

Лечение климактерических расстройств

Климактерий (климакс, климактерический период) — это период в жизни женщины, когда происходит переход от репродуктивной фазы жизни к старости. В этот период в репродуктивной системе доминируют возрастные изменения, вызванные постепенным снижением и «выключением» функции яичников.

В климактерии выделяют следующие фазы: переход к менопаузе (пременопауза), менопаузу, перименопаузу, постменопаузу. Временные параметры фаз климактерии в некоторой степени условны и индивидуальны, однако они отражают морфофункциональные изменения в различных звеньях репродуктивной системы. Установлены изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, характерные для каждой фазы климакса. Выделение этих фаз более важно для клинической практики. Клиническая картина характеризуется снижением или прекращением способности к зачатию, изменением характера менструальных циклов и их прекращением. Кроме того, возможно появление ранних симптомов эстроген-дефицитного состояния, т.н. климактерического синдрома (КС).

Менопауза — это последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией яичников. Дата менопаузы устанавливается ретроспективно, а

именно после 12 мес. отсутствия менструации. Менопауза наступает в среднем около 50 лет. Существуют также ранняя менопауза — прекращение менструации в 40—44 года, преждевременная менопауза — прекращение менструации в 37—39 лет и постменопауза, которая начинается с

менопаузы и заканчивается в 65—69 лет.

В течение 30—35 лет репродуктивного периода жизни организм женщины функционирует в условиях циклического воздействия различных концентраций женских половых гормонов, которые оказывают воздействие на различные органы и ткани, участвуют в обменных процессах. При возрастном «выключении» функции яичников у 60—80% женщин в перименопаузе или в постменопаузе могут появляться различные клинические проявления эстроген-дефицитного состояния, т.н. климактерические расстройства. По характеру проявления и времени возникновения эти расстройства делятся на

ранние, средневременные (через 2—3 года постменопаузы) и поздние обменные нарушения (через 5 лет и более постменопаузы).

КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

I группа — ранние симптомы:

- вазомоторные — приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертензия, учащенное сердцебиение;
- эмоционально-вегетативные — раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

II группа — средневременные:

- урогенитальные — сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгия, недержание мочи;
- кожа и ее придатки — сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость кожи, выпадение волос;
- сексуальная дисфункция.

III группа — поздние обменные нарушения:

- сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз), постменопаузальный остеопороз, остеоартриты, болезнь Альцгеймера.

Многие климактерические расстройства в значительной степени объясняются генитальной и экс-

■ Около 60—80% женщин в перименопаузе или в постменопаузе страдают от климактерических расстройств.

Таблица 1. Органы-мишени для половых гормонов

Репродуктивные мишени	Нерепродуктивные мишени
■ половой тракт ■ гипоталамус ■ молочные железы	■ мозг ■ сердечно-сосудистая система ■ костно-мышечная система ■ уретра и мочевой пузырь ■ кожа и волосы ■ толстый кишечник ■ печень

трагенитальной локализацией рецепторов к эстрогенам и прогестерону (табл. 1).

ТЕРАПИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Поскольку в климактерии большинство заболеваний возникает в результате дефицита половых гормонов, то логичным представляется использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Цель ЗГТ — фармакологически заменить гормональную функцию яичников у женщин с дефицитом половых гормонов. Важно достичь таких оптимальных уровней гормонов в крови, которые бы реально улучшили общее состояние, обеспечили профилактику поздних обменных нарушений и не вызывали побочных эффектов.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ЗГТ

Для ЗГТ используются лишь натуральные эстрогены и их аналоги. Доза эстрогенов небольшая и соответствует таковой в ранней фазе пролиферации у молодых женщин. Обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами позволяет защищать эндометрий от развития в нем гиперпластических процессов (при интактной матке). Женщинам с удаленной маткой показано применение монотерапии эстрогенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме. Для реальной профилактики остеопороза, атеросклероза и лечения мочеполювых расстройств продолжительность ЗГТ должна составлять минимум 5 лет (и более).

Все женщины должны быть информированы о возможном влиянии кратковременного и длительного дефицита эстрогенов. Следует информировать женщин и о положительном влиянии ЗГТ, противопоказаниях и побочных эффектах.

Для обеспечения оптимального клинического эффекта с минимальными побочными реакциями крайне важно определить наиболее приемлемые оптимальные дозы, типы и пути введения гормональных препаратов.

Показания к раннему применению ЗГТ:

- ранняя и преждевременная менопауза (<40 лет);
- длительные периоды вторичной аменореи в репродуктивном возрасте;
- первичная аменорея (кроме синдрома Рокитанского—Кюстнера);
- искусственная менопауза (хирургическая, рентгенорадиотерапия);
- ранние вазомоторные симптомы климактерического синдрома в пременопаузе;
- урогенитальные расстройства;
- наличие факторов риска остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний.

В постменопаузе принято выделять кратковременные и долговременные показания для ЗГТ (схема 1).

ЗГТ играет как лечебную, так и профилактическую роль. Для ЗГТ используют препараты, содержащие эстрогены (монотерапия), комбинацию эстрогенов с прогестагенами в различных режимах (циклическом или непрерывном), комбинацию эстрогенов с андрогенами; монотерапию прогестагенами или андрогенами (используется редко).

ЭСТРОГЕНЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СОСТАВЕ ЗГТ

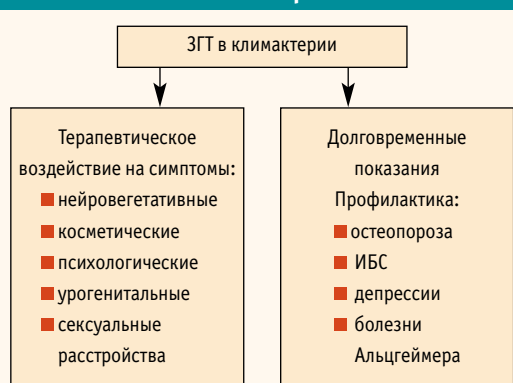
«Натуральные» эстрогены — это препараты эстрогенов, которые по химической структуре идентичны эстрадиолу, синтезируемому в организме женщин. К ним относятся: синтетический «натуральный» эстрадиол-17β, эстрадиола валерат (E2V), который подвергается биотрансформации в печени в эстрадиол. В России зарегистрированы несколько препаратов, содержащих эстрадиол-17β, эстрадиола валерат (табл. 2).

В течение последних 20—25 лет в Европе доминируют препараты для ЗГТ, содержащие эстрадиол-17β и эстрадиола валерат. Препараты, содержащие эстриол, наименее биологически активны. Эстриол обладает выраженным колюпотропным эффектом, поэтому широко используется и местно (вагинально) при урогенитальных расстройствах.

Пероральные эстрогены дают положительный клинический эффект при типичном климактерическом синдроме, урогенитальных расстройствах, они используются также для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и улучшения качества жизни. Они обладают положительным влиянием на некоторые показатели липидного спектра крови, что проявляется в снижении уровня общего холестерина (ХС), а также липопротеинов

■ Для эффективной профилактики остеопороза, атеросклероза и расстройств урогенитального тракта показана ЗГТ в течение 5 лет и более.

Схема 1. ЗГТ в климактерии



низкой плотности, в повышении содержания липопротеинов высокой плотности-2 (ЛПВП-2). Эстрогены положительно влияют на обмен в эндотелии сосудов посредством активации синтеза оксида азота и простаглицина, что способствует снижению резистентности сосудов.

Введение эстрогенов возможно различными путями. В нашей стране более традиционной формой лекарств являются таблетки. Они удобны в применении, дешевле, чем парентеральные формы (схема 2).

Показания для парентерального введения эстрогенов при ЗГТ:

- нечувствительность к оральной ЗГТ;
- заболевания печени, поджелудочной железы, синдром мальабсорбции;
- расстройства коагуляции, высокий риск венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия до- и на фоне оральных, особенно конъюгированных экин-эстрогенов;
- гиперинсулинемия;
- гипертензия (более 170/100 мм рт.ст.);
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигренозные головные боли;
- для снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- для повышения приверженности к ЗГТ.

В отличие от пероральных эстрогенов, повышающих синтез антиатерогенных фракций липидов

Таблица 2. Пероральные препараты, содержащие эстрогены

Название препаратов	Тип эстрогена	Доза (мг)
Прогинова	Эстрадиола валерат	2,0
Эстрофем	Эстрадиол-17β	2,0
Овестин	Эстриол	1,0–2,0

(ХС-ЛПВП), трансдермальные эстрогены не изменяют или могут снижать его. Наиболее выраженное кардиопротективное действие оказывает фракция ЛПВП-2. Следует отметить, что на фоне трансдермальных эстрогенов именно эта фракция остается неизменной, несмотря на возможное снижение общих ХС-ЛПВП.

Крайне важно учитывать состояние кожи при назначении пластырей, т. к. наряду с возможным появлением местных кожных реакций в последующем может оставаться пигментация. В среднем от 5 до 30% пациентов прекращают лечение, особенно в жарком, влажном климате.

Монотерапию эстрогенами назначают после гистерэктомии. У женщин при интактной матке эс-

трогены обязательно сочетают с прогестагенами для профилактики гиперпластических процессов.

■ ПРОГЕСТАГЕНЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СОСТАВЕ ЗГТ

Прогестагены предупреждают развитие гиперпластических процессов в эндометрии. Их добавляют к эстрогенам в циклическом или непрерывном режиме.

Термины «прогестагены», «прогестины», «гестагены» — синонимы и употребляются для всех стероидов, которые используются в клинической практике с целью замещения эндогенного прогестерона. Прогестагены делятся на 2 основные группы:

- прогестерон и прогестероноподобные соединения;
- производные 19-нортестостерона.

■ ПРОГЕСТЕРОН И ПРОГЕСТЕРОНОПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

1. Натуральные: прогестерон.

2. Синтетические:

- структурно относящиеся к прогестерону: дидрогестерон (дюфастон);
- производные прегнана: медроксипрогестерона ацетат (МПА), мегестрола ацетат, хлормадинона ацетат, медрогестрон и ципротерона ацетат.

Производные 19-нортестостерона: норэтистерона ацетат, норгестрел, левоноргестрел.

■ РЕЖИМЫ ЗГТ

Существует три основных режима приема ЗГТ:

I — монотерапия эстрогенами или прогестагенами;

II — комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме;

III — комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в монофазном непрерывном режиме.

I. Монотерапия

- Эстрогенами: прогинова, эстрофем, эстрогель, климакс, дивигель, овестин — прерывистые курсы или непрерывный режим.

- Прогестагенами: микронизированные прогестерон (утрожестан), дидрогестерон (дюфастон), МПА, мирена — внутриматочная спираль с левоноргестрелом.

II. Комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме

- Двухфазные препараты в прерывистом циклическом режиме (дивина, климакс, климакс-норм, циклопрогинова) (табл. 4).

- Двухфазные препараты в непрерывном режиме (фемостон 1/10, 2/10).

- Двухфазные препараты с пролонгированной эстрогеновой фазой в непрерывном режиме (эстрадиол/медроксипрогестерон (дивитрен)).

- Трехфазные препараты в непрерывном режиме (эстрадиол/норэтистерона ацетат (трисеквенс)).

III. Монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме (анжелик, клиогест, фемостон 1/5)

IV. Другие препараты

■ Тиболон в непрерывном режиме (обладает эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами).

Монотерапия эстрогенами рекомендуется женщинам с удаленной маткой. Эстрогены назначают прерывистыми курсами в течение 21–28 дней с недельными перерывами или в непрерывном режиме. В России имеется опыт использования препаратов, содержащих эстрадиола валерат по 2 мг (прогинова), 17β-эстрадиол по 2 мг (эстрофем). В последнее время широко используются эстрогены в виде пластырей (климара) и гелей (эстрожель и дивигель).

Матричный пластырь с эстрадиолом климара выпускается двух размеров: 12,5 см², выделяющий 0,05 мг эстрадиола, и 25 см², выделяющий 0,1 мг эстрадиола в день. Смена пластыря производится 1 раз в неделю, он хорошо фиксируется на коже, тонкий, гибкий, незаметный. У женщин с интактной маткой в перименопаузе пластырь климара используется в течение 4 нед. с добавлением в течение последних 10–12 дней гестагенов: МПА по 10 мг в день или дидрогестерона по 10 мг в день. В постменопаузе у женщин с интактной маткой пластырь используется в непрерывном режиме с добавлением также в непрерывном режиме МПА в дозе 2,5–5 мг в день или дюфастона по 5 мг в день. Создается как бы режим монофазной терапии во избежание менструальноподобной реакции.

Эстрогенный препарат в виде геля выпускается в пакетиках с эстрадиола валератом по 0,5 и 1,0 мг (дивигель), в тубах, флаконах с 17β-эстрадиолом (эстрожель). Гель наносится ежедневно на кожу живота, бедер или ягодиц, равную по площади 1–2 ладоням пациентки. Эстрожель предпочтительнее наносить на область живота, поясницы, рук. В перименопаузе женщинам с интактной маткой к гелю добавляется дюфастон по 10 мг в день в течение последних 14 дней каждого месяца.

Для женщин в перименопаузе и перименопаузе с интактной маткой показаны двух- или трехфазные препараты, в состав которых входят эстрогены и прогестагены в циклическом режиме (табл. 4).

В связи с тем, что в состав климакса входит прогестаген — ципротерона ацетат с антиандрогенным эффектом, он особенно показан женщинам с климактерическими расстройствами и симптомами ги-

перандрогении: жирная кожа, гирсутизм и гипертрихоз, сниженный тембр голоса и др.

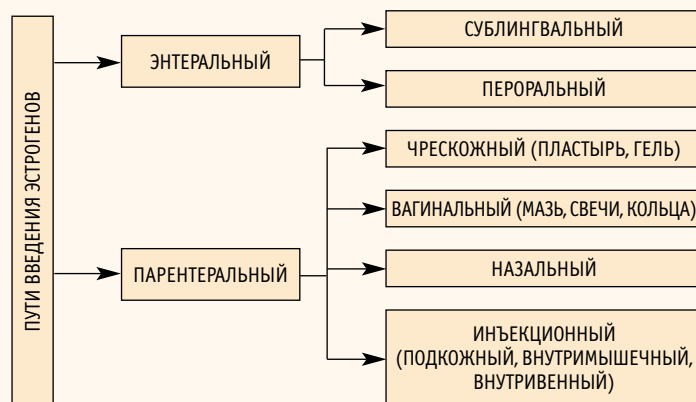
Фемостон — двухфазный препарат с микронизированным эстрадиолом 17β, гестагенный компонент представлен дидрогестероном. Наряду с положительным влиянием на симптомы климактерического синдрома, на костную и сердечно-сосудистую системы, фемостон оказывает и выраженное положительное действие при метаболическом синдроме. Он способствует снижению уровней инсулина и инсулинорезистентности, снижению атерогенных фракций липидов, особенно липопротеина (а) и гомоцистеина.

В постменопаузе (после 2 лет менопаузы) показаны следующие препараты: анжелик, фемостон 1/5, клиогест и тиболон. После субтотальной гистерэктомии более показан дивитрен, в состав которого входит эстрадиола валерат, по 2 мг/сут. в течение 84 дней, в последние 14 дней добавляется МПА 20 мг/сут.

Фемостон 1/5 — это низкодозированный препарат, состоящий из 1 мг эстрадиола 17β и 5 мг дидро-

■ Монотерапия эстрогенами рекомендуется женщинам с удаленной маткой, при интактной матке эстрогены обязательно сочетают с прогестагенами для профилактики гиперпластических процессов.

Схема 2. Пути введения эстрогенов



гестерона (дюфастона). Ценность его в том, что кроме благоприятного влияния на эндометрий он также оказывает положительный метаболический эффект.

Анжелик также представлен низкой дозой эстрадиола (1 мг). Однако главная уникальность его состоит в гестагенном компоненте, который представлен дроспиреноном — производным спиронолактона, обладающим антиминералокортикоидным, антиандрогенным прогестагенным и гипотензивным эффектом. Поэтому анжелик и фемостон могут применяться и при метаболическом синдроме.

Тиболон обладает тканеспецифическим действием на эндометрий (атрофия), эффективно снижает число приливов, головокружение, депрессию, улучшает настроение. Полагают, что это связано с повышением синтеза эндорфинов в ЦНС.

Следует отметить, что в последние годы число противопоказаний уменьшается, а противопоказания, бывшие абсолютными, становятся относительными. Это связано с тем, что в течение определенного периода времени противопоказания к гормональным контрацептивным средствам автоматически переносились на ЗГТ. Основные различия этих двух групп препаратов состоят в типах эстрогенов и дозах и типах прогестагенов. В комбинированных ЗГТ чаще используются производные прогестерона, а в оральных контрацептивах — производные норэстерона.

Противопоказаниями для ЗГТ являются:

- беременность;
- острый гепатит;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острое тромбоэмболическое заболевание;
- нелеченные опухоли половых органов и молочных желез;
- рак молочной железы (в анамнезе);
- рак эндометрия (в анамнезе);
- тяжелая дисфункция печени;
- порфирия;
- менингиома (противопоказано назначение прогестагенов).

К относительным противопоказаниям для ЗГТ относятся миома матки, эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз и эмболия в анамнезе, семейная гипертриглицеридемия, желчнокаменная болезнь, эпилепсия, повышенный риск развития рака молочной железы (анамнез). Среди относительных противопоказаний в настоящее время выделены заболевания, при которых может быть применена парентеральная ЗГТ. К ним относятся заболевания печени и поджелудочной железы, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболические заболевания (в анамнезе), мигрени, врожденная гипертриглицеридемия.

Полагают, что продолжительность ЗГТ должна составлять в среднем 5 лет, если говорить о реальной профилактике остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и терапии УГР.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЗГТ

Перед назначением ЗГТ следует произвести тщательное обследование женщины: изучить анамнез,

обращая особое внимание на онкологические заболевания, тромбоэмболии, реакцию на комбинированные гормональные контрацептивы в анамнезе, заболевания печени и пр.

Обязательными обследованиями являются:

- гинекологическое исследование с онкоцитологией;
- УЗИ половых органов с обязательной оценкой толщины эндометрия;
- пальпация молочных желез и маммография;
- измерение АД;
- определение уровня глюкозы, ТТГ.

По показаниям проводят:

- определение E_2 , ФСГ, липидного спектра в сыворотке крови;
- ЭКГ;
- консультацию врачами-специалистами (невропатологом, кардиологом, терапевтом, урологом, эндокринологом);
- денситомрию (DEXA).

При толщине эндометрия до 5 мм ЗГТ не противопоказана.

После назначения ЗГТ рекомендуется, особенно в первые 3 мес., ведение индивидуального «менструального» календаря с регистрацией менструально-подобной реакции и возможных кровянистых выделений из матки и побочных реакций.

Суммарный положительный эффект ЗГТ характеризуется:

- уменьшением типичных климактерических симптомов у 90—95% женщин;
- улучшением течения депрессии;
- улучшением течения УГР у 85% женщин;
- улучшением состояния волос, кожи и мышечно-го тонуса;
- снижением риска переломов шейки бедра и позвонков на 35—40%;
- снижением частоты инфаркта миокарда у 35—50% женщин, рано начавших прием ЗГТ до формирования атеросклеротической бляшки;
- снижением частоты рака толстой кишки до 30%.

АЛЬТЕРНАТИВА ЗГТ

При наличии противопоказаний и/или непереносимости ЗГТ возможно использование альтернативных методов лечения. К ним относятся селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (тамоксифен, ралоксифен), фитоэстрогены, фитогормоны, гомеопатические средства, антидепрессанты, масло вечерней примулы, статины, антирезорбтивные средства при остеопорозе.

Таблица 3. Препараты эстрогенов для парентерального введения, зарегистрированные в России

Препараты	Состав	Доза, мг/сут.
	<i>Пластыри</i>	
Климара 7-дневный	эстрадиол	0,05
	<i>Гель</i>	
Дивигель	эстрадиол	0,5–1,0
Эстрожель		1,5

Таблица 4. Состав 2-фазных препаратов для ЗГТ, зарегистрированных в России

Препарат	Эстрогенный компонент	Доза, мг/сут.	Прогестагенный компонент	Доза, мг/сут.
Дивина	Эстрадиола валерат	2,0	МПА	10,0
Климен	Эстрадиола валерат	2,0	Ципротерона ацетат	1,0
Климонорм	Эстрадиола валерат	2,0	Левоноргестрел	0,15
Фемостон 2/10	17β-эстрадиол	2,0	Дидрогестерон	10,0
Фемостон 1/10	17β-эстрадиол	1,0	Дидрогестерон	10,0

В России широко используются препараты, в которых содержится цимицифуга рацемоза (климадинон, климактоплан, ременс).

Фитогормоны и фитоэстрогены могут применяться при наличии противопоказаний к ЗГТ. Они могут играть важную роль в профилактике и лечении многих заболеваний, развившихся в климактерии, особенно у женщин, больных раком молочной железы и гениталий.

Важно отметить, что ЗГТ не всегда правильно воспринимается пациентками, в частности, в силу низкой приверженности к ней. Основными причинами этого являются недостаточная, а иногда и неверная информированность женщин, отрицательное отношение к возможному появлению кровянистых выделений; страх перед развитием рака матки и молочных желез.

Усилить приверженность к ЗГТ возможно путем повышения уровня знаний как врачей, так и женщин об ее эффективности при оптимальной продолжительности лечения и индивидуализации подбора препарата с учетом факторов риска, а также особенностей течения и фазы климактерии. Важным является совершенствование препаратов и систем для ЗГТ с учетом доз, типов гормонов, путей их введения, а также внедрения в практику селективных модуляторов эстрогенных рецепторов и фитоэстрогенов. Безусловно, важную роль играет стиль жизни, характер питания.

Конечная цель ЗГТ — это сохранение здоровья женщин, реальная профилактика и лечение обмен-

ных нарушений и, самое главное, улучшение качества жизни.

В настоящее время принято выделять «окно терапевтических воздействий ЗГТ» с целью получения максимального профилактического и лечебного эффекта. Это «окно» открывается в перименопаузе, особенно в случае появления типичных симптомов климактерического синдрома, а также при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и переломов костей, старческой деменции. «Окно» может открыться и ранее — после овариэктомии, при преждевременной (37–40 лет) и ранней менопаузе (41–45 лет), длительной аменорее в репродуктивном возрасте. Его закрытие происходит в пожилом возрасте (старше 65 лет) или после 7–10 лет постменопаузы, когда устанавливается иной гомеостаз, резко уменьшается число гормональных рецепторов в сосудистой системе. Поэтому профилактическая роль ЗГТ, заключающаяся в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний, постменопаузального остеопороза, деменции и пр., не реализуется при позднем начале ЗГТ, когда уже сформировались атеросклеротические бляшки и развился остеопороз и др.

■ У 90–95% женщин на фоне приема ЗГТ уменьшаются проявления климактерических симптомов.

