактерического синдрома. При этом преобладают жалобы вегето-сосудистого характера. У 60% пациенток наступление климактерического синдрома происходит в осенне-весенний период на фоне декомпенсации основного заболевания, значительно ухудшая его течение.

У 64% женщин с нарушенной толе-

рантностью к глюкозе (НТГ) выявляется положительная корреляционная зависимость между возрастом и ИМТ; между возрастом и первыми клиническими проявлениями НТГ; между длительностью менопаузы и прибавкой массы тела. У 45% женщин с СД 2 типа выявляется зависимость лишь между длительностью пери- и постменопаузы и возникновением первых клинических проявлений СД.

У 86% женщин с сахарным диабетом 2 типа на первый план выступают жалобы со стороны урогенитального тракта. По данным наших исследований (3), 87% женщин, больных СД 2 типа, предъявляют жалобы на сухость, зуд и жжение во влагалище, 51% – на диспареунию, 45,7% – на цисталгию и 30% – на недержание мочи. Это обусловлено тем, что снижение уровня эстрогенов после наступления менопаузы приводит к прогрессирующим атрофическим процессам в слизистой уретры, влагалища, мочевого пузыря, связочном аппарате тазового дна, в периуретральных мышцах. У женщин с СД 2 типа на фоне возрастного эстрогенового дефицита важную роль в развитии мочевых инфекций играют: снижение иммунитета (угнетение хемотаксиса полиморфно-ядерных лейкоцитов, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, внутриматочной бактерицидной активности гранулоцитов и функции лимфоцитов), длительная глюкозурия, развитие висцеральной нейропатии с поражением мочевого пузыря. При этом формируется нейрогенный мочевой пузырь,

нарушается уродинамика и постепенно нарастает объем остаточной мочи, что создает благоприятные условия для восходящей инфекции (4). Естественно, что все описанные факторы в совокупности с эмоциональным настроением влекут за собой снижение полового влечения у 90% женщин. Наряду с этим, урогенитальные нарушения приводят сначала к диспареунии, а затем и к невозможности половой жизни, что еще больше ухудшает депрессивное состояние, вызванное возрастным процессом.

Эмоционально-психические проявления КС встречаются у 99% женщин с СД 2 типа и обусловлены, во-первых, наличием основного заболевания, а также гиперандрогемией. Это связано с тем, что гиперинсулинемия приводит к снижению выработки полового стероид-связывающего глобулина (ПССГ) печенью, а так же повышению продукции яичниками андрогенов (8, 9).

Проявления климактерического синдрома вазомоторного характера (приливы, потливость, сердцебиение и т.д.) у 84% женщин с СД 2 типа выражены слабо (легкая и средняя степень выраженности) и, как правило, перекрываются жалобами эмоционально-психического характера.

На второе место у женщин, больных СД 2 типа, выходят жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, выявляемые у 69% пациенток. В основе сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных лежат:

- физиологическое снижение эстрогенов в период менопаузы, вызывающее увеличение числа факторов риска атерогенеза;
- гипертриглицеридемия;
- инсулинорезистентность;
- гиперинсулинемия;
- гиперандрогемия;
- автономная полинейропатия.

Что касается такого позднего осложнения менопаузального синдрома, как остеопороз, то у женщин с СД 2 типа в сочетании с избыточной массой тела или ожирением выявляется лишь остеопенический синдром ($SD \leq 1,5$). Кроме того, степень остеопении у женщин

с СД 2 типа, так же как и резорбтивный процесс в костной ткани, имеют обратную зависимость от ИМТ. У женщин с нормальным ИМТ остеопороз встречается в гораздо большем проценте случаев, чем у лиц с избыточной массой тела. Это подтверждает гипотезу о влиянии избыточной массы тела на течение резорбтивного процесса в костной ткани у женщин с СД 2 типа.

Наличие остеопенического синдрома, а не остеопороза, у женщин с СД 2 типа и ожирением может быть обусловлено периферической конверсией половых стероидов (эстрогена из андростендиона и эстрадиола из тестостерона) и/или гиперинсулинемией, приводящей к пролиферации остеобластов.

В частоте и структуре гинекологических заболеваний у женщин с СД 2 типа в период перименопаузы преобладают кольпиты, вызванные грибами рода *Candida*, а так же бактериальные вагинозы. На втором месте по распространенности находится патология шейки матки (рубцовая деформация, *Ovulum Nabothii*, эктропион и гипертрофия ее влагалищной части).

У пациенток с НТГ наиболее часто наблюдается вульвит и бактериальный вагиноз; а миома матки малых и больших размеров выявляется в 39,7% и 35,0% случаев соответственно, патология шейки матки, опухолевидные образования яичников и дисфункциональные маточные кровотечения – в 24%, 22% и 19% случаев соответственно.

У женщин с СД 2 типа в период постменопаузы наиболее часто выявляется бактериальный вагиноз и патология шейки матки, реже наблюдается вагинальная атрофия, вульвит и кольпит. Лишь 0,5% пациенток с СД 2 типа в прошлом перенесли надвлагалищную ампутацию матки (НАМ) без придатков, среди их здоровых сверстниц данному хирургическому вмешательству подверглись 6,8%. У женщин с НТГ в данный возрастной период наиболее распространенными заболеваниями являются вульвит и миома матки малых размеров; несколько реже – кольпиты и патология шейки матки. В данной группе НАМ по поводу множественной миомы

матки в сочетании с менометрорагией в прошлом перенесли: в перименопаузальном периоде – 2,9% женщин, в постменопаузальной фазе – 0,7% пациенток.

У женщин с СД 2 типа и НТГ на фоне ожирения выявляется высокая распространенность гиперпластических процессов в эндометрии, а так же высокая частота миомы матки и опухолевидных образований яич-

Развитие менопаузы должно отражаться на диабетической программе обучения женщин с СД. Выбор режима заместительной гормональной терапии (краткосрочный или долгосрочный) должен определяться индивидуально в каждом конкретном случае, а проведение гормональной заместительной терапии в долгосрочном режиме показано женщинам в состоянии компенсации или субкомпенсации основного заболевания.

ников. У пациенток с СД 2 типа – хронические, рецидивирующие неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза, в большей степени связанные с декомпенсацией углеводного обмена.

Гормональная заместительная терапия у женщин с СД 2 типа в период пери- и постменопаузы

Учитывая неоднократно продемонстрированные в исследованиях многосторонние благоприятные эффекты ЗГТ в климактерии, Американская коллегия врачей рекомендовала назначать этот вид лечения всем женщинам при отсутствии у них противопоказаний. Особое внимание обращается на женщин с повышенным риском развития ИБС, к которым можно отнести и женщин с СД 2 типа и ожирением (17).

У 50-80% женщин с СД 2 типа имеется ожирение, которое является независимым фактором риска развития ИБС. Повышенный риск возникновения ИБС при СД связан как с наличием основного заболевания, так и с более частой встречаемостью факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы при данной патологии (18, 19). А одной

из вероятных причин ускоренного развития атеросклероза у больных СД считают как количественные, так и качественные изменения липидного спектра крови (1, 11, 12, 13, 14). Выраженность диабетической дислипидемии (в первую очередь гипертриглицеридемии) у женщин с сахарным диабетом 2 типа связана с наличием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (Nomma Y. и соавт. 1995; Nordt T. и соавт., 1995; Howard G. и соавт., 1996).

В настоящее время благоприятные эффекты ГЗТ на показатели липидного обмена, выявленные у здоровых женщин, были также продемонстрированы и у женщин с СД 2 типа. Так, применение ГЗТ у женщин с СД 2 типа в период постменопаузы приводило к уменьшению уровней ОХС, ХС ЛПНП и росту уровня ХС ЛПВП. Однако увеличение ХС ЛПВП, происходящее на фоне ГЗТ у данной категории больных, было менее выражено, чем у их здоровых сверстниц (12, 14).

Проведение ГЗТ может сопровождаться и увеличением уровня триглицеридов (ТГ) в крови (2). А у женщин с СД 2 типа и ожирением выявляется более частая встречаемость гипертриглицеридемии до назначения патогенетической терапии половыми стероидами. Имеются данные, что уровень ТГ крови при СД 2 типа может иметь большую предсказующую ценность в отношении развития коронарного атеросклероза, чем другие факторы риска (11, 12, 13).

СД 2 типа сопровождается неблагоприятными отклонениями в системе гемостаза. Это проявляется в повышении адгезии и агрегации тромбоцитов, в увеличении содержания фибриногена, факторов V, VII и VIII в плазме, в дисбалансе комплекса тромбин-антитромбин, увеличении концентрации ингибитора активатора плазминогена-1, что естественно способствует тром-

бообразованию (18, 19). Однако имеющиеся в настоящее время многочисленные данные о влиянии ГЗТ на систему гемостаза у женщин с СД 2 типа свидетельствуют об улучшении показателей фибринолиза на фоне ее применения (10, 11, 12, 13, 14).

В связи с вышеперечисленным, подбор компонентов для ГЗТ у женщин с СД 2 типа и ожирением должен быть индивидуальным с целью нивелирования неблагоприятных биологических эффектов половых стероидов на липидный спектр крови, систему гемокоагуляции/фибринолиза и достижения положительных результатов.

Поэтому существуют два основных метода введения натуральных эстрогенов: пероральный и парентеральный. При этих двух способах введения эстрогенов имеется два принципиально важных отличия.

1. Перорально назначаемые натуральные эстрогены частично превращаются в эстрон в желудочно-кишечном тракте, подвергаются первичному метаболизму в печени с образованием биологически неактивных сульфатных форм. Таким образом, для достижения физиологического уровня эстрогенов в органах-мишенях, необходимо их назначение в супрафизиологических дозах.

2. Парентерально введенные эстрогены достигают органов-мишеней, минуя их первичный метаболизм в печени. При парентеральном назначении эстрогенов используются различные пути введения. Системный эффект достигается при внутримышечном, вагинальном, чрескожном (в виде пластырей) и накожном (в виде мазей, гелей) введении. Местный эффект достигается при вагинальном введении эстрогеновых препаратов в виде мазей, свечей, колец, пессариев и чаще используется для лечения урогенитальных расстройств.

Общеизвестно, что биологически доступный эстроген оказывает кардиопротективный эффект (через углеводный, липидный обмен, систему гемостаза) как посредством влияния на снижение факторов риска ССЗ, так и за счет улучшения функционирования эндотелия сосудов (7). Преобладающим эстрогеном у пременопаузальных женщин является эстрадиол со средним значением 100 пг/мл. Фармакокинетика экзогенного эстрогена такова, что физиологическая заместительная гормональная терапия возможна только при использовании парентеральных форм.

А эстрогены, принятые *per os* – предмет, по крайней мере, для двух метаболически неблагоприятных изменений, которые могут снижать их биодоступность и эффективность:

- 1) биоконверсия эстрадиола в менее активный эстрон;
- 2) стимуляция секреции различного количества ПССГ.

Способность абсорбировать половые стероиды различна у каждой конкретной пациентки и зависит как от распределения эстрогеновых рецепторов, так и от их аффинности к экзогенному эстрадиолу при участии эндотелия сосудов.

Клиницисты могут контролировать своих пациенток, измеряя как уровень эстрадиола в плазме, так и уровень ФСГ. При этом на фоне ГЗТ уровень эстрадиола должен упасть до 60-120 пг/мл. Так как у женщин в фазе постменопаузы отсутствует ингибин, то механизм обратной связи в виде выработки ФСГ на фоне использования ГЗТ является более притупленным (при сравнении с женщинами с сохраненным менструальным циклом), что также необходимо учитывать при динамическом наблюдении за гормональным статусом каждой конкретной пациентки.

По современным данным, эстрогены могут оказывать прямое влияние на накопление гликогена в печени, уменьшать секрецию глюкагона и усиливать чувствительность мышц к поглощению глюкозы. Сведений о влиянии дефицита эстрогенов на углеводный обмен в настоящее время не достаточно.

Подбор компонентов для ГЗТ у женщин с СД 2 типа и ожирением должен быть индивидуальным с целью нивелирования неблагоприятных биологических эффектов половых стероидов на липидный спектр крови, систему гемокоагуляции/фибринолиза и достижения положительных результатов.



Эстрожель

Эстрадиол 17 β

Гель для трансдермального применения

*Юность,
зрелость,
менопауза*

*“...я хочу быть
здоровой и
активной...”*



**BESINS**
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Представительство в России

«Безен Хелскеа Рус»

127557, Россия, Москва, Б. Тишинский пер., д. 38

Тел.: (495) 772-76-71, 772-76-73

Регистрационный номер: П № 013773/01 от 15.07.2005

Так, по данным Фраммингемского исследования, после естественной менопаузы или овариоэктомии концентрация глюкозы и инсулина в крови долгое время не изменяются. Вместе с тем, установлено, что в период постменопаузы происходит постепенное снижение секреции инсулина поджелудочной железой в ответ на глюкозу, что компенсируется повышением периода полураспада инсулина в крови, то есть нарушается элиминация, и растет содержание инсулина. При этом физиологические и фармакологические эффекты эстрогенов различаются (17, 18, 19).

Так, эстрогены с повышенной активностью (алкилированные или конъюгированные эквиестрогены) в высоких дозах могут вызывать инсулинорезистентность, что обусловлено усилением глюкокортикоидной активности (18, 19). Высокие дозы эстрогенов 1,25 мг/день могут приводить к ухудшению инсулинорезистентности и к нарушенной толерантности к углеводам, вызванное их более высокой концентрацией в печени, то есть в месте, где осуществляется секреция и действие инсулина (3).

Учитывая то, что преимущества первичного прохождения через печень оральных эстрогенов до сих пор неясны, врач должен учитывать их недостатки в сравнении с парентеральными формами. При этом нарушения печеночной функции ограничивают использование оральных эстрогенов и требуют тщательного контроля у пациенток с подозрением на нарушение ее функции; у женщин с гипертриглицеридемией; артериальной гипертензией, с тромбозами в анамнезе и курящих, то есть у подавляющего большинства женщин старшей возрастной группы.

Более того, в отличие от пероральных форм, терапевтические дозы парентеральных эстрогенов

не приводят к увеличению уровней эстрогена, триглицеридов, ангиотензиногена и не снижают уровни антитромбина III.

Во многих исследованиях продемонстрировано, что при парентеральном пути введения эстрогенов, то есть при отсутствии первичного прохождения через печень, отрицательных изменений углеводного обмена не происходит, также не происходит и увеличения массы тела.

При длительном непрерывном приеме эстрогенов отмечается увеличение частоты различных типов гиперплазии и даже рака эндометрия (2). Поэтому в настоящее время, при назначении терапии в период пери- и постменопаузы, является обязательным добавление к эстрогенам прогестагенового компонента в течение 10-14 дней в циклическом режиме или в непрерывном режиме в постменопаузе, что позволяет исключить гиперплазию эндометрия. Благодаря гестагенам происходит циклическая секреторная трансформация пролиферирующего эндометрия и, таким образом, обеспечивается его отторжение (5, 6).

Для женщин, находящихся в постменопаузе, оптимальным режимом ГЗТ является непрерывное назначение прогестагенов, что приводит к атрофии эндометрия и отсутствию нежелательных кровотечений отмены (20). При этом для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна продолжительность приема прогестагенов, чем их суточная доза (20). Так, добавочный прием гестагенов в течение 7 дней снижает частоту гиперплазии эндометрия до 4%; в течение 10-12 дней – практически исключает ее. Низкие дозы прогестагенов и циклический их прием позволяют свести к минимуму их отрицательное действие на липидный спектр крови.

Что касается прогестерона и прогестагенов, то считается, что прогестерон связывается с цитолитическими рецепторами b-клеток поджелудочной железы. Прогестерон и прогестагены могут способствовать возникновению инсулинорезистентности в периферических тканях за счет уменьшения поглощения глюкозы скелетной мускулатуры и захвата глюкозы липидами. Однако эндогенный натуральный прогестерон не взаимодействует с эстрогеном и не ингибирует его активность. Натуральный микронизированный прогестерон – Утрожестан, полностью воспроизводя эффекты эндогенного прогестерона, приобретает свойство хорошей всасываемости и биодоступности, что позволяет использовать его при проведении ГЗТ у женщин с нарушениями углеводного и жирового обмена. При этом он не только не обладает андрогенной активностью, но и регулирует антиандрогенную активность (благодаря связи с 5 α -редуктазой), что проявляется в абсолютном отсутствии снижения уровня ХС ЛПВП при его применении.

Для женщин, находящихся на инсулинотерапии, выбор прогестагенового компонента (по влиянию на углеводный обмен) принципиального значения не имеет, а вот для пациенток с СД 2 типа и ожирением на фоне использования современных сахароснижающих препаратов влияние последнего очевидно (3).

Учитывая тот факт, что единственным показанием к добавлению в ГЗТ прогестагена/прогестерона является защита эндометрия, практикующему врачу следует акцентировать внимание на следующих рекомендациях:

1) наименьшая необходимая доза эстрогена должна быть сбалансирована пропорциональной дозой прогестагена/прогестерона;

2) выбранная доза эстрогена должна учитывать все потребности в сохранении здоровья пациентки;

3) единственный путь достижения этих целей в процессе воспроизведения гормонального фона женщины пременопаузального периода является назначение парентераль-

На фоне использования парентеральных форм эстрогенового компонента Эстрожель в сочетании с микронизированным прогестероном Утрожестан изменений доз базисных инсулинов, как правило, не требуется, и данное сочетание лекарственных форм можно использовать в долгосрочном режиме.

ного 17-β-эстрадиола и микронизированного прогестерона;

4) для контроля приемлемости и вариабельности абсорбции, связывания половых стероидов необходимо регулярно измерять уровни Э2 и ФСГ.

Данные рекомендации в первую очередь относятся к пациенткам с СД 2 типа в сочетании с ожирением и/или гипертриглицеридемией. При этом длительность лечения, а также доза эстрогенового и прогестагенового компонентов должна устанавливаться индивидуально с учетом потребностей, и ответа пациентки.

В последние годы на нашем рынке появилось множество современных гормональных препаратов, и для правильного назначения ГЗТ необходимо учитывать показания и противопоказания в каждом конкретном случае.

Во-первых, при подборе ГЗТ женщинам, больным сахарным диабетом, необходимо определить цель назначения данной терапии. Если вопрос стоит о коррекции вазомоторных и эмоционально-психических проявлений климактерического синдрома (КС), то обычно назначается ГЗТ в краткосрочном режиме (от 3-х месяцев до 2-х лет) и возможно использование любых компонентов (эстрогеновых и прогестагеновых), входящих в состав препарата (3).

В случае планирования долгосрочной терапии половыми стероидами (для женщин с СД это более 2-х лет), а также для пациенток с СД 2 типа в сочетании с ожирением и/или гипертриглицеридемией принципиальное значение имеет путь и доза вводимого эстрогенового компонента, а также подбор прогестагенового компонента.

Если женщина более молодого возраста, то ей необходима циклическая гормональная терапия, при которой отмечается ежемесячная менструальная реакция (5,6). К таким препаратам относятся:

Трисеквенс («Ново-Нордиск», Дания) – трехфазный препарат, имитирующий менструальный цикл женщины в пременопаузальной фазе: 12 дней 2 мг 17-β-эстрадиол; 10 дней – 2 мг 17-β-эстрадиола и 1 мг

норэтистерона ацетата; 6 дней – 1 мг 17-β-эстрадиола.

Фемостон 1/10; Фемостон 2/10 («Солвей Фарма Гмбх», Германия) – комбинированный двухфазный препарат, содержащий в качестве эстрогенового компонента микронизированный 17 – β-эстрадиол, а в качестве гестагенного составляющего – дидрогестерон. Оба компонента химически и биологически идентичны эндогенным половым гормонам женщины. В упаковке содержится 14 таблеток, содержащих 1 или 2 мг 17-β-эстрадиола и 14 таблеток – 1 или 2 мг 17-β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона.

Эстрожель – Утрожестан («Безен-Интернасьональ», Франция). Эстрожель представляет собой гель для трансдермального применения, содержащий 17β-эстрадиол; а Утрожестан – микронизированный натуральный прогестерон (как для перорального, так и интравагинального применения) в дозе 100, 200 мг. Важно отметить, что Эстрожель желателен наносить на поверхность тела в утренние часы; а вот Утрожестан наоборот перед сном, так как данный препарат обладает слабым седативным эффектом.

В фазе постменопаузы используется непрерывная комбинированная терапия, при которой, как правило менструально-подобной реакции не происходит:

Фемостон 1/5 («Солвей Фарма Гмбх», Германия) – комбинированный монофазный препарат, содержащий в качестве эстрогенового компонента микронизированный 17-β-эстрадиол, а в качестве гестагенного составляющего – дидрогестерон. В упаковке содержится 28 таблеток, содержащих 1 мг 17-β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона;

Клиогест («Ново-Нордиск», Дания) является монофазным препаратом и используется у женщин в фазе постменопаузы. В его состав входит: 2 мг 17-β-эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата;

Климодиен («Байер Шеринг», Германия), содержащий в своем составе 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногестона, производного 19-нортестостерона;

Анжелик («Байер Шеринг», Германия), содержащий в своем составе

1 мг 17-β-эстрадиола и 2 мг дроспирена.

Препаратами выбора у женщин с нарушениями углеводного и жирового обмена, является комбинация Эстрожель – Утрожестан («Безен-Интернасьональ», Франция).

У женщин, перенесших гистерэктомию, а также для комбинирования с любым прогестагеновым компонентом при индивидуальном подборе ГЗТ, препаратами выбора являются

В случае планирования долгосрочной терапии половыми стероидами (для женщин с СД – это более 2-х лет), а также для пациенток с СД 2 типа в сочетании с ожирением и/или гипертриглицеридемией принципиальное значение имеет путь и доза вводимого эстрогенового компонента, а также подбор прогестагенового компонента.

Эстрожель – 17-β-эстрадиол для трансдермального применения («Безен-Интернасьональ», Франция).

Эстрофем («Ново-Нордиск», Дания) – эстрогенный препарат, в состав которого входит 17-β-эстрадиол.

Режимы назначения ГЗТ:

1. Монотерапия эстрогенами – используется у женщин, перенесших гистерэктомию. Эстрогены назначают прерывистыми курсами по 3-4 недели с 5-7-дневными перерывами. У женщин с СД оптимальным является использование препаратов: Эстрожель – наиболее благоприятная и удобная терапия при данном заболевании;

Эстрофем (17-β-эстрадиол 2 мг) в течение 28 дней, при чрескожном пути введения – Дерместрил («Роттафарм»), Климара («Байер Шеринг», Германия).

У женщин с СД 2 типа в сочетании с ожирением и/или гипертриглицеридемией, а также с наличием выраженной патологии гепатобилиарной системы: Эстрожель («Безен-Интернасьональ», Франция), Климара («Байер Шеринг», Германия).

2. Эстрогены в комбинации с гестагенами. ➡

У женщин в пери- и пременопаузальной фазах используется циклическая или комбинированная гормональная заместительная терапия (5, 6).

При планировании ГЗТ в долгосрочном режиме у женщин с СД 2 типа и нормальной массой тела без нарушений функции печени и гипертриглицеридемии препаратом выбора является: комбинация Эстрожель – Утрожестан, Фемостон 1/10, 2/10.

У женщин с СД 2 типа в сочетании с избыточной массой тела, гипертриглицеридемией и нарушениями функции печени необходимо использовать чрескожные и вагинальные пути введения половых стероидов (для эстрогенового компонента), а также отдавать предпочтение натуральному микронизированному прогестерону.

Для этих целей **идеальной** является комбинация Эстрожель – Утрожестан; Климара – Утрожестан.

При лечении местных урогенитальных нарушений и для профилактики рецидивирующих инфекций мочеполовых органов у женщин, больных сахарным диабетом в фазе постменопаузы, целесообразно использовать препараты, включающие в свой состав эстриол в виде вагинального крема (1 мг и

свечей (0,5 мг) или 17β-эстрадиол трансдермально.

Такими препаратами являются Овестин («Шеринг Плау», Германия); а также Эстрожель («Безен-Интернасьональ», Франция), содержащий в своем составе 17β-эстрадиол.

Преимуществами препарата Эстрожель являются:

- гель не вызывает побочных реакций со стороны кожных покровов;
- позволяет подбирать дозу с учетом индивидуальных особенностей женщины;
- позволяет поддерживать стабильный уровень эстрадиола в плазме крови;
- более удобен в использовании.

Важно отметить, что женщинам, больным СД 1 типа, находящимся на интенсифицированной инсулинотерапии, необходимо применять препараты для ГЗТ только в утренние часы с целью адекватного контроля гликемии. Кроме того, при использовании монофазных препаратов (Клиогест и др.) необходимо с самого начала терапии увеличить дозу базовых инсулинов на 2-4 Ед/сутки. При использовании двух- или трехфазных препаратов (Фемостон, Трисеквенс и др.) увеличение доз инсулина проводится лишь в дни, соответствующие приему про-

гестагенового компонента (3).

На фоне использования парентеральных форм эстрогенового компонента Эстрожель в сочетании с микронизированным прогестероном Утрожестан изменений доз базисных инсулинов, как правило, не требуется, и данное сочетание лекарственных форм можно использовать в долгосрочном режиме.

На стабильность показателей углеводного обмена, индекса массы тела на фоне ЗГТ у женщин с сахарным диабетом в сочетании с ожирением также оказывают влияние и такие факторы, как проведение с женщинами обучающих бесед об особенностях пищевого поведения: необходимость уменьшения в пищевом рационе жиров животного происхождения, соблюдение режимов питания и двигательной активности.

Развитие менопаузы должно отражаться на диабетической программе обучения женщин с СД. Выбор режима заместительной гормональной терапии (краткосрочный или долгосрочный) должен определяться индивидуально в каждом конкретном случае, а проведение гормональной заместительной терапии в долгосрочном режиме показано женщинам в состоянии компенсации или субкомпенсации основного заболевания. 

Список литературы:

1. Александров А.А. Сахарный диабет: Болезнь «взрывающихся» бляшек // Consilium medicum. – 2001. – том 1, № 10. – с. 2, 4, 6 – 7.
2. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.О. // Гинекология – 2001-Т.3. – № 5 – с. 160 – 166.
3. Григорян О. Р., Анциферов М. Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период пери- и постменопаузы. // Руководство для врачей. М., 2001, с. 15 – 16.
4. Мельниченко Г.А., Беркетова Т.Ю., Блошанская С.И. и др. Эстриол как средство профилактики и лечения урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе, страдающих сахарным диабетом. // Тезисы докладов 1 Российского диабетологического Конгресса. – М., 1998. – 214.
5. Руководство по климактерию. // Под ред. Сметник В. П., Кулакова В. И. – М., 2001, с. 39 – 57.
6. Сметник В.П. Обоснование и принци-
7. Abraira C. Colwell J., Nutall F. et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. // Arch. Intern. Med. 1997; 157; p. 181 – 188.
8. Andersson B., Mattsson L. et al. Estrogen Replacement Therapy Decreases Hyperandrogenicity & Improves Glucose Homeostasis & Plasma Lipids in Postmenopausal Woman with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism – 1997 – p. 642.
9. Andersson B. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. // Diabetes Care. – 1994. – V.17. – 405 – 411.
10. Brussaard H.E., Gevers Leuven J.A., Fr Eolich M. et al. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. // Diabetologia. – 1997; 40 (7). – 843 – 849.
11. Brussard H.E. Estrogen replacement improves insulin response, lipoproteins and fibrinolysis in women with NIDDM. // Proc of the 31st Annual Meeting of The European Association for Study of Diabetes. – Stockholm. 1995. – Abstr. – N 91.
12. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes // Clin. Diabetes. – 1996. – V. 142. – P.146 – 151.
13. Laakso M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. // J. Diabetes Complications. – 1997; 11(2): – 137 – 141.
14. Raeven G.M. The fourth Musketeer – from Alexandre Dumas to Claude Bernard. // Diabetologia. – 1995, N 38: – p. 3 – 13.
15. Salomaa V., Riley W., Kark J. et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. // Circulation. – 1995; 91 (5): – p. 1432 – 1433.
16. Speroff L., Rowan J., Symons J. et al. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study). // JAMA, 1996; 276 (17): – p. 1397. – 1404.
17. Stevenson J.C., Crook D., Godsland I.F. et al. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Nonlipid effects. // Drugs, 1994; 47 Suppl.2: – p. 35 – 41.
18. Stevenson J.C., Goldsland I.F. Progress in the Management of the Menopause. Edited by Barry G. Wren. // Published in UK. // Pantheon Publishing, 1997. – P. 317 – 318.
19. Stevenson J.C., Goldsland I.F. Hormone replacement therapy in diabetes. Progress in the Management of the Menopause. // The Proceeding at the 8th International Congress on the Menopause, Sydney, Australia, Nov. 1996. – p. 315 – 323.
20. Stevenson J.C., Goldsland I.F. Progress in the Management of the Menopause. Edited by Barry G. Wren // Published in UK. // Pantheon Publishing, 1997. – P. 317 – 318.