

Климактерический период: возможности заместительной гормональной терапии

Д.м.н., доцент Р.А. Саидова
Профессор А.Д. Макария

Кафедра акушерства и гинекологии
ММА им. И.М. Сеченова

У женщин после 42 лет менструальный цикл нередко изменяется, происходит его укорочение или удлинение, а после 45-47 лет цикл становится нерегулярным. Уменьшается количество созревающих фолликулов, чувствительность оставшихся фолликулов яичника к стимуляции гонадотропинами снижается, повышается порог чувствительности гипоталамуса к эстрогенам. Ускоряется гибель ооцитов и атрезия примордиальных фолликулов, в фолликулах уменьшается количество слоев клеток гранулезы и клеток теки – основных источников синтеза и секреции стероидов. Гормональная активность стромы не изменяется – происходит секреция андростендиона и небольшого количества тестостерона. Изменения, происходящие в яичниках, ведут к увеличению интервалов между циклами или выпадению циклов с аменореей. По механизму отрицательной обратной связи увеличивается уровень гонадотропинов. Содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) начинает повышаться с 40 лет, лютеинизирующего (ЛГ) – с 45 лет. После менопаузы содержание ЛГ возрастает в 3 раза, ФСГ в 10-20 раз (рис. 1).

Эстрон – основной эстроген у женщин после менопаузы, образуется из предшественника тестостерона - андростендиона. Основным внежелезистым источником образования эстрона является жировая ткань, поскольку жировые клетки способны к ароматизации андрогенов. У женщин с ожирением происходит усиленное превращение андростендиона в эстрон, который в свою очередь поддерживает функцию эстрогензависимых органов (молочные железы, матка, влагалище и вульва).

С возрастом в органах-мишенях происходят изменения согласно снижению уровня эстрогенов: влагалище становится меньше, в основном уменьшается верхний отдел, эпителий влагалища становится бледным и сухим; малые половые губы становятся бледными и сухими, уменьшается содержание жировой ткани в больших половых губах; мышцы, поддерживающие матку и влагалище, теряют тонус, что нередко приводит к выпадению матки. Эндометрий становится рыхлым, атрофичным, с множественными петехиальными кровоизлияниями; количество эндометриальных желез значительно уменьшается; миометрий атрофируется и матка уменьшается в размерах. Фибромиомы, если имеются, уменьшаются в размерах, но полностью не исчезают. Молочные железы теряют эластичность и форму. Кости теряют кальций, в результате чего возникает **остеопороз**, часто сопровождающийся болями, искривлением позвоночника и частыми переломами костей. **В постменопаузе происходит повышение уровня гонадотропинов и возникает дефицит эстрогенов.** По характеру проявлений и времени возникновения климактерические расстройства можно разделить на 3 группы: вазомоторные, атрофические и поздние обменные нарушения.

Вазомоторные нарушения

Приливы жара отмечают более 50% женщин в менопаузе. Приливы характеризуются неожиданным покраснением кожи головы, шеи и груди, сопровождающимся ощущением сильного жара и потоотделением; возникают на фоне снижения ранее установившегося уровня эстрогенов; могут продолжаться от нескольких секунд до нескольких минут, возникают чаще и бывают более всего выраженными ночью или во время стрессовых ситуаций (рис. 2). Начало прилива, по-видимому, совпадает с началом выброса ЛГ. Другие симптомы: гипергидроз, колебания АД, головная боль, нарушения сна, озноб, симпатoadреналовые кризы. Эмоционально-психические расстройства: раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо. Вазомоторные расстройства у большинства женщин продолжаются 1-2 года.

Термины "климакс" и "менопауза" в настоящее время применяются достаточно редко. Принята следующая терминология:

Пременопаузальный период – от 45 лет до наступления менопаузы (по определению ЮНЕСКО, молодым считается человек до 42 лет).

Перименопаузальный период – пременопаузальный период и 2 года после менопаузы.

Менопаузу определяют как аменорею длительностью 6-12 мес у женщин старше 45 лет; последняя менструация в среднем наступает в возрасте 50 лет.

Постменопаузальный период – начинается после менопаузы и длится до смерти женщины.

Атрофические нарушения

Урогенитальные: сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, учащенное мочеиспускание. Атрофия слизистой оболочки влагалища приводит к атрофическому вагиниту, зуду вульвовагинальной области. Изменения уретры с истончением слизистой оболочки приводят к дизурии, частым и сильным позывам к мочеиспусканию и недержанию мочи, часто возникает цистит.

Кожа и придатки: сухость кожи, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос.

Поздние обменные нарушения

Остеопороз

Характеризуется уменьшением общего объема костной ткани, приводящим к повышенной склонности к переломам, обусловленным уменьшением содержания андростендиона, который вызывает снижение активности остеобластов и повышает чувствительность костной ткани к паратиреоидному гормону, вызывает уменьшение плотности и массы костной ткани в корковом слое губчатых костей. При остеопорозе усиливается резорбция костной ткани и снижается остеогенез в течение 3-7 лет после менопаузы. Разрушение кости происходит быстрее всего после овариэктомии (кастрации) у женщин моложе 45 лет.

Компрессионные переломы позвоночника в типичных случаях наблюдаются в позвонках Th₈-L₃, происходят приблизительно у 25% женщин старше 60 лет. Они могут вызвать острую, продолжающуюся в течение нескольких месяцев боль в спине или проходят относительно безболезненно. **Перелом бедра** с характерной локализацией в шейке и межвертельных областях бедренной кости часто (в 32% случаев) возникает как у женщин, так и у мужчин старше 65 лет. В среднем 16% женщин с переломами бедра умирают в течение 4 мес после травмы от пневмонии или тромбоэмболии легочной артерии. Переломы происходят также в дистальной части лучевой кости.

Боль в спине может сохраняться длительное время после перелома позвонка вследствие деформации позвоночника и изменения его механики. Часто отмечают уменьшение роста, а результатом множественных переломов может быть выраженный кифоз.

Диагноз. Рентгенография позвоночника выявляет снижение плотности кости с подчеркнутостью кортикальных контуров. Появление на рентгенограмме подобных отклонений возможно лишь при потере не менее 30% костной ткани. Клиновидные деформации и компрессионные переломы на рентгенограмме позвоночника также предполагают наличие остеопороза. В настоящее время **существуют методы, позволяющие производить серийные измерения в позвонках с помощью количественной компьютерной томографии (ККТ).** Используя ККТ, потерю губчатого вещества позвонков у женщин пременопаузального возраста, перенесших овариэктомию, удается выявить уже к 12-му месяцу после операции, когда с помощью других методов еще нельзя обнаружить изменений.

Выявлена обратная корреляция между уровнями эстрогена, эстрадиола и экскрецией кальция с мочой. Отмечена также обратная корреляция между массой тела или избытком жира и экскрецией кальция, что находит отражение в более частом наступлении остеопороза у худых женщин. Считается, что курение ускоряет развитие остеопороза.

Лечение: Больным с остеопорозом показано потребление по меньшей мере **1000-1500 мг кальция в день.** С пищей поступает около 500 мг кальция, поэтому рекомендуется назначение препаратов кальция в виде добавок; экзогенный кальций снижает скорость резорбции кости и частоту переломов у больных остеопорозом с недостаточным обычным потреблением кальция. **Всем предрасположенным к остеопорозу женщинам начинать прием кальция следует еще до менопаузы.**

Кальцитонин ингибирует активность остеокластов, снижает скорость резорбции кости и частоту переломов при остеопорозе, препарат применяют парентерально. Также назначают **фторид натрия и витамин D** (400 МЕ в день).

Сердечно-сосудистые заболевания

Риск инфаркта миокарда у женщин до менопаузы значительно ниже, чем у мужчин того же возраста. У женщин после менопаузы этот риск повышается (рис.3). **Эстрогены значительно снижают уровни липопротеинов низкой плотности, сыровоточного холестерина и увеличивают уровень липопротеинов высокой плотности,** что способствует предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца). Недостаток эстрогенов в организме приводит к изменениям состава крови, способствующим снижению эластичности сосудов, в том числе коронарных, нарушается снабжение сердечной мышцы кислородом, появляется угроза развития инфаркта миокарда. В одном исследовании были получены данные о значительном учащении случаев ишемической болезни сердца у женщин через 10-20 лет после спонтанного прекращения менструаций, которое произошло до 40-летнего возраста. Авторы установили, что содержание

холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у этих женщин значительно выше, чем у тех, у которых менопауза наступала в нормальные сроки.

Лечение

Абсолютные противопоказания:

1. Злокачественные новообразования;
2. Острые и хронические заболевания печени;
3. Острые тромбозы сосудов;
4. Нейроофтальмологические сосудистые заболевания.

Относительные противопоказания:

1. Судорожный синдром;
2. Гипертензия;
3. Наследственная гиперлипидемия;
4. Мигрень.

Заместительная терапия эстрогенами обычно приводит к прекращению приливов и ночного потоотделения, оказывает хорошее профилактическое и лечебное действие при атрофическом вагините и дегенеративных процессах в уретре и мочевом пузыре. Эстрогены уменьшают частоту и выраженность приливов, обычно проходят и “эмоциональные” симптомы – депрессия, бессонница, раздражительность. **Развитие остеопороза можно предупредить ранней заместительной терапией эстрогенами.** Если лечение начато в течение 3 лет с момента последней менструации, то разрушение костей не происходит и даже происходит образование новой костной ткани. Предупредить остеопороз легче, чем лечить. Медикаментозные средства способны лишь замедлить скорость потери, но малоэффективны для восстановления утраченной костной массы. **Если лечение начинают позднее 3 лет со времени последней менструации, то разрушения кости не происходит, но не происходит и образование новой костной ткани.** При наличии у больной остеопороза риск осложнений явно превышает ожидаемые положительные результаты применения эстрогенов.

В настоящее время в постменопаузе для заместительной гормональной терапии применяются натуральные эстрогены:

- **17 β -эстрадиола и производные – эстрадиол валерат, микронизированный эстрадиол;**
- **конъюгированные эстрогены – эстронсульфат, эстрон пиперазин;**
- **эстриол и производные – эстриол сукцинат.**

При приеме внутрь эстрогены быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте и метаболизируются в печени. Значительная часть (30-50%) принятого внутрь гормона инактивируется и экскретируется с мочой. Остальная часть выделяется с желчью в кишечник, прежде чем он попадает в системный кровоток. При назначении эстрадиола внутрь концентрация эстрогена в крови выше, чем эстрадиола, и ниже физиологического уровня, поэтому для достижения максимального биологического эффекта требуется введение довольно высоких доз эстрогенов.

При определении влияния различных доз натуральных эстрогенов на эндометрий установлено, что для достижения полноценной пролиферации эндометрия необходима суммарная доза **эстрадиол валерата**, равная 80 мг (5-6 мг/сут 14 дней), **конъюгированных эстрогенов** – 60 мг (4-5 мг/сут 14 дней) и 120-150 мг **17 β -эстрадиола** (10-11 мг/сут 14 дней).

Средняя доза **17 β -эстрадиола** в препаратах для заместительной терапии составляет 1 мг/сут, таким образом суммарная доза равна всего 21 мг; **эстрадиол валерата** – 2 мг/сут, суммарная доза 42 мг; **премарина** 0,625 или 1,25 мг конъюгированных эстрогенов, прием с 5-го дня цикла 3 недели, с 15-го по 21-й дни приема дополнительно гестагеновый препарат.

Для парентерального введения препаратов эстрогена в настоящее время используют способы введения: чрескожный (пластырь), наружные (мазь), внутримышечный, подкожный (имплантаты). Парентерально введенный **эстрадиол** быстрее достигает органов-мишеней и оказывает терапевтический эффект в дозе 0,05 мг/сут, так как исключается первичный метаболизм в печени. Эстрадиол наносят однократно ежедневно на кожу в области передней брюшной стенки, внутренней поверхности бедер или ягодиц на площадь, равную 1-2 ладоням.

Прогестины не рассматриваются в качестве самостоятельных лечебных средств, поскольку обладают антиэстрогенными свойствами. Назначение прогестинов нивелирует благоприятное воздействие эстрогенов, в частности на липидный обмен, поэтому рациональным считается назначение эстрогенов и прогестагенов в циклическом режиме.

В практике применяют два класса прогестагенов:

А. Прогестерон и его производные:

1. *ретропрогестерон*;
2. *17 α -оксипрогестерон – медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат*
3. *мегестрола ацетат*;

В. Синтетические прогестагены (прогестины) – производные 19-норстероидов, препараты с левоноргестеролом.

При выборе того или иного препарата для заместительной гормональной терапии важно учитывать индивидуальные особенности женщины (прежде всего гормональный профиль) и дозы эстрогена и гестагена.

Доза эстрогенов должна быть минимальной, но достаточной для того, чтобы снять признаки и симптомы эстрогенной недостаточности. В настоящее время эстрогены применяются чаще перорально. *Дозы 1–2 мг эстрадиола* в день достаточны для снятия симптомов менопаузы. В ряде случаев предпочтение стоит отдавать другим способам введения эстрадиола, в том числе вагинальному (кремы) и трансдермальному (пластыри).

Необходимо, чтобы доза гестагена была достаточной для профилактики возможного гиперпластического действия эстрогенов на эндометрий, но при этом не приводила к уменьшению благоприятных эффектов эстрогенов в отношении липидного и минерального обмена, функциональной активности центральной нервной, сердечно-сосудистой систем. Установлено, что *прогестерон и его производные ингибируют процесс восполнения количества рецепторов эстрадиола, уменьшая тем самым захват эстрогенов и “бесконтрольную” стимуляцию ими клеток-мишеней.* Оправданным, следовательно, является применение такой схемы, при которой эстрогены применяют циклически с добавлением прогестинов в конце каждого цикла. Оптимальным является введение прогестагенов в течение 10–12 дней каждого цикла эстрогенной терапии. В связи с этим большинству женщин в пре-, пери- и ранней постменопаузе следует рекомендовать для проведения заместительной терапии секвенциальный препарат *Климонорм*, содержащий оптимальное сочетание эстрадиола валерата и левоноргестрела. В этом препарате содержание левоноргестрела составляет 150 мг, что вполне достаточно для предотвращения риска гиперплазии эндометрия, не изменяет положительного воздействия эстрадиола на уровень атерогенных липидов в плазме крови. Кроме того, левоноргестрел достоверно усиливает анаболическое действие эстрогенов на костную ткань, обеспечивая эффективную защиту от остеопороза.

Быстро и эффективно воздействуя на вазомоторные проявления, Климонорм уменьшает выраженность психоэмоциональных симптомов, таких как раздражительность, депрессивное настроение, бессонница, улучшая качество жизни женщины в социальной и интимной сферах.

В постменопаузе (после 2 лет) показаны препараты *медроксипрогестерон и норэтистерон* с пролонгированным действием эстрогенов (в течение 70 дней и последние 14 дней с добавлением прогестагена). При лечении урогенитальных расстройств эффективна местная терапия эстрогенами: эстриол в свечах и кремах. Эстриол также с успехом используется в комплексе пред- и послеоперационной терапии при влагалищных операциях.

Заключение

Развитие постменопаузального остеопороза и возможность его предотвращения с помощью терапии эстрогенами служит наиболее убедительным аргументом в пользу профилактического применения эстрогенов у женщин после наступления менопаузы.

Лечение эстрогенами абсолютно противопоказано при тяжелых поражениях печени, порфирии, патологии сосудов мозга, тромбоэмболии глубоких вен, а также при злокачественной меланоме. *Относительными противопоказаниями*, требующими принятия решения в каждом отдельном случае и глубокого обследования больных, являются гипертензия, холецистит, холелитиаз, панкреатит, выраженные отеки сердечного и почечного происхождения и аллергия к конкретным эстрогенным препаратам.

Приложение к статье:

Контрацептивные эстрогены: ПРЕМАРИН (Wyeth-Lederle); Эстрадиол валерат + левоноргестрел: КЛИМОНОРМ (Shering AG)

По количеству приливов определяют тяжесть течения климактерического синдрома:

1. Легкая форма – до 10 приливов в сутки, общее состояние и работоспособность не нарушены.
2. Средней тяжести – 10-20 приливов в сутки, головная боль, боль в области сердца, ухудшение общего состояния и снижение работоспособности.
3. Тяжелая форма – более 20 приливов в сутки, значительная или полная потеря трудоспособности.