

Гормональное лечение транссексуалов. Часть первая

http://trans-tema.com/gormon_lehenie1.htm

ВВЕДЕНИЕ

За исключением половых хромосом и половых желез, все физические различия между мужчиной и женщиной зависят от действия половых гормонов. В то время как изначально организм человека развивается по женскому типу, последующее внутриутробное развитие мужчины зависит от гормонов его семенников (мюллеровой ингибирующей субстанции, тестостерона и его производных). Более широкий таз у девочек, по сравнению с мальчиками, возможно, зависит от действия эстрогена, выделяемого яичниками. Не известно никаких фундаментальных отличий в степени чувствительности к биологическому действию половых стероидных гормонов на основании генетических паттернов 46,XY и 46,XX.



Во время препубертатного периода действие гормонов почти не заметно (см. Conte, Grumbach, Kaplan и Reiter, 1980 г.). В период полового созревания гормоны начинают подчеркивать половые различия. Тестостерон и его сильный производный (или дериват) 5альфа-дигидротестостерон (ДГТ) отвечают за рост пениса и развитие вторичных половых признаков – волосяного покрова, более низкого голоса и более высокого среднего роста у мужчин по сравнению с женщинами. У девочек эстрогены вместе с прогестагенами отвечают за формирование груди и распределение жировых отложений преимущественно в области бедер; подкожно-жировые отложения делают очертания тела и кожу более мягкими. Кроме того, у женщин кожа обычно менее жирная, чем у мужчин – у мужчин это происходит из-за того, что на сальные железы влияют мужские половые гормоны.

Основополагающим при операции по перемене пола является максимально возможное приобретение половых характеристик другого пола. За исключением внутренних и внешних гениталий, эти характеристики зависят от биологических воздействий соответствующих половых стероидов. Поэтому (полу)синтетические половые стероиды являются обязательным инструментом при операциях по перемене пола. Применение кроссгендерной гормональной терапии (лечение гормонами противоположного пола) дает лучшие результаты (Hamburger, 1969 г.; Leavitt и др., 1980 г.).

"Двухгодичный тест в реальной жизни" (Money и Ambinder, 1978 г.) является основным в диагностико-терапевтическом подходе к лечению половой дисфории. Он позволяет как пациенту с половой дисфорией, так и психологу или врачу определить, поможет ли перемена пола снять груз половой дисфории. Облегчат ли восприятие себя, как человека, принадлежащего к другому полу, как в личной жизни, так и в обществе, появляющиеся физические изменения, связанные с терапией кроссгендерными гормонами.

Попытку вызвать кроссгендерные изменения у транссексуалов – обычно биологически нормально выраженных взрослых мужчин и женщин – можно разделить на два аспекта:

1. Ликвидация изначальных половых признаков.
2. Стимуляция появления половых признаков того пола, с которым пациент себя ассоциирует.

1. К сожалению, ликвидация изначальных половых признаков является неполной. Для транссексуалов мужчина-женщина не существует способов устранения предыдущего действия мужских половых гормонов на скелет. Более высокий рост, форма челюстей, размер и форма рук и ног, более узкий таз нельзя изменить, после достижения человеком окончательной половой зрелости. С другой стороны, относительно низкий рост у транссексуалов женщина-мужчина и более широкий таз также не изменятся посредством гормонального лечения.

2. В то время как у большинства транссексуалов женщина-мужчина полного и не вызывающего подозрения со стороны других развития мужских половых признаков можно добиться с помощью мужских половых гормонов, эффект гормонального лечения для "феминизации" транссексуалов мужчина-женщина может быть неудовлетворительными по объективным причинам – из-за трудностей в сокращении растительности на лице, а также увеличения груди.

Транссексуалы часто ожидают, а иногда даже требуют быстрых и полных перемен сразу же после начала гормональной терапии. Однако эффект действия кроссгендерных гормонов является ограниченным и проявляется постепенно. Перед началом гормональной терапии необходимо провести подробную беседу с объяснением возможных изменений и ограничений для каждого пациента, чтобы избежать несбыточных ожиданий. Далее в первой части мы опишем воздействие кроссгендерной гормональной терапии для транссексуалов мужчина-женщина и, во второй части – для транссексуалов женщина-мужчина.

КАКИЕ ГОРМОНЫ И В КАКОЙ ДОЗИРОВКЕ?

Для каждого из вышеупомянутых аспектов гормональной терапии существует большой перечень (полу)синтетических половых стероидов. В литературе нет твердо обоснованных данных о том, что одни гормональные препараты лучше, чем другие. Только в двух опубликованных исследованиях приводятся данные о достоинствах различных гормональных схем при лечении

транссексуалов, однако результаты нельзя назвать полностью убедительными (Meуer и др., 1981 и 1986 гг.). Выбор гормональных препаратов при лечении транссексуалов зависит от их наличия (национальных нормативов, фармацевтического рынка), местных традиций, побочных действий, способов применения, стоимости и убеждений (в частности со стороны пациента и его/ее возрастной группы, но также и врача). Оптимальная дозировка данных препаратов до сих пор так и не установлена.

Первые результаты гормональной терапии проявляются уже через 6-8 недель (Futterweit, 1980 г.). Первыми проявлениями становится изменение голоса у транссексуалов женщина-мужчина и болезненность грудных узлов у транссексуалов мужчина-женщина. Затем изменения продолжают на протяжении от 6 до 24 месяцев, а может и дольше (у транссексуалов женщина-мужчина, которых лечат мужскими гормонами, борода может вырасти даже через 4-5 лет).

КРОССГЕНДЕРНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТРАНССЕКСУАЛОВ МУЖЧИНА-ЖЕНЩИНА

Подавление мужских признаков

У транссексуалов мужчина-женщина подавление изначальных половых признаков может быть достигнуто с помощью соединений, которые прямо или косвенно дают антиандрогенный эффект. Выработка андрогенов (мужских гормонов) зависит от раздражения гипофизарного гормона - лютеинизирующего гормона (ЛГ), который в свою очередь раздражается гормоном гипоталамуса - гонадотропин-релизинг гормон (LHRH). Биологическое воздействие андрогенов пропорционально их взаимодействию с гормональными рецепторами в тканевых клетках тела. Нарушение любого из этих механизмов приведет к ухудшению биологического действия андрогенных гормонов. Некоторые из препаратов в этом отношении обладают двойственным действием.

1. Подавление гонадотропинов (гипофизарных гормонов), которые стимулируют выработку тестикулярных гормонов, можно достичь с помощью аналогов LHRH - трипторелина и лепрорелина. Но у них очень высокая цена, а основным побочным действием являются приливы, сходные с теми, какие бывают у женщин в постменопаузе. Сообщений об использовании этих препаратов для лечения транссексуалов нет. Также подавляют гонадотропины ципротерон ацетат, прогестагены и высокие дозировки эстрогенов. Прогестагены существуют в виде медроксипрогестерон ацетата (ProveraR) как парентеральный препарат (150 мг / 6 недель) или оральный препарат (5-10 мг в день). Вероятно, они также блокируют чувствительность андрогеновых рецепторов.

2. Нарушения выработки тестостерона или же его преобразование в сильный метаболит 5альфа-дигидротестостерон (ДГТ) можно достичь с помощью препаратов типа спиронолактон (AldactoneR). Финастерид является мощным 5альфа-редуктазным ингибитором, препятствующим превращению тестостерона в ДГТ и, таким образом, уменьшающим его биологическое действие.

3. Препараты, нарушающие рецепторное связывание андрогенов (или же в будущем пострецепторные механизмы), применяются весьма успешно. Ципротерон ацетат (AldactoneR), а также менее эффективный медроксипрогестерон ацетат также имеют антигонадотропическое действие. "Чистый" андрогенный нилутамид (AnandronR) и флутамид являются весьма сильными препаратами. Они меньше подходят для монотерапии, так как нарушением отрицательного обратного действия андрогенов они стимулируют выработку гонадотропина, и, как результат, выработку андрогенов. У спиронолактона также есть свойства блокировки рецепторов.

У всех вышеупомянутых лекарств есть побочные действия. Некоторым из них свойственно препятствовать биологическому действию андрогенов, такому как сокращение мышечной массы, силы и содержанию гемоглобина. Некоторые пациенты жалуются на потерю жизненной энергии, что ведет к депрессиям. Большая доля антиандрогена есть в ципротерон ацетат. Его побочные действия совпадают с вышеописанными. Альтернативным препаратом является спиронолактон. Результаты нескольких исследований показывают эффективность его применения при лечении транссексуалов и женщин с сильно развитым волосатым покровом. Он также оказывает гипотензивное действие, так как разрабатывался в качестве мочегонного средства.

У нас имеется ограниченный опыт применения нилутамида и антагонистов LHRH. Медроксипрогестерон ацетат широко применяется в США для лечения сексуальных преступников. Он также является весьма приемлемым препаратом с точки зрения небольших побочных действий и стоимости. Однако до сих пор не проводилось клинических исследований для установления наиболее подходящих антиандрогенных соединений для лечения транссексуалов.

Мы пытаемся уменьшить или прекратить антиандрогенную терапию последующей орхиэктомией (удалением яичек). Рост волос однозначно зависит от действия андрогенов, поэтому было бы логичным предположить, что антиандрогены становятся ненужными после орхиэктомии. Однако, хотя это и не подтверждено экспериментальными данными, пациенты утверждают, что даже после орхиэктомии рост волос можно подавить только с помощью антиандрогенов. Из-за того, что жизненный цикл волос на теле, руках и ногах гораздо короче, чем на лице, и из-за более высокой плотности волосяных фолликулов в области подбородка, рост волос под воздействием антиандрогенов не сокращается до косметически приемлемой степени. Требуются другие методы, например, депиляция с помощью электролиза. Молодым пациентам, у которых борода незаметна, или тем, у кого ее нет или она не заметна в силу расового происхождения, для этой цели нет необходимости употреблять антиандрогены.

СТИМУЛЯЦИЯ ЖЕНСКИХ ПРИЗНАКОВ

Главными феминизирующими гормонами являются эстрогены. Они сами могут вызывать развитие наиболее типичных женских признаков, как видно в случае синдрома Тернера, когда яичники не вырабатывают гормоны. Второй половой стероид, вырабатываемый яичниками, это прогестерон. Его главная функция – подготовка слизистой оболочки матки к имплантации и сохранение беременности. Его феминизирующий эффект, возможно, ограничен, но влияние на ткани груди широко описано. Меуер и др. (1986 г.) не нашли никаких различий в грудных железах между пациентами мужчина-женщина, которые употребляли только эстрогены, и теми, которые употребляли и эстрогены, и прогестагены, однако это исследование не было проведено двойным слепым методом случайной выборки.

Было высказано предположение, что "не встречающее сопротивления действие эстрогенов" (со стороны прогестагенов) будет представлять собой фактор риска для возникновения злокачественной опухоли груди, и в поддержку этого есть эпидемиологические данные. С другой стороны, исследования потребителей оральных контрацептивов предполагают, что прогестагены играют свою роль в развитии рака груди, хотя оральные контрацептивы ассоциируются с уменьшенным его риском. Сообщается о трех случаях возникновения злокачественной опухоли груди у пациентов-транссексуалов мужчина-женщина, но делать статистически надежные выводы о степени риска сложно, так как общее число употребляющих их неизвестно, а также нет данных о том, какие эстрогены и на протяжении какого времени принимались этими пациентами. Известно, что злокачественная опухоль груди не наблюдалась у пациентов-мужчин со злокачественной опухолью простаты, принимавших большие дозы эстрогенов, но период наблюдения, возможно, был слишком коротким из-за летальных исходов. Транссексуалам мужчина-женщина необходимо говорить об этом факторе риска. Как и женщинам, им необходимо напоминать о самопроверке их груди. Во время медицинских осмотров грудь необходимо прощупывать, и если результаты пальпации вызывают подозрения, необходимо провести маммографию и последующую биопсию. Тот факт, что транссексуалы часто пользуются грудными имплантатами, может создать помехи для физической (само) проверки груди. В нашем случае при наблюдении за 500 транссексуалами мужчина-женщина, получившими гормональную терапию (с последующим наблюдением в течение 0-20 лет, средний период 6,5 лет), не было ни одного случая злокачественной опухоли груди.

Если говорить о действиях эстрогена, то самого лучшего эстрогена не существует. Выбор зависит, в основном, от доступности, цены и предпочтений пациента. Тщательных клинических исследований побочных действий контролируемого плацебо с различными эстрогенами, не существует. Химическая формула и способ применения ведут к значительным различиям в характеристиках эстрогенных препаратов. Все оральные эстрогены сначала проходят через печень после всасывания в желудок и оказывают влияние на обмен веществ в печени, о чем свидетельствует их влияние на липиды, фактор свертывания крови и химозин. Метаболизация эстрогена в печени также имеет отношение к его химической формуле. Этинилэстрадиол метаболизируется медленно, а 17бета-эстрадиол распадается довольно быстро, что объясняет разницу в их ежедневной дозировке в 10-20 раз. Употребление сопутствующих препаратов (противоэпилептических) может вызвать более быстрый метаболизм эстрогенов.

1. Этинилэстрадиол (LynoralR) является наиболее сильным эстрогенным препаратом. Это – химическая модификация 17бета-эстрадиола, главного эстрогена тела, и он медленно подвергается метаболизации печенью, но оказывает большое влияние на другие метаболические процессы в печени. Он очень дешев, легко доступен в любой стране мира и часто используется транссексуалами мужчина-женщина, потому что его можно взять у подруг-женщин или же без рецепта во многих странах, где он продается как оральный контрацептив (часто соединенный с прогестагенами). В данном исследовании эстрадиола его количество не измерялось, но полученная с его помощью блокировка действия гонадотропинов предполагает его употребление.

2. "Натуральные" эстрогены, которые являются не натуральными, а метаболизированными эстрогенами других видов (моча беременной кобылы), более точно называют конъюгированными эстрогенами (PremarinR и другие марки). Они подвергаются сильной метаболизации при первом проходе через печень. Говорят, что у них меньше побочных действий, чем у других эстрогенов. Однако соответствующих научных данных, подтверждающих эти слова, очень мало, и при исследовании вторичной профилактики инфаркта миокарда у мужчин прием конъюгированных эстрогенов четко ассоциировался с увеличением риска тромбоза. Как ни странно, но низкие его дозы сокращают риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе.

3. 17бета-эстрадиол (или же просто эстрадиол) является самой сильной из трех форм естественных эстрогенов, производимых человеческим телом. Он производится синтетическим путем и может применяться орально (ProgynovaK, EstrofemR, ZumenonR), так как он в основном подвергается метаболизации при первом прохождении через печень, внутримышечно или же чрезкожно (Estraderm TISR, причем участки кожи нужно менять два раза в неделю). Именно последняя форма его применения является наиболее перспективной, так как не вызывает большего количества побочных действий, связанных с применением эстрогена.

Однако его эффективность при кроссгендерной гормональной терапии полностью еще не определена. У значительного числа пациентов ($\pm 10\%$) имеются проблемы с кожей в местах наложения повязок, а его липкость может создать проблемы для пациентов с повышенным потоотделением или в жарком климате. Другим препятствием является его цена (\$1 в день) – это самая дорогая эстрогенная терапия.

4. Эстирол (Synapause E3R, OvestinR, 2-6 мг в день орально) является менее сильным естественным эстрогеном, который применяется женщинами в постменопаузе для лечения атрофических вагинитов и проблем мочеиспускания. При

кроссгендерной гормональной терапии высокая дозировка необходима, и эстриол не имеет преимуществ перед эстрадиолом по этим показаниям.

В нашей клинике применение этинилэстрадиола до недавнего времени было стандартной процедурой при лечении всех транссексуалов мужчина-женщина. С началом применения эстрогена через кожу мы изменили политику лечения из-за частых случаев тромбозов у пациентов старше 40 лет (12%, Asscheman, Gooren & Eklund, 1989 г.). Все новые пациенты-транссексуалы мужчина-женщина лечатся с помощью Estraderm TTSR, два раза в неделю меняя участки кожи с самого начала лечения. Более молодым пациентам предлагают тот же способ, но им сообщают, что риск тромбозов у них гораздо ниже (2.1%), а этинилэстрадиол предлагается в качестве альтернативы. Внутримышечное введение эстрогена обычно не практикуется по двум причинам. Во-первых, в случае побочных действий, часто проявляющихся при эстрогенной терапии, уровень эстрадиола в сыворотке приходит к норме только через несколько недель, и, во-вторых, транссексуалы мужчина-женщина очень часто злоупотребляют эстрогенами, следуя неверному принципу "чем больше, тем лучше". Встречались пациенты, употреблявшие 800 мг Progynon~DepotR внутримышечно в неделю, что иногда давало серьезные побочные действия (Gooren, Assies, Asscheman, de Slegte & van Kessel, 1988 г.). В случае с оральным применением злоупотребления также встречаются, но дозировки не бывают столь экстремальными.

После операции по перемене пола мы пытаемся снизить дозировку до такого уровня, который не дает клинических симптомов дефицита половых гормонов, но не ниже минимума, защищающего от остеопороза. Для лечения пациентов после операции применяются все виды терапии по замещению эстрогенов в зависимости от предпочтения пациентов и отсутствия клинических симптомов дефицита эстрогенов или побочных действий. Практически это лечение совпадает с лечением эстрогенами женщин в постменопаузе, но есть и некоторые преимущества: нет необходимости в прогестагенах и нет риска эндометриального рака.

Хенк Асшечман (Henk Asscheman), доктор медицины, и Луис Дж. Г. Гурен (Louis J.G. Gooren), доктор медицины

Хенк Асшечман и Луис Дж. Г. Гурен работают в Отделении андрологии и эндокринологии больницы Свободного университета в Амстердаме. Письма направлять по адресу: Professor Louis J.G. Gooren, Free University Hospital, P.O. Box 7057, 1007 MB Amsterdam, the Netherlands.

1992 г., The Haworth Press, Inc.

Перевод Олега Томилина

9 февраля 2006 года

СМОТРИТЕ ТАКЖЕ

■ [Гормональное лечение транссексуалов. Часть вторая.▶▶](#)