

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕНОПАУЗАЛЬНОМ СИНДРОМЕ (сообщение 2)

Л.Г. Миллер, Л.М. Захарова, Л.С. Миллер.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ, А.А. Майборода, кафедра клин. фармакологии, зав. – проф. Л.Г. Миллер; Областная клиническая больница №1, гл. врач – к.м.н. Ю.Л. Птиченко.)

В предыдущем номере данного журнала в нашей статье “Климактерические расстройства: клиника, диагностика и лечение” было показано, каковы патогенетические механизмы климактерических расстройств в организме женщины в период менопаузы. Настоящая лекция посвящена защитному и лечебному эффекту гормональных препаратов при вышеперечисленных клинических проявлениях менопаузального синдрома, служащих основанием для широкого введения в клиническую практику заместительной гормональной терапии (ЗГТ), стратегия которой зависит в основном от степени риска и характера системных нарушений. Повседневный клинический опыт свидетельствует о всевозрастающей потребности женщин пери- и постменопаузального возраста в ЗГТ.

В настоящее время разработаны основные положения ЗГТ.

1. Использование лишь натуральных эстрогенов и их аналогов в низких дозах, соответствующих уровню эндогенного эстрадиола в ранней фазе пролиферации у молодых женщин.

Таблица 1

*Эстрогены, используемые для заместительной
гормонотерапии*

Эстрогены	Начальные дозы (мг/сут.)	Путь введения
Эстрадиол валерат ПРОГИНОВА	2	орально
17бета-эстрадиол ЭСТРОФЕМ КЛИМАРА	1-2 мг/кг 0,05	орально накожный пластырь накожный пластырь
Эстриол Эстриол сукцинат ОВЕСТИН	0,5-1	орально вагинальные свечи и мази

Следует отметить, что синтетический эстроген этинилэстрадиол, входящий в состав контрацептивов, не рекомендуется для ЗГТ, поскольку у

женщин в климактерическом периоде он может вызвать ряд побочных эффектов: повышение склонности к тромбообразованию, нарушение функции печени, образование камней в желчном пузыре, повышение АД.

Монотерапия эстрогенами рекомендуется женщинам с удаленной маткой. Эстрогены назначаются прерывистыми курсами по 3-4 недели с 5-7 дневными перерывами или в непрерывном режиме, особенно при удаленных яичниках.

2. Эстрогены в комбинации с гестагенами или андрогенами (редко) рекомендуются женщинам с интактной маткой для профилактики гиперпластических процессов в эндометрии.

В настоящее время при назначении гормонотерапии в постменопаузе является общепринятым положение об обязательном циклическом добавлении к эстрогенам прогестагенов в течение 10-12-14 дней. У леченых в таком режиме женщин частота рака эндометрия ниже, чем у нелеченых. Благодаря гестагенам происходит циклическая секреторная трансформация пролиферирующего эндометрия и, таким образом, обеспечивается его отторжение.

Существует 3 типа прогестагенов:

а) микронизированный прогестерон, практически не оказывающий андрогенного действия;

б) производные прогестерона (С-21 стероиды): дигидрогестерон (дюфастон), ципротерон ацетат, медроксипрогестерона ацетат. Последний наиболее широко применяется в ЗГТ. При использовании в больших дозах он дает незначительный андрогенный эффект. Ципротерон ацетат обладает выраженной антиандрогенной активностью. Период его полураспада больше, чем у других гестагенов, поэтому достаточно использовать его в течение 10 дней, в то время как остальные представители этой группы применяются 12 дней;

в) производные норгестостерона (С-19 стероиды: норэтистерона ацетат, норгестрел, левоноргестрел) оказывают андрогенное действие, выраженность которого зависит от дозы. Для ЗГТ они

используются в минимальных дозировках, достаточных для секреторной трансформации эндометрия. К их побочным эффектам относятся акне, задержка жидкости, изменения углеводного обмена, функции печени, факторов коагуляции.

Необходимо подчеркнуть, что для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна продолжительность приема гестагенов, чем ежедневная доза. Так, установлено, что дополнение ЗГТ гестагенами в течение 7 дней снижает частоту гиперплазии эндометрия до 4%, а в течение 10-12 дней практически исключает ее. Отрицательное действие прогестагенов на липопротеины можно свести к минимуму применением низких доз в циклическом режиме.

Наиболее широко в перименопаузе и у молодых женщин после овариэктомии применяются двухфазные гормональные препараты.

Таблица 2
Двухфазные препараты для заместительной гормональной терапии

Препарат	Эстрогены	Доза (мг/сут.)	Прогестагены	Доза (мг/сут.)
Климен "Шеринг"	эстрадиол-валерат	2,0	ципротерон ацетат	1,0
Климонорм "Йенафарма"	эстрадиол-валерат	2,0	левоноргестрел	0,15
Циклопрогидина "Шеринг"	эстрадиол-валерат	2,0	норгестрел	0,5
Дивина "Орион"	эстрадиол-валерат	2,0	медрокси-прогестерон ацетат	10

Из трехфазных препаратов в нашей стране зарегистрирован Трисеквенс (Ново-Нордиск). Одна упаковка Трисеквенса содержит 28 таблеток трех цветов, которые содержат 17бета-эстрадиол (2 мг), комбинацию эстрадиола (2 мг) и норэтистерона ацетата (1 мг) и 17бета-эстрадиол в половинной дозе (1 мг).

Трисеквенс назначается в непрерывном режиме. В предполагаемые дни перерыва доза эстрадиола снижается наполовину, что позволяет предупредить рецидивы приливов и других симптомов климактерия.

Прием двух- и трехфазных препаратов вызывает у большинства женщин циклические менструальные кровотечения. Если в перименопаузе менструальноподобная реакция воспринимается женщинами положительно, то в постменопаузе чаще отмечается отрицательное отношение к ней. Поэтому в постменопаузе (после 2-х лет менопаузы) предпочтительнее монофазные препараты, которые назначаются в непрерывном режиме.

Таблица 3
Монофазные препараты, используемые для заместительной гормональной терапии

Препарат	Состав	Доза (мг/сут.)
Клиогест "Ново-Нордиск"	эстрадиол норэтистерон ацетат	2 1
Левил "Органон"	тиболон	2,5
Гинодиан-депо "Шеринг"	эстрадиол-валерат простерон энантат	4 200

3. Продолжительность профилактики и лечения гормонами составляет минимум 5-7 лет для профилактики остеопороза, инфаркта миокарда и инсульта церебральных сосудов.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний является лидирующей причиной смертности для женщин России, особенно в постменопаузе. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 5 раз выше, чем риск смерти от рака молочной железы. У 2/3 женщин с климактерическим синдромом отмечается артериальная гипертензия, в то время как в перименопаузе встречается только — у 8,2%. У молодых женщин после овариэктомии и с преждевременной менопаузой также резко возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Пятилетний опыт коллектива клиники гинекологической эндокринологии Научного Центра Акушерства и Гинекологии РАМН показал, что при назначении для ЗГТ препарата Климен женщинам с длительностью менопаузы до 5 лет нормализация и стабилизация артериальной гипертензии происходила к шестому месяцу терапии. Механизм гипотензивного действия ЗГТ может быть связан с уменьшением периферической сосудистой резистентности, которая повышается при дефиците эстрогенов, а также с уменьшением уровня ренина на фоне высокого уровня эстрогенов. При длительности менопаузы более 5 лет те же результаты были достигнуты на 9 месяце применения Климена. Необходимо отметить, что уже через один месяц после начала лечения уменьшались боли в области сердца и ЧСС в покое. С 3-го месяца лечения наблюдалось увеличение ударного объема сердца, более выраженное у женщин с продолжительностью менопаузы до 5 лет. Рост ударного объема происходил преимущественно за счет конечного диастолического объема левого желудочка. Максимальный эффект был достигнут к 9 месяцам лечения. В этот период отмечалась тенденция к нормализации основных компонентов липидов крови, что проявлялось в снижении уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и повышении липопротеидов высокой плотности. Через год после начала терапии Климен оказывал выраженное антиатерогенное действие.

В процессе лечения препаратами ЗГТ у большинства женщин происходило снижение частоты

и степени выраженности электрокардиографических нарушений; в первую очередь это касалось конечной части желудочкового комплекса.

Анализ результатов клинических и экспериментальных исследований позволяют дать следующие объяснения влиянию эстрогенов на сердечно-сосудистую систему: прямое действие эстрогенов на сердце и сосуды (повышение УО, МОК, фракции выброса, улучшение показателей сократимости миокарда) может быть обусловлено влиянием эстрогенов на специфические рецепторы, биохимические процессы в стенках сосудов и миокарде, в частности, увеличением выработки эндотелием оксида азота, простаглицлина, благоприятным соотношением простаглицлина и тромбосана, снижением эндотелина-1. Нормализация электролитных, биохимических изменений и улучшение нейрогуморальной регуляции под влиянием ЗГТ благоприятно действует на показатели ЭКГ.

Косвенными механизмами положительного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему могут быть стабилизация АД, увеличение фибринолитической активности крови, снижение толерантности к глюкозе и увеличение секреции инсулина из поджелудочной железы.

По данным некоторых авторов, защитное действие эстрогенов на 30-35% можно объяснить торможением окисления ХС-ЛПНП, снижением отложения липидов в стенке артерий и антипролиферативным влиянием на гладкомышечные клетки сосудов.

Немаловажно, что наряду с положительным влиянием ЗГТ на состояние сердечно-сосудистой системы, гормонотерапия уменьшает выраженность психоэмоциональных расстройств, связанных с эстроген-дефицитом: эмоциональную лабильность, депрессию, нарушения сна, снижение памяти, сексуальную дисфункцию и другие психологические и поведенческие расстройства. Однако до сих пор до конца точно не выяснено, насколько обусловлены данные симптомы изменениями менталитета в переходном периоде жизни женщины и какова реальная доля участия недостатка эстрогенов в этих нарушениях.

Общеизвестно, что у части больных с климактерическим синдромом отмечаются урогенитальные расстройства (УГР). Терапия эстрогенами является наиболее эффективной при УГР, за исключением тяжелых случаев недержания мочи у пожилых женщин, не получавших ранее патогенетической терапии. Системная терапия (**Климонорм**, **Климен**, **Гинодиан-депо** и др.) показана при сочетании УГР с остеопорозом, ранними вегетососудистыми нарушениями, дислипотеинемией. Местная терапия назначается при наличии противопоказаний для системной терапии. В случае недостаточной эффективности системной терапии для решения урогенитальных проблем возможно сочетание системного и местного назначения эстрогенов.

Больным со средней тяжестью УГР можно рекомендовать сочетание терапии препаратами системного влияния (**Климен**, **Гинодиан-депо**) с местным назначением препаратов эстриола (свечи, крем).

Больным с тяжелой степенью УГР рекомендуется сочетать препарат с системной активностью (предпочтительно **Гинодиан-депо**) и местное назначение эстриола с антихолинэстеразным препаратом длительного действия (убретидом).

Все виды ЗГТ оказывают положительное влияние на критерии тяжести недержания мочи: достоверно уменьшается количество эпизодов недержания мочи за неделю, количество прокладок, использованных за неделю, объем жидкости, потребляемой в час при физической нагрузке. Максимальный положительный эффект всех видов гормонотерапии отмечается к 6 месяцам лечения. Общим во влиянии ЗГТ на показатели уродинамики являются: нормализация тонуса детрузора, увеличение резистентности замыкательного аппарата мочевого пузыря и уретры. Кроме того, ЗГТ восстанавливает защитный микроэкологический барьер влагалищной стенки, что проявляется понижением уровня pH, повышением "значения зрелости вагинального эпителия", "индекса вагинального здоровья" до значений, свойственных здоровым женщинам репродуктивного возраста, нормализацией кольпоскопической картины и исчезновением признаков активации эфферентных компонентов Т-клеточного звена иммунитета через 6 месяцев ЗГТ любого типа.

В последнее время появились данные о возможном положительном влиянии ЗГТ на иммунную клеточную систему женщин.

Следующим важнейшим аргументом при назначении ЗГТ является возможность профилактики постменопаузального остеопороза. В предыдущем номере журнала в нашей статье был подробно описан патогенез постменопаузального остеопороза, факторы риска его возникновения и клинические проявления, а также приведена классификация препаратов для его профилактики и лечения с учетом влияния на отдельные звенья патогенеза. Гормонотерапия в постменопаузе в настоящее время остается терапией выбора для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, поскольку ЗГТ оказывает положительное влияние на массу костной ткани. В рамках плацебо контролируемых исследований показано, что после трехлетнего непрерывного лечения минеральный состав костей предплечья на 7-9% превышает таковой у женщин группы, принимавшей плацебо. Установлено, что при проведении ЗГТ не только прекращается потеря костной массы, но и возрастает минеральная плотность костной ткани как в позвоночнике, так и в шейке бедра. Серьезным аргументом в пользу ЗГТ у женщин любого возраста являются данные о снижении на 50% риска переломов костей предплечья и шейки бедра после гормонотерапии, проведенной в течение

первых 5-7 лет постменопаузы. Таким образом, в связи с важностью медико-социального значения проблемы постменопаузального остеопороза и значительностью материальных затрат на лечение и реабилитацию больных с остеопорозом и костными переломами в современном обществе, необходимо более широко использовать ЗГТ не только в ранний период климактерия, но и в поздние сроки постменопаузы.

Особенности применения препаратов ЗГТ.

Натуральные эстрогены, входящие в состав моно-, двухфазных и трехфазных препаратов, могут быть введены в организм двумя путями: оральным и парентеральным. В клинической практике наиболее распространенным является оральный метод назначения ЗГТ в постменопаузе. Это обусловлено простотой, дешевизной и более высокой осведомленностью женщин и врачей. Орально назначенные эстрогены легко всасываются в желудке и, прежде чем попасть в системный кровоток, проходят через печень. Около 80-90% эстрадиола в печени метаболизируется, превращаясь в эстрон и его конъюгаты. В печени также синтезируется глобулин, связывающий половые стероиды. При оральном применении эстрогенов их концентрация в печени в 4-5 раз выше, чем в плазме крови, поэтому для получения терапевтического эффекта их доза должна быть выше, чем при парентеральном введении. Примером такого препарата может служить **Прогинова**, содержащая в одной упаковке 21 таблетку эстрадиола валерата по 2 мг в каждой. Для поддержания постоянной концентрации в сыворотке крови оральные препараты следует принимать ежедневно. Необходимо учитывать, что при заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта нарушаются всасывание и метаболизм этих препаратов. Это отражается на эффективности ЗГТ, ведет к увеличению количества побочных реакций, к обострениям хронических заболеваний печени и ЖКТ. В связи с этим особого внимания заслуживают препараты, применяемые парентерально. Следует обратить внимание на возможность трансдермального назначения эстрогенов (пластырь **КЛИМАРА** для 7-дневного использования). Трансдермальный путь введения эстрогенов позволяет:

- достичь терапевтического эффекта при назначении низких доз эстрогенов;
- свести к минимуму возможные побочные эффекты;
- избежать первичного прохождения через печень;
- снизить возможность взаимодействия с другими препаратами;
- быстро прекратить лечение посредством удаления пластыря.

Кроме того, постоянное всасывание эстрогенов через кожу снижает колебания их уровня в течение дня. Трансдермальный путь использования эстрогенов предпочтителен при необходимости длительной ЗГТ. Женщинам в перименопаузе

подобное лечение особенно показано, так как высокая биодоступность, низкие дозы и хорошая переносимость могут обеспечить продолжительное применение ЗГТ. С увеличением возраста и длительности гипострогении повышается чувствительность эстрогенных рецепторов, поэтому более низкие дозы препаратов обеспечивают профилактический эффект.

Подводя итоги, следует еще раз подчеркнуть те моменты, которые позволят сделать индивидуальный выбор препарата для ЗГТ.

Все описанные препараты обладают системным действием и поэтому могут использоваться и для профилактических, и для лечебных целей в период климакса. Их применение в течение 1-2 лет как правило достаточно для купирования ранних проявлений климактерического синдрома. Однако такой курс лечения не обеспечит профилактики поздних метаболических изменений. Применение ЗГТ в течение 5 лет и более обеспечивает надежную профилактику инфарктов миокарда, инсультов, остеопороза и обеспечивает совершенно иное качество жизни женщин в менопаузе.

Монотерапия эстрогенами может применяться у женщин при отсутствии матки, а также у молодых женщин для гормонального гемостаза и подготовки эндометрия для экстракорпорального оплодотворения (напр. "Прогинова").

Двухфазная терапия ("**Климен**", "**Цикло-прогинова**", "**Климонорм**") показана женщинам в перименопаузе, а также в молодом возрасте (напр. при длительной аменорее, яичниковой или гипопизарной, а также при хроническом эндометрите, наряду с противовоспалительной терапией). Следует подчеркнуть, что Климен является препаратом выбора у женщин с риском заболеваний сердечно-сосудистой системы. Двухфазная терапия может быть рекомендована и в постменопаузе в непрерывном режиме, если женщина отрицательно относится к менструальноподобной реакции. В остальных случаях в постменопаузе могут быть рекомендованы монофазные препараты (табл.3).

"Гинодиан-депо" особенно показан при явлениях астенизации, гипотонии, снижении или отсутствии либидо, в постменопаузе (учесть наличие при его приеме слабой менструальноподобной реакции), при бессимптомной миоме малых размеров, при прогрессирующем остеопорозе.

При длительном приеме "Гинодиана-депо" для профилактики гиперплазии эндометрия рекомендуется один раз в три месяца дополнительное назначение гестагенов в течение 10-12 дней.

Гормонотерапия противопоказана при:

- опухолях матки и молочных желез;
- маточных кровотечениях неясного генеза;
- остром тромбозе (в том числе связанном с приемом эстрогенов);
- печеночной и почечной недостаточности;
- тяжелых формах сахарного диабета;
- гипертонической болезни, если систолическое давление выше 160 мм рт. ст.

Относительным противопоказанием для проведения гормонотерапии эстрогенами являются заболевания, на течении которых может отразиться задержка жидкости (астма, мигрень, эпилепсия), а также эндометриоз. Следует соблюдать осторожность при указании на желтуху в анамнезе.

Необходимые исследования, которые следует провести перед назначением гормонотерапии:

- изучение анамнеза с учетом вышеперечисленных противопоказаний;
- исследование гениталий (УЗИ);
- исследование молочных желез, маммография;
- по возможности можно провести онкоцитологические исследования;
- измерения АД, факторов коагуляции, желательно – уровня холестерина крови.

При использовании ЗГТ первый визит к врачу назначается через 3 месяца для определения переносимости препарата, оценки возможных побочных реакций, измерения АД и проведения УЗИ в случае наличия миоматозных узлов (до 4 см). При нормальной переносимости ЗГТ раз в год показано обычное гинекологическое исследование.

В заключение следует отметить, что в профилактике и лечении климактерических расстройств кроме назначения ЗГТ крайне важен комплекс мероприятий, включающий правильный режим труда и отдыха, физические упражнения, диету, а также применение негормональных лекарственных средств (витамины, седативные, транквилизаторы и др.).