

# Тиболон — сучасна терапія постменопаузального синдрому з унікальним профілем безпеки

**Близько 50% жінок у перименопаузальному періоді страждають від клімактеричних розладів, пов'язаних зі зниженням продукції естрогенів та згасанням репродуктивної функції. Для компенсації дефіциту статевих гормонів зазвичай призначається менопаузальна гормональна терапія (МГТ), яка має серйозні обмеження у застосуванні. Сучасною альтернативою МГТ для корекції цих розладів, особливо у жінок з масталгією, підвищеною мамографічною щільністю молочних залоз, порушеннями лібідо, настрою та пам'яті є тканиноселективний регулятор естрогенної активності — тиболон. Ключові слова: постменопаузальний синдром, менопаузальна гормональна терапія, тканиноселективні регулятори естрогенної активності, тиболон.**

Для кожної жінки перименопаузальний період є перехідним фізіологічним етапом, який має свої особливості й потребує належної уваги. Внаслідок прогресуючого зниження продукції естрогенів та згасання репродуктивної функції в організмі відбуваються зміни, що супроводжуються певними проявами, вираженість яких коливається від слабо виражених до значних. Більшість жінок у цей період стають жертвами клімактеричних розладів (вазомоторні пароксизми, порушення сну, урогенітальна атрофія тощо). Для того щоб зменшити вираженість цих

симптомів, призначається менопаузальна гормональна терапія (МГТ), метою якої є часткова компенсація дефіциту статевих стероїдів за допомогою оптимальних доз препаратів. Це сприяє покращенню загального самопочуття та забезпечує профілактику метаболічних порушень, зокрема, у свою чергу, знижує ризик розвитку остеопорозу, атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань.

І хоча терапія із застосуванням МГТ часто є виправданою, проте через наявність небажаних побічних ефектів терапія вона має досить серйозні обмеження, пов'язані із впливом на молочні залози та ендометрій, що може призводити до виникнення кровотеч та нагубання молочних залоз, збільшення маси тіла.

Відомо, що естрогенові рецептори (ЕР) локалізуються в різних органах і тканинах, які можна розподілити на дві групи: «репродуктивні мішені» (статеві органи, гіпоталамус, гіпофіз, молочні залози) і «нерепродуктивні мішені» (мозок; серцево-судинна й кістково-м'язова системи; сечовипускний канал і сечовий міхур; шкіра й волосся; товстий кишечник, печінка) [1]. Препарати замісної гормональної терапії, взаємодіючи з ЕР, часто проявляють небажаний стимулюючий вплив у «репродуктивних мішенях», що супроводжується проліферацією ендометрія і, як наслідок, виникненням кровотеч, нагубанням тканини молочних залоз і підвищенням їхньої мамографічної щільності.

Саме тому розробка препаратів із більш високим профілем безпеки, а саме тканиноселективних регуляторів естрогенної активності (selective tissue estrogen activity regulators — STEAR) стала центром уваги науковців [2].

На відміну від естрогенів, STEAR діє як їхній антагоніст у молочних залозах та ендометрії і як агоніст — у кістках, жировій тканині та інших анатомічних утвореннях. Саме тому препарат із властивостями STEAR відіграє важливу роль у виборі терапії менопаузальних розладів у пацієнок із протипоказаннями до проведення МГТ, а особливо — із гіперпластичними процесами в матці та молочних залозах, стимуляція ЕР яких небажана. Водночас у таких пацієнок необхідною є взаємодія з ЕР кори головного мозку, гіпоталамуса, сечівника й сечового міхура, піхви, кісток.

Єдиним загальновідомим і максимально вивченим представником цієї групи препаратів є тиболон. Перше успішне клінічне дослідження тиболону у 1964 р. продемонструвало його особливий тканиноселективний властивості: профілактика остеопорозу та лікування симптомів клімактеричного синдрому без стимуляції рецепторів ендометрія [3].

Тиболон — синтетичний препарат із гормоноподібною дією, відмінною рисою фармакологічного профілю якого є вибірковий вплив на органи-мішені та селективна регуляція естрогенної активності тканин. Після перорального прийому молекула тиболону метаболізується в печінці на три ключових метаболіти (Δ4-ізомер, 3α-гідрокситиболон та 3β-гідрокситиболон), що проявляють естрогенну, прогестагенну та андрогенну активність і виявляють тропність до певних тканин. На сьогодні цей препарат виступає єдиним представником лікарських засобів із подібним механізмом дії.

За довгий час клінічних експериментальних і клінічних досліджень [4] тиболон зібрав дуже потужну доказову базу. Натепер достовірно доведені наступні переваги застосування цього препарату.

**Відсутність естрогенної стимуляції молочних залоз: на фоні прийому тиболону не збільшується ризик первинного раку молочної залози, а ризик деяких інших злоякісних новоутворень знижується**

Як відомо, тривале використання МГТ (>10 років) збільшує ризик розвитку раку молочної залози на 10-30%. У дослідженні LIFT доведена ефективність застосування тиболону у зниженні ризику виникнення інвазивного раку молочної залози (відносний ризик [ВР] 0,32; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,13-0,80; p=0,02) та раку товстої

кишки (ВР 0,31; 95% ДІ 0,10-0,96; p=0,04) [5]. Доведено, що на фоні прийому препарату зменшується проліферація епітеліальних клітин молочної залози через відсутність їх естрогенної стимуляції, що зменшує ризик первинного раку молочної залози.

Підвищена мамографічна щільність також вважається фактором ризику. У проведених 5 рандомізованих клінічних випробуваннях (Екро Е.У. et al., 2016) досліджувалися зміни даного показника на фоні прийому тиболону. Результати продемонстрували значне зниження мамографічної щільності; до того ж у жінок, які приймали тиболон, значно рідше відзначалася мастодія (p<0,001) порівняно із групою прийому комбінованої МГТ.

**Зниження ризику переломів та попередження остеопорозу на фоні прийому тиболону**

Результати численних рандомізованих клінічних досліджень, проведених у 2005-2010 рр., показали, що тиболон (2,5 мг/добу) рекомендується призначати здоровим жінкам у період постменопаузи для профілактики остеопорозу (Gallagher J.C. et al., 2001; Rymer J. et al., 2002) [5]. Експертами дослідження LIFT було виявлено, що протягом медіанного періоду лікування, який тривав 34 міс, у групі жінок, котрі приймали тиболон, порівняно із групою плацебо відзначався знижений ризик перелому хребців (70 випадків проти 126 на 1000 людино-років) (ВР 0,55; 0,95% ДІ 0,41-0,74; p<0,001) та зменшення частоти неverteбральних переломів (122 випадки проти 166 на 1000 людино-років) (ВР 0,74; 95% ДІ 0,58-0,93; p=0,01) [5]. Це підтверджує суттєві переваги застосування тиболону для запобігання постменопаузальній резорбції кісток та остеопоротичним переломам.

**Підвищення лібідо, покращення настрою та пам'яті**

Ще однією відмінною перевагою препарату є його здатність нівелювати клімактеричні симптоми, покращувати настрої та сексуальне здоров'я, що було доведено багатьма науковцями (Palacios S. et al., 1995; Nathorst-Boos J. et al., 1997; Castelo-Branco C. et al., 2000). За даними огляду, виконаного Davis S.R. (2002), тиболон суттєво підвищує лібідо. І це спостерігалось навіть у тих пацієнок, лібідо яких залишалось постійно низьким після прийому МГТ в адекватних дозах. Вивчаючи дію препарату на когнітивну сферу, дослідники дійшли висновку про його здатність позитивно впливати на словесно-логічну пам'ять.

Для оцінки впливу тиболону на статевий потяг менопаузальних жінок були проведені рандомізовані дослідження, в яких цей препарат порівнювали із плацебо або комбінованою терапією пероральним естрадіолом (2 мг/добу) та норетистерону ацетатом (1 мг/добу). Доведено, що застосування тиболону дозуванням 2,5 мг/добу зменшує прояви вагінальної сухості й диспареунії, підвищує рівень статевого потягу, збудження та задоволення значно ефективніше, ніж МГТ [7].

Покращення настрою на фоні прийому тиболону пов'язане з його помірною селективною андрогенною активністю, що було доведено у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 256 жінок у постменопаузі (Tax L. et al., 1987).

**Зменшення вазомоторних симптомів менопаузи та вираженості урогенітальних порушень**

Висока ефективність тиболону для купірування гострого клімактеричного синдрому підтверджена 30-річним клінічним досвідом застосування цього препарату, що з'явився на європейському ринку в 1987 р. (Полякова Д.С., 2019). У проспективному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 775 пацієнток препарат суттєво знижував припливи і пітливість вже через 4 тиж застосування (Landgren M.V. et al., 2002). У порівняльних дослідженнях не виявлено різниці між ефективністю тиболону і МГТ — як на фоні прийому чистих естрогенів (17β-естрадіол, естрадіолу валерат),

## 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>
- ◆ Попереджає остеопороз, знижує ризик переломів<sup>1,3</sup>
- ◆ Підвищує лібідо, покращує настрої та пам'ять<sup>1,4</sup>

**Сучасна терапія постменопаузального синдрому з унікальним профілем безпеки**



1. Подзолкова Н.М., Подзолков А.В. Ренессанс тиболону. Значення доказової медицини в оцінці ефективності, безпеки та прийнятності замісної гормональної терапії. Проблеми репродукції, 6, 2016. 2. Moosterboer 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 ВІСТУПЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕСПА-ТИБОЛ. Діюча речовина: тиболон; 1 таблетка містить тиболону 2,5 мг. Фармакотерапевтична група: гормони статевих залоз, естрогени. Код АТХ G03X J01. Фармакологічні властивості: ЕСПА-ТИБОЛ заміщує втрачені при зниженні продукції естрогенів у жінок у період постменопаузи та полегшує симптоми, викликані менопаузою. Показання: лікування симптомів дефіциту естрогену у жінок у постменопаузі, якщо менопауза наставла більш ніж 1 рік тому. Протипоказання: гіперчутливість до активної речовини; вагітність та період годування груддю; підозра на рак молочної залози, його наявність в даний час або в анамнезі; підозрювані або наявні естрогензалежні пухлики; вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології; непереносимість галактози; вроджена тримобілія; вроджена тромбоцитопенія в анамнезі або в даний час; артеріальні тромбоемболічні захворювання в анамнезі; гострі захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, що нормалізація показників печінкових проб; порфірія. При одночасному прийомі тиболону та антикоагулянтів необхідно ретельне спостереження, за необхідності слід коригувати дозу варфарину, барбітуратів, карбамазепіну, гідантіоїну та рифампіцину можуть посилювати метаболізм тиболону і впливати на його терапевтичну ефективність. Рослини препарату, 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. Рекомендують починати лікування препаратом не раніше як через 12 місяців після останньої природної кровотечі. В разі менопаузи, що наставла після хірургічного втручання, лікування препаратом ЕСПА-ТИБОЛ можна розпочати одразу. При переході з послідовного режиму гормонозамісної терапії застосування препарату ЕСПА-ТИБОЛ слід починати наступного дня після завершення попереднього режиму. Побічні реакції: біль у нижній частині живота; патологічний ріст волосся; вагінальне 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 рецептом. Реструкція посвідчення: UA/17004/01/01, термін дії з 31.10.2018 по 31.10.2023. Завис: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Лідофарм ГмбХ, Німеччина. Представництво Еспарма ГмбХ в Україні: м.Київ, вул. Р. Олександрів, 117. www.esparma.com.ua. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях.



так і кон'югованих при безперервному або циклічному застосуванні (Hammar M. et al., 1998; Baracat E.C. et al., 2002; Huber J., et al., 2002; Mendoza N., 2002). Відповідно до висновків консенсусу групи експертів, тиболон настільки ж ефективний, як і МГТ, при симптомах гострого клімактеричного синдрому (Huang K.E. et al., 2010).

#### Протидія «старінню» організму: зменшення маси жирової тканини, збільшення маси м'язової та кісткової тканин

Протягом менопаузального етапу передбачуваними є зміни складу тіла, які пов'язані з віком та відповідною концентрацією гормонів. Питання набору ваги важливе не лише з естетичних міркувань, а й з огляду на те, що провокує розвиток багатьох патологічних станів. Склад тіла змінюється: збільшується жирова маса, одночасно зі зниженням м'язової та кісткової. Внаслідок цього відбувається зростання відсотка показника жиру від маси тіла. Крім того, спостерігається перерозподіл його в організмі з відносно більшим накопиченням у ділянці живота.

З метою оцінки впливу тиболону на композиційну будову тіла було проведено дослідження у групі здорових жінок постменопаузального віку (n=85, середній вік – 54 роки). Особлива увага приділялася порівнянню в динаміці відсотків жирової, знежиреної маси та рівня рідини в організмі [8]. Учасницям призначали або тиболон, або плацебо щодня протягом 12 міс. Згідно з результатами дослідження, на противагу прийому плацебо, на фоні прийому тиболону відмічене збільшення знежиреної маси тіла на 0,85 кг (p=0,003) та загальної рідини в організмі на 0,78 л (p=0,001). За параметрами жирової маси значущої різниці не спостерігалось (p=0,16). На підставі цих результатів автори дійшли висновку, що застосування тиболону може протидіяти «старінню» організму, запобігаючи постменопаузальним змінам композиційного складу тіла, збільшуючи «чисту масу», тобто масу м'язової та кісткової тканин.

#### Тиболон vs МГТ

Е.А. Nijland et al. проаналізували й порівняли частоту вагінальних кров'янистих виділень/кровотеч і скарги на болючість грудей при прийомі тиболону та на фоні комбінованої терапії трансдермальним естрадіолом E<sub>2</sub> / норетистерону ацетатом (НЕТА) (50 мкг/140 мкг)

упродовж 24 тиж лікування [6]. У дослідженні взяли участь 403 жінки (середній вік – 56 років). Кровотечі/кров'янисті виділення упродовж 1-12 тиж на фоні прийому тиболону та E<sub>2</sub>/НЕТА спостерігалися відповідно у 16% та 56% жінок (p<0,001). Через 13-24 тиж лікування ці показники становили відповідно 12% та 51% (p<0,001). Таким чином, результати наглядно демонструють, що прийом комбінованої МГТ значно більшою мірою, ніж тиболону, асоціювався з вагінальними кровотечами та масталгією (p=0,015).

У дослідженні TOTAL, проведеному Hammar et al. за участю юб 572 здорових жінок із клімактеричними симптомами [9], серед осіб, яких лікували тиболоном, частота кровотечі була суттєво нижчою, ніж у тих, хто отримував комбіновану тривалу низькодозову естроген-гестагенну терапію (18,3% проти 33,1%). Це зумовило значно кращий комплаєнс лікування у пацієнок, які приймали тиболон.

Експерти міжнародної консенсусної групи з питань застосування тиболону відзначили, що препарат характеризується дуже високою переносимістю, а його застосування супроводжується нижчим ризиком вагінальної кровотечі, ніж при комбінованій МГТ (особливо протягом перших 6 міс). А стосовно усунення клімактеричних симптомів та профілактики остеопорозу, тиболон та гормональна терапія мають зрівняну ефективність.

Окрім цього, на відміну від МГТ, тиболон:

- не стимулює проліферацію ендометрія та не викликає кровотеч;
- не має стимулюючого впливу на тканину молочних залоз і не сприяє їх нагубанню, не збільшує мамографічну щільність.

При прийомі тиболону частота відмов пацієнок від терапії через побічні ефекти була набагато нижчою, ніж при використанні гормональної терапії.

На даний час єдиним препаратом тиболону на ринку України є Еспа-тибол (компанія «Еспарма ГмБХ», Німеччина), ціна якого значно доступніша, ніж висока ціна більшості препаратів МГТ.

**Основними показаннями до першого призначення Еспа-тиболу є наступні (Fait T., 2019a) [10]:**

- зниження сексуального потягу, статева дисфункція;
- перепади настрою, зниження когнітивних функцій;
- прискорена втрата кісткової маси;

- передменопаузальна масталгія в анамнезі;
- підвищена рентгенологічна щільність молочних залоз;
- урогенітальні розлади.

**Перехід зі звичайної гормональної терапії на тиболон є корисним у наступних випадках:**

- коли має місце посилення дискомфорту та болю в молочних залозах;
- при збільшенні щільності молочних залоз, що призводить до частих викликів на огляд, або отримання мамограм, що погано «читаються»;
- за наявності скарг на зниження сексуального потягу;
- при перепадах настрою та порушеннях пам'яті;
- при виникненні кровотеч (за умови відсутності гістопатологічних причин кровотечі).

**Таким чином, Еспа-тибол (тиболон) – сучасна альтернатива МГТ із більш сприятливим профілем безпеки, перш за все у жінок у постменопаузі з порушеннями сексуальності, настрою, масталгією та підвищеною мамографічною щільністю.**

#### Література

1. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии / Медицина климактерия. – М.: ООО «Изд-во «Литера», 2006. – С. 166-186.
2. Jordan V.C. The past, present and future of selective estrogen receptor modulation // New York Acad Sci, 2001. – 949: 72-79.
3. Kloosterboer H.J. Historical milestones in the development of tibolone (Livial®) // Climacteric. 2011 Dec; 14 (6): 609-621.
4. Сметник В.П. Тиболон: назад в будущее // Климактерий. – № 2. – 2015.
5. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D., Kenemans P. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med. 2008 Aug 14;359(7):697-708.
6. Nijland E.A., Nathorst-Böös J., Palacios S., van de Weijer P.W. et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E<sub>2</sub>/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. Climacteric. 2009 Apr; 12(2): 114-21.
7. Nathorst-Boos J., Hammar M. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiolnorethisterone acetate regimen. Maturitas 1997;26:15-20.
8. Meeuwsew I.B., Samson M.M., Duursma S.A., Verhaar H.J. The effect of tibolone on fat mass, fat-free mass, and total body water in postmenopausal women Endocrinology. 2001 Nov;142(11):4813-7.
9. Hammar M.L., van de Weijer P.W., Franke H.R., Pornel B. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. BJOG Volume 114, Issue 12c 2007. – P. 1522-1529.
10. Fait T. (2019a) Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. Drugs Context., 8: 212551.

Підготували **Марія Ареф'єва, Наталія Довбенко**



**Здоров'я України**  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті  
**www.health-ua.com**

повна версія всіх номерів медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери