



Менопауза и менопаузальная гормональная терапия в аспекте здоровья кожи

И.В. Кузнецова

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Менопауза – ключевой момент в процессе старения женского организма. Прекращение менструальной функции связано с изменением ряда биологических и физиологических характеристик. Среди этих изменений – старение кожи, представленное изначально функциональными нарушениями, инициирующими тканевую атрофию, увядание и потерю упругости. Повреждение касается каждой структурной части кожи, включая эпидермис, дерму, гиподерму и волосяные фолликулы. Менопаузальная гормональная терапия может рассматриваться как специфическое лечение этих повреждений у женщин в перименопаузе и постменопаузе. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что хронологическое старение, эстрогенный дефицит и адекватная гормональная терапия оказывают существенное влияние на разные структуры кожи.

Ключевые слова: старение кожи, эстрогены, менопауза, менопаузальная гормональная терапия, тиболон

Старение является гетерогенным процессом, протекающим по-разному у животных и людей, мужчин и женщин, в тех или иных органах и тканях. У женщин влияние старения на ткани и органы особенно очевидно. Среди страдающих от возрастных изменений функциональных систем и органов прежде всего необходимо выделить сердечно-сосудистую, мозг, кишечник, кости, суставы и кожу [1, 2]. Ряд изменений начинается и прогрессирует с наступлением менопаузы. Вазомоторная нестабильность, урогенитальная атрофия, сердцебиение, головная боль, мышечные и суставные боли, астения, расстройства сна, усталость, увядание кожи – эти

признаки климактерического синдрома становятся частыми спутниками женщины [3]. Естественная менопауза в среднем отмечается в 50–52 года. Она означает утрату циклической овариальной активности. Во время менопаузального перехода и ранней постменопаузы в организме происходят изменения, отражающие прогрессивное снижение стероидогенеза в яичниках [4] и метаболическую перестройку. Основными нарушениями вследствие репродуктивного и общего старения признаются сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз. Указанные состояния представляют ведущие причины смерти женщин во всем мире.

На этом фоне неизбежное старение кожи не воспринимается как серьезная проблема. Однако законы старения кожи аналогичны законам старения любой другой гормонозависимой ткани, следовательно, увядающую кожу можно рассматривать не только в качестве неприятного косметического дефекта, но и в качестве индикатора состояния организма, его здоровья или нездоровья. Кроме того, кожа женщин в постменопаузе, подобно надпочечникам и жировой ткани, частично берет на себя синтез половых гормонов. Большинство циркулирующих эстрогенов после прекращения овариальной функции образуются в результате конверсии андростендиона в эстрон, и этот биосинтез с возрастом постепенно нарастает. Ароматазная активность у женщин в постменопаузе постоянно присутствует в фибробластах, адипоцитах и себоцитах. Таким образом, сохранение здоровья кожи важно и с позиций гормонального гомеостаза. Процесс старения любой органной системы часто кажется линейной чередой событий, связанных со снижением функциональной активности и утратой резервных возможностей. Репродуктивное старение женщины представляет собой процесс с поворотными точками, одна из которых – менопауза. Старение кожи зависит не только от возраста, но и от текущего гор-



монального статуса женщины. Ее климактерическое старение следует считать частью глобального эндокринного старения.

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании вовлеченности гормонов в общие возрастные изменения организма [5, 6] и гендерной специфичности этих процессов, в том числе в отношении кожи [6], хотя до окончательных выводов еще очень далеко.

Установлено, что оптимальное физическое состояние, так же как структурная интеграция и функциональные возможности кожных покровов, определяется балансом между большим количеством эндокринных сигналов [5, 7]. Эстрогены, андрогены и прогестагены воздействуют на композицию и структуру кожи [1, 6]. Предполагают, что эстрогены влияют на общий размер корнеоцитов [8]. У большинства млекопитающих они ингибируют рост волос, однако у человека их влияние на цикл роста волос гораздо сложнее [9]. Эстрадиол пролонгирует фазу анагена в волосяном фолликуле и сокращает частоту фазы телогена. В клинике действие эстрогенов на волосы доказано от обратного. Так, при применении ингибиторов ароматазы волосы становятся тоньше, а между потерей волос на голове и полиморфизмом гена, кодирующего ароматазу, существует прямая связь [10].

Наибольшее значение придается эстрогенам, которые реализуют геномные и негеномные эффекты в результате связывания со своими рецепторами. Плотность эстрогеновых рецепторов (ЭР) в кожных покровах женщин намного выше, чем в кожных покровах мужчин, особенно это касается кожи половых органов, лица и ног. В этих областях ЭР идентифицированы в эпидермисе, волосистых фолликулах, сальных железах и потовых протоках. Экспрессия ЭР гораздо ниже в дерме и потовых железах. В коже определяются два типа

ЭР – альфа и бета, их соотношение детерминирует клеточный ответ [11]. Ряд патологических состояний кожи и ее придатков напрямую зависят от функций ЭР. Например, потеря волос на голове по женскому типу связана с полиморфизмами гена ЭР-бета [12]. Плотность рецепторов половых гормонов зависит от уровня стероидов, в постменопаузе они постепенно сокращаются [13].

Процесс старения кожи также обусловлен снижением уровня гормона роста и соматомединов (инсулиноподобных факторов роста) [5], которое в эндокринологии определяется как соматопауза.

Разделить сферы влияния половых стероидов и гормона роста сложно, однако это не имеет большого смысла, поскольку связь между гормонами репродуктивной системы и осью «гормон роста – соматомедины» очень тесная и прослеживается на протяжении всей жизни.

Особенность процессов старения кожи заключается в большей зависимости от внешних факторов. Это неудивительно, поскольку кожа – главный барьер между внутренней и внешней средой организма, выполняющий и буферную, и коммуникативную функции и постоянно подвергающийся воздействию не только благоприятных, но и неблагоприятных факторов [7].

От негативных факторов прежде всего страдает эпителиальный слой кожи. Именно в эпидермисе реализуется стресс-индуцируемое преждевременное старение вследствие различных сублетальных повреждений, включая эффекты свободных радикалов и химических субстанций в условиях возрастных изменений активности ферментов, дисрегуляции клеточного цикла, нарушения экспрессии генов и укорочения теломеры.

Важнейшим стрессовым фактором для кожи признано ультрафиолетовое облучение. Преждевременное старение кожи или

Особенность процессов старения кожи заключается в большей зависимости от внешних факторов. Это неудивительно, поскольку кожа – главный барьер между внутренней и внешней средой организма, выполняющий и буферную, и коммуникативную функции и постоянно подвергающийся воздействию не только благоприятных, но и неблагоприятных факторов

фотостарение индуцирует персистирующее на низком уровне хроническое воспаление с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ, приводящее к неблагоприятным последствиям [14]. В здоровой коже посредством клеточного митохондриального метаболизма продуцируются реактивные радикалы кислорода. Антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза контролируют уровень свободных радикалов и минимизируют степень клеточного стресса. Ультрафиолетовое облучение, повышенный уровень свободных радикалов и окислительный стресс приводят к повреждению ДНК, протеинов и липидов и, как следствие, преждевременному старению [15].

Ключевую роль в регуляции хронологического старения кожи и фотостарения играет повреждение ДНК [16], снижение уровня эстрогенов – мощного фактора эпигенетической регуляции, вероятно, усугубляет и активирует стресс-индуцированное преждевременное старение [17]. На состоянии кожи отражается ухудшение кровотока в мелких сосудах (артериолах, капиллярах и венах) [18], которое также зависит от уровня эстрогенов,



Получены доказательства благоприятного воздействия менопаузальной гормональной терапии на кожу, в частности на толщину, плотность дермы, эластичность, содержание и качество коллагена, васкуляризацию и гидратацию эпидермиса и механическую реактивность на стресс

продуцируемых под их воздействием ангиогенных факторов и оксида азота. Это приводит к дефициту кислорода и микронутриентов в базальном слое эпидермиса, замедлению регенерации кожи и ее истончению. Дефицит эстрогенов в совокупности со стрессовыми факторами оказывает влияние и на глубокие слои кожи. Результаты последних исследований свидетельствуют, что эстрогены могут защищать от окислительного стресса фибробласты дермы. Механизм этого феномена неясен, поскольку в нем не задействованы внутриклеточные ЭР-альфа и -бета [19]. Защита от ультрафиолетового излучения первичных кератиноцитов и фибробластов дермы осуществляется посредством ЭР-бета. Установлено, что селективные агонисты ЭР-бета существенно снижают уровень воспалительных маркеров и матричных металлопротеиназ, тогда как агонисты ЭР-альфа не оказывают заметного действия [20]. Следствием дефицита эстрогенов является снижение синтеза и регенерации коллагена и эластина, а стрессовой нагрузки, особенно ультрафиолетового облучения, – изнашивание волокон коллагена. Интерстициальный внеклеточный матрикс, находящийся между волокнами коллагена, содержит смесь гиалуроновой кислоты, версикана и других гликозаминогликанов [21]. Эти компоненты кожи свя-

зывают и удерживают в ней воду. Подобные молекулярные ассоциации частично предохраняют кожу от избыточной тканевой компрессии, атрофического сморщивания и вялости. Предполагают, что эстрогены поддерживают влажность кожи, повышая синтез гиалуроновой кислоты и, возможно, внутриклеточного версикана [21]. Таким образом, дефицит эстрогенов приводит к потере влаги, появлению морщин и сухости.

Старение кожи ассоциируется с ухудшением заживления ран и, как следствие, хроническими повреждениями кожи. Получены данные, что эстрогены участвуют во всех фазах заживления ран, модифицируя воспалительный ответ, повышая реэпителизацию, стимулируя образование грануляций и регулируя протеолиз [22]. Фибробласт дермы – ключевая мезенхимальная клетка, участвующая в заживлении раны, содержит оба типа ЭР [23]. Эстрогены стимулируют миграцию культуры фибробластов дермы человека, происходящих из скальпа [23], молочной железы [24], кожи передней брюшной стенки [25]. Интересно, что миграция происходит только в ответ на связывание 17-бета-эстрадиола или его агонистов с ЭР-альфа (связывание с ЭР-бета не имеет подобного эффекта), при этом агонисты проявляют большую активность, чем 17-бета-эстрадиол [25].

Обусловленные возрастом и гормональным дефицитом изменения кожи прогрессивно нарастают во время первой декады постменопаузы: кожа становится тоньше, теряет эластичность, в ней снижается содержание коллагена, увеличиваются морщинистость и сухость [26].

Женщины в постменопаузе часто жалуются на сухость кожи, ее увядание, образование мелких петехиальных кровоизлияний, морщин [5]. Эти изменения не всегда обнаруживаются при внешнем осмотре [27, 28], поэтому целесообразно использовать неинвазивные биометрические

методики [28]. Однако их применение ограничивается областью косметологии. В терапии, эндокринологии и гинекологии тщательная оценка кожных изменений не важна, так как не способствует выбору индивидуальной системной терапии. К тому же старение кожи в постменопаузе неизбежно, следовательно, неизбежно снижение ее защитных, коммуникативных и синтетических функций. Такая кожа нуждается в поддержке, причем именно в системной поддержке, которую в постменопаузе может оказать гормональная терапия.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ), целью которой является улучшение качества жизни женщин в периодах менопаузы и постменопаузы, бесспорно, имеет дополнительные преимущества в отношении сохранения когнитивных функций, сердечно-сосудистого здоровья и минеральной плотности костной ткани [29–32]. Получены также доказательства благоприятного воздействия МГТ на кожу, в частности на толщину, плотность дермы, эластичность, содержание и качество коллагена, васкуляризацию и гидратацию эпидермиса и механическую реактивность на стресс [33, 34]. Применение гормонов позволяет задержать развитие атрофии и сухости кожи в постменопаузе [4, 7].

Споры о соотношении «риск/польза» МГТ для различных органов не прекращаются. Однако кожа относится к тем органам, польза для которых от МГТ несомненна [27, 33].

Интерес к влиянию МГТ на кожу сохраняется на протяжении многих лет [27, 35], однако серьезные доказательные исследования в этой области немногочисленны и их результаты противоречивы [36]. Расхождения касаются влияния МГТ на синтез и регенерацию коллагена кожи [34, 36] и других частных вопросов. Некоторые исследователи предполагают, что неоднозначность результатов клинических испытаний



связана с разницей в индивидуальных ответах кожи на гормоны [37]. К плохо отвечающей на МГТ относится кожа курильщиц или женщин, недавно вступивших в климактерический период и еще не имеющих признаков потери коллагена и других признаков старения. В то же время повышенная растяжимость кожи и нарушение эластичности отмечаются уже в перименопаузе, и развитие вялости кожи как следствие этих изменений можно предотвратить с помощью МГТ [28]. Указанные функциональные признаки старения кожи приводят к углублению морщин. МГТ, улучшая функции кожи в перименопаузе и сохраняя коллаген в постменопаузе, служит средством профилактики образования морщин, но не уменьшает число и глубину уже имеющихся [26]. По другим данным, применение эстрогенов или эстрогеноподобных субстанций повышает продукцию проколлагена I типа и редуцирует глубину морщин [39]. Обнаружено также защитное действие агонистов эстрогенов в отношении фотостарения посредством up-регуляции внутриклеточной активности супероксиддисмутазы; в этом процессе участвуют ЭР-бета [40, 41]. Необходимо отметить, что кратковременное применение гормонов не позволяет добиться ощутимого результата по улучшению структуры кожи [36]. Иницирование МГТ в период перименопаузы или ранней постменопаузы [37] и продолжение ее не менее пяти лет в отношении предупреждения старения кожи максимально эффективны. Такой режим согласуется с общими принципами назначения гормональной терапии с целью профилактики метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Положительное влияние МГТ на кожу свойственно не только препаратам, содержащим аналог натурального эстрадиола, но и препаратам, содержащим эстрогены, их метаболиты и эстрогеноподобные вещества, которые

способны связываться с ЭР и оказывать агонистическое действие [42, 43]. Одним из таких препаратов является тканеселективный регулятор эстрогеновых рецепторов – синтетический стероид тиболон (Ледибон®). Препарат метаболизируется в печени и тонком кишечнике с образованием биологически активных субстанций, обладающих эстрогенными, гестагенными и андрогенными свойствами. Тиболон купирует симптомы климактерического синдрома так же эффективно, как аналоги эстрадиола: 2,5 мг тиболона эквивалентно по действию 1,5 мг 17-бета-эстрадиола [44, 45]. Влияние тиболона на костную ткань и кожу сходно с таковым препаратов, содержащих 17-бета-эстрадиол [46]. Преимуществом тиболона в отношении воздействия на стресс-индуцируемое старение кожи считается противовоспалительный эффект. Так, в экспериментальном исследовании на самках крыс после овариоэктомии показано, что после 35 дней применения тиболона снижается уровень фактора некроза опухоли альфа [47]. Слабая андрогенная активность тиболона, обусловленная вытеснением эндогенного тестостерона из связи с глобулином, связывающим половые гормоны, и снижение уровня этого белка [48] обеспечивают физиологическое, безопасное восстановление уровня андрогенов, что является положительным в отношении влияния терапии на эмоциональный статус и либидо [44], а также может рассматриваться в качестве дополнительного преимущества анаболического влияния на кожу и костную ткань. Тиболон обладает хорошим профилем безопасности: его метаболиты, проявляя эстрогенную, гестагенную и андрогенную активность, действуют протективно (без стимуляции) и на эндометрий, и на молочные железы. Тиболон эффективно защищает эндометрий от гипер-

пластических процессов, хорошо контролирует маточные кровотечения (их частота при использовании тиболона в три раза ниже, чем при непрерывной эстроген-прогестагенной терапии) и не повышает риск роста миомы матки [45, 49]. Применение тиболона в качестве монотерапии климактерических расстройств в постменопаузе не увеличивает риск развития рака молочной железы [46, 50]. Его влияние на жировой обмен нейтрально. Однако отмечается уменьшение эндогенной продукции глюкозы у женщин, страдающих ожирением, что свидетельствует о потенциальной способности тиболона предотвращать развитие менопаузального метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у пациенток, использующих его для коррекции климактерических расстройств в период постменопаузы [48, 51]. Менопаузальная гормональная терапия улучшает самочувствие женщин и предотвращает развитие некоторых соматических заболеваний. В условиях хронологического старения, возрастающего дефицита стероидных гормонов МГТ способна также восстановить физиологическое функционирование кожи. В этой связи эффекты тиболона рассматриваются как благоприятные в подавляющем большинстве случаев, поскольку препарат влияет на все компоненты гормонального баланса, восстанавливая утраченные эстрогенные воздействия и поддерживая их с помощью регуляции уровня эндогенного свободного тестостерона. Хороший профиль эффективности и безопасности тиболона обуславливает возможность его длительного применения, без ограничения максимальной продолжительности по возрасту (при условии проведения ежегодного врачебного контроля). Именно такой режим МГТ позволит сохранить не только внешнюю привлекательность, но и здоровье пациенток. ●



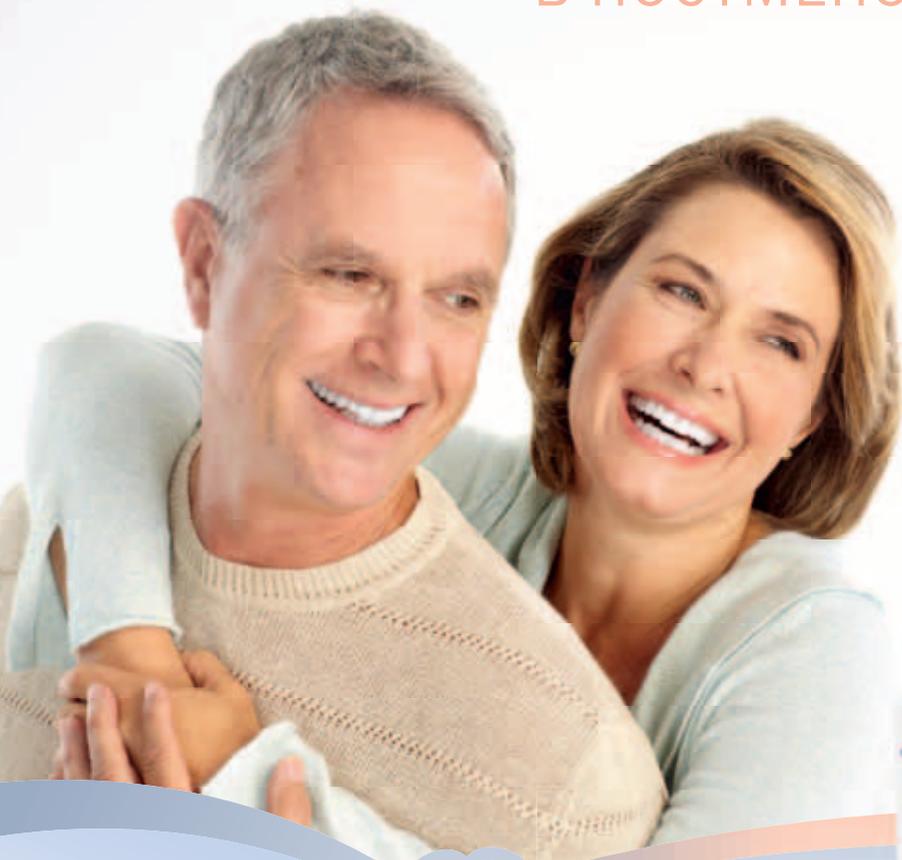
Литература

1. Archer D.F. Postmenopausal skin and estrogen // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. Suppl. 2. P. 2–6.
2. Wend K., Wend P., Krum S.A. Tissue-specific effects of loss of estrogen during menopause and aging // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012. Vol. 3. P. 1–14.
3. Bruce D., Rymer J. Symptoms of the menopause // *Best Pract. Res. Clinical. Obstet. Gynaecol.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 25–32.
4. Verdier-Sevrain S., Bonte F., Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging // *Exp. Dermatol.* 2006. Vol. 15. № 2. P. 83–94.
5. Quatresooz P., Pierard-Franchimont C., Kharfi M. et al. Skin in maturity: the endocrine and neuroendocrine pathways // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2007. Vol. 29. № 1. P. 1–6.
6. Farage M., Miller K.W., Zouboulis C.C. et al. Gender differences in skin aging and the changing profile of the sex hormones with age // *J. Steroids Horm. Sci.* 2012. Vol. 3. № 2. P. 1.
7. Farage M.A., Miller K.W., Elsner P., Maibach H.I. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2008. Vol. 30. № 2. P. 87–95.
8. Lambalk C.B., van Disseldorp J., de Koning C.H., Broekmans F.J. Testing ovarian reserve to predict age at menopause // *Maturitas.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 280–291.
9. Ohnemus U., Uenalan M., Inzunza J. et al. The hair follicle as an estrogen target and source // *Endocr. Rev.* 2006. Vol. 27. № 6. P. 677–706.
10. Yip L., Zaloumis S., Irwin D. et al. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 161. № 2. P. 289–294.
11. Thornton M.J., Nelson L.D., Taylor A.H. et al. The modulation of aromatase and estrogen receptor alpha in cultured human dermal papilla cells by dexamethasone: a novel mechanism for selective action of estrogen via estrogen receptor beta? // *J. Invest. Dermatol.* 2006. Vol. 126. № 9. P. 2010–2018.
12. Yip L., Zaloumis S., Irwin D. et al. Association analysis of oestrogen receptor beta gene (ESR2) polymorphisms with female pattern hair loss // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 166. № 5. P. 1131–1134.
13. Inoue T., Miki Y., Abe K. et al. The role of estrogen-metabolizing enzymes and estrogen receptors in human epidermis // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011. Vol. 344. № 1–2. P. 35–40.
14. Iddamalagoda A., Le Q.T., Ito K. et al. Mast cell tryptase and photoaging: possible involvement in the degradation of extra cellular matrix and basement membrane proteins // *Arch. Dermatol. Res.* 2008. Vol. 300. Suppl. 1. P. S69–S76.
15. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects // *J. Dermatol. Sci.* 2010. Vol. 58. № 2. P. 85–90.
16. Pierard G.E., Pierard-Franchimont C., Delvenne P. The thousand and one facets of actinic keratosis // *Nova Science.* 2013. P. 1–129.
17. Sanchez-Rodriguez M.A., Zacarias-Flores M., Arronte-Rosales A. et al. Menopause as risk factor for oxidative stress // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 3. P. 361–367.
18. Quatresooz P., Pierard G.E. Immunohistochemical clues at aging of the skin microvascular unit // *J. Cutan. Pathol.* 2009. Vol. 36. № 1. P. 39–43.
19. Richardson T.E., Yang S.H., Wen Y., Simpkins J.W. Estrogen protection in Friedreich's ataxia skin fibroblasts // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152. № 7. P. 2742–2749.
20. Chang K.C., Wang Y., Oh I.G. et al. Estrogen receptor beta is a novel therapeutic target for photoaging // *Mol. Pharmacol.* 2010. Vol. 77. № 5. P. 744–750.
21. Pierard-Franchimont C., Loussouarn G., Panhard S. et al. Immunohistochemical patterns in the interfollicular Caucasian scalps: influences of age, gender, and alopecia // *Biomed Res. Int.* 2013. Vol. 2013. ID 769489.
22. Emmerson E., Hardman M.J. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing // *Biogerontology.* 2012. Vol. 13. № 1. P. 3–20.
23. Stevenson S., Taylor A.H., Meskiri A. et al. Differing responses of human follicular and nonfollicular scalp cells in an in vitro wound healing assay: effects of estrogen on vascular endothelial growth factor secretion // *Wound Repair Regen.* 2008. Vol. 16. № 2. P. 243–253.
24. Stevenson S., Nelson L.D., Sharpe D.T., Thornton M.J. 17beta-estradiol regulates the secretion of TGF-beta by cultured human dermal fibroblasts // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2008. Vol. 19. № 8. P. 1097–1109.
25. Stevenson S., Sharpe D.T., Thornton M.J. Effects of oestrogen agonists on human dermal fibroblasts in an in vitro wounding assay // *Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 18. № 11. P. 988–990.
26. Quatresooz P., Pierard G. Downgrading skin climacteric aging by hormone replacement therapy // *Exp. Rev. Dermatol.* 2007. Vol. 2. № 4. P. 373–376.
27. Buster J.E. Transdermal menopausal hormone therapy: delivery through skin changes the rules // *Exp. Opin. Pharmacother.* 2010. Vol. 11. № 9. P. 1489–1499.
28. Pierard G.E., Hermanns-Le T., Paquet P., Pierard-Franchimont C. Skin viscoelasticity during hormone replacement therapy for climacteric ageing // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2014. Vol. 36. № 1. P. 88–92.
29. Pingel J., Langberg H., Skovgård D. et al. Effects of transdermal estrogen on collagen turnover at rest and in response to exercise in postmenopausal women // *J. Appl. Physiol.* 2012. Vol. 113. № 7. P. 1040–1047.
30. Eriksen E.F. Hormone replacement therapy or SERMs in the long term treatment of osteoporosis // *Minerva Ginecologica.* 2012. Vol. 64. № 3. P. 207–221.
31. Fichera M., Rinaldi N., Tarascio M. et al. Indications and contraindications of hormone replacement therapy in menopause // *Minerva Ginecologica.* 2013. Vol. 65. № 3. P. 331–344.
32. Patrelli T.S., Gizzo S., Franchi L. et al. A prospective, case-control study on the lipid profile and the cardiovascular risk of menopausal women on oestrogen plus progestogen therapy in a northern Italy prov-

ЛЕДИБОН®

тиболон

ПРОВЕРЕННЫЙ ВРЕМЕНЕМ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ^{1,2}



- Эффективно купирует климактерические симптомы³
- Более низкий риск развития первичного рака молочной железы в сравнении с комбинированной МГТ¹
- Увеличивает МПК и тормозит костную резорпцию^{1,3}
- Положительно влияет на настроение и либидо⁴



Реклама

ЛСР-005344/09

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛЕДИБОН®

Регистрационный номер: ЛСР-005344/09. **Международное непатентованное название:** тиболон. **Лекарственная форма:** таблетки. **Состав:** каждая таблетка содержит активное вещество: тиболон 2,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** эстроген. **Код АТХ:** G03CX01. **Фармакологические свойства:** препарат Ледибон® восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе, облегчая связанные с их недостатком симптомы, такие как вазомоторные расстройства («приливы»), повышенное потоотделение (ночью), раздражительность, сухость и дискомфорт во влагалище, снижение настроения и либидо и пр.). Ледибон® предотвращает потерю костной массы после наступления менопаузы или удаления яичников. После перорального приема тиболон быстро всасывается. **Показания к применению:** лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе; профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск возникновения переломов и при непереносимости других групп препаратов, применяемых для профилактики остеопороза. **Противопоказания:** беременность и период грудного вскармливания; период менее года после последней менструации; диагностированный рак молочной железы или подозрение на него; злокачественные эстрогенозависимые опухоли; кровотечения из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперплазия эндометрия; тромбозы и тромбоэмболии; диагностированные тромбофилические состояния; состояния, предшествующие тромбозу; факторы риска развития венозного или артериального тромбоза; сердечно-сосудистая недостаточность в стадии декомпенсации; острое заболевание печени или заболевание печени в анамнезе; печеночная недостаточность; злокачественные или доброкачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; порфирия; отосклероз; установленная гиперчувствительность; редкие наследственные заболевания; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы; синдром Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** следует принимать по истечении 12 месяцев после последней естественной менструации. Перед началом приема препарата Ледибон® следует исключить злокачественные новообразования органов репродуктивной системы. Доза препарата – одна таблетка в сутки. Таблетки необходимо проглатывать, запивая водой, предпочтительно в одно и то же время суток. **Побочное действие:** часто (1-10%): нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боль внизу живота); нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (усиление роста волос); нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез (выделения из влагалища, утолщение эндометрия, кровянистые выделения или кровотечения из влагалища, боль в молочных железах); лабораторные и инструментальные данные (увеличение массы тела, отклонения результатов мазка из шейки матки). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** тиболон усиливает фибринолитическую активность крови, что может привести к усилению противосвертывающего действия антикоагулянтов. Барбитураты, карбамазепин, гидантоины и рифампицин, могут повысить метаболизм тиболона и таким образом повлиять на его терапевтический эффект. **Особые указания:** терапия тиболоном увеличивает риск возникновения ишемического инсульта, начиная с первого года применения. У женщин старше 60 лет следует принять во внимание повышение риска развития инсультов. Необходимо не менее одного раза в год проводить тщательную оценку риска и пользы терапии и следует продолжать терапию препаратом Ледибон® лишь в тот период времени, когда польза от терапии превышает риск. Необходимо тщательно оценить риск развития инсульта, риск развития рака молочной железы и рака эндометрия у каждой женщины с интактной маткой. Терапию следует прекратить в случае выявления противопоказания и/или при следующих заболеваниях: желтуха или ухудшение функции печени; внезапное повышение артериального давления, отличающееся от обычных показателей артериального давления, характерных для пациентки; возникновение головной боли типа мигрени. В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения польза/риск применения ЗГТ или тиболона. **Форма выпуска:** таблетки 2,5 мг. По 28 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Al. По 1 или 3 блистера помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению. Информация для работников здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ледибон®, 16.05.14. 2. Чеботникова Т.В., Андреева Е.Н. Дефицит андрогенов у женщин – новые возможности транселективных модуляторов. Трудный пациент. 2006 (9). 3. Подзолкова Н.М., Подзолков А.В. Ренессанс тиболона. Значение доказательной медицины в оценке эффективности, безопасности и приемлемости заместительной гормональной терапии. Проблемы репродукции. 2009 (6). 4. Susan R. Davis. The North American Menopause Society. 2002; 9 (3): 162–170. SARU.GTIBZ.16.07.1078

ZENTIVA
компания группы санофи

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11



- ince // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 288. № 1. P. 91–97.
33. Quatresoo P., Pierard-Franchimont C., Gaspard U., Pierard G.E. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy // J. Cosmet. Dermatol. 2006. Vol. 5. № 1. P. 3–8.
 34. Stevenson S., Thornton J. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs // Clin. Interv. Aging. 2007. Vol. 2. № 3. P. 283–297.
 35. Sievert L.L. Subjective and objective measures of hot flashes // Am. J. Hum. Biol. 2013. Vol. 25. № 5. P. 573–580.
 36. Phillips T.J., Symons J., Menon S. Does hormone therapy improve age-related skin changes in postmenopausal women? A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter study assessing the effects of norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the improvement of mild to moderate age-related skin changes in postmenopausal women // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 59. № 3. P. 397–404.
 37. Calleja-Agius J., Brincat M., Borg M. Skin connective tissue and ageing // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2013. Vol. 27. № 5. P. 727–740.
 38. Ganceviciene R., Liakou A.I., Theodoridis A. et al. Skin anti-aging strategies // Dermatoendocrinology. 2012. Vol. 4. № 3. P. 308–319.
 39. Jackson R.L., Greiwe J.S., Schwen R.J. Ageing skin: oestrogen receptor β agonists offer an approach to change the outcome // Exp. Dermatol. 2011. Vol. 20. № 11. P. 879–882.
 40. Wang Y.N., Wu W., Chen H.C., Fang H. Genistein protects against UVB-induced senescence-like characteristics in human dermal fibroblast by p66Shc down-regulation // J. Dermatol. Sci. 2010. Vol. 58. № 1. P. 19–27.
 41. Robb E.L., Stuart J.A. Resveratrol interacts with estrogen receptor- β to inhibit cell replicative growth and enhance stress resistance by upregulating mitochondrial superoxide dismutase // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol. 50. № 7. P. 821–831.
 42. Sumino H., Ichikawa S., Kasama S. et al. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in postmenopausal women // Maturitas. 2009. Vol. 62. № 1. P. 53–57.
 43. Hwang C.S., Kwak H.S., Lim H.J. et al. Isoflavone metabolites and their in vitro dual functions: they can act as an estrogenic agonist or antagonist depending on the estrogen concentration // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2006. Vol. 101. № 4–5. P. 246–253.
 44. Somunkiran A., Erel C.T., Demirci F., Senturk M.L. The effect of tibolone versus 17 β -estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study // Maturitas. 2007. Vol. 56. № 1. P. 61–68.
 45. Hammar M.L., van de Weijer P., Franke H.R. et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability // BJOG. 2007. Vol. 114. № 12. P. 1522–1529.
 46. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women // New Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 7. P. 697–708.
 47. De Medeiros A.R., Lamas A.Z., Caliman I.F. et al. Tibolone has anti-inflammatory effects in estrogen-deficient female rats on the natriuretic peptide system and TNF- α // Regul. Pept. 2012. Vol. 179. № 1–3. P. 55–60.
 48. Чеботникова Т.В., Андреева Е.Н. Дефицит андрогенов у женщин – новые возможности тканеселективных модуляторов // Трудный пациент. 2006. № 9. С. 21–29.
 49. Зайдиева Я.З., Чечнева М.А., Горенкова О.С. Гормональная терапия климактерических расстройств у женщин с миомой матки в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 3. С. 88–91.
 50. Opatrny L., Dell’Aniello S., Assouline S., Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer // BJOG. 2008. Vol. 115. № 2. P. 169–175.
 51. Геворкян М.А., Фаталиева К.З. Роль гормонотерапии в профилактике постменопаузального метаболического синдрома // Гинекология. 2009. Т. 11. № 4. С. 8–10.

Menopause and Menopausal Hormone Therapy with Respect to Skin Health

I.V. Kuznetsova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

Menopause is a key moment in aging of women. Cessation of menstrual function is connected to changes of several biological and physiological characteristics. Among them is skin aging initially exhibited by functional disorders triggering tissue atrophy, withering and loss of elasticity. Each structural part of the skin including epidermis, derma, adipose tissue and hair follicles undergo this process.

Menopausal hormone therapy may be considered as a targeted therapy for such injuries in peri- and postmenopausal women. The results of the conducted studies demonstrate that chronological aging, estrogen deficiency and adequate hormone therapy significantly impact on various skin structures.

Key words: skin aging, estrogen, menopause, menopausal hormone therapy, tibolone