

## Некоторые практические аспекты заместительной гормональной терапии в пре-, пери- и постменопаузе (клиническая лекция)

Т.И. Рубченко

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Обсуждаются клинические проявления и целесообразность применения гормональных препаратов в пери-, пре- и постменопаузе. *Ключевые слова:* ЗГМ, эстроген-гестагенные препараты, перименопауза.

За последние 5–10 лет проведена большая работа по внедрению в сознание и практику гинекологов необходимости, пользы и возможностей заместительной гормональной терапии (ЗГТ) женщинам в пери- и постменопаузе. Большинство интересующихся проблемой гормональной коррекции возрастных нарушений в репродуктивной системе осведомлены об основных принципах ЗГТ: применяемых препаратах, дозах и способах введения, противопоказаниях, необходимом наборе обследований до и во время терапии. Но настойчивая пропаганда пользы ЗГТ имеет и свои отрицательные стороны. Многие врачи, не вдаваясь в сложности и тонкости периода, переходного от репродуктивного к постменопаузальному, уже при первых признаках изменения менструального цикла, а иногда и без этих изменений, руководствуясь только возрастом женщины (40–45 и больше) рекомендуют начинать заместительную гормональную терапию с целью профилактики еще несуществующих климактерических нарушений. При этом они забывают, что раннее начало ЗГТ автоматически приведет к большей ее продолжительности, а это чревато увеличением риска заболевания раком молочной железы. Этому же, а также, возможно, и увеличению риска развития рака эндометрия, может способствовать назначение ЗГТ в пременопаузе и при той разновидности перименопаузы, когда имеется гиперэстрогения, и введение экзогенных эстрогенов, даже в сочетании с прогестагенами, является нежелательным. «Жертвы» активной агитации сами часто являются на прием к специалисту с желанием или даже требованием назначить им гормональную терапию, так как им уже больше 40–45 лет, или у них стало повышаться артериальное давление, или снизилось либидо, или появились какие-то другие симптомы. Следует помнить, что из всех симптомов, включенных в известный всем «индекс Куппермана», показанием для назначения ЗГТ являются только горячие приливы и повышенная ночная потливость. При их отсутствии все остальные симптомы необязательно связаны с климаксом. Разве не бывает бессонницы, головной боли, головокружений или снижения либидо в 25–35 лет? Несвоевременная, а следовательно ненужная в данный момент ЗГТ (эстроген-гестагенная), может в последующем вызвать отрицательное отношение к ЗГТ и препятствовать ее распространению. Следует помнить, что ЗГТ должна назначаться не тогда, когда к ней нет противопоказаний, а тогда, когда есть показания и отсутствуют противопоказания. Кроме того, необходимо уточнить, что коррекция нарушений менструального цикла в пре- или перименопаузе с помощью гестагенов является разновидностью ЗГТ.

Поэтому, прежде чем остановиться на практических аспектах ЗГТ, уточним показания для нее и время начала. Для этого необходимо четко определить и разграничить термины пременопауза, перименопауза и постменопауза. По принятой у нас классификации пременопауза является частью перименопаузы и, используя эти определения, об одной и той же женщине можно сказать, что она находится в пременопаузальном и перименопаузальном периодах одновременно. Это усложняет выбор тактики ведения, в частности, выбор ЗГТ. Периоды должны быть четко разграничены. Поэтому предпочтительней использовать следующее определение этапов переходного периода.

**Пременопауза** – это период, наступающий сразу за репродуктивным, характеризуется незначительно повышенным уровнем ФСГ в раннюю фолликулярную фазу цикла, вероятно из-за снижения секреции ингибина гранулезой стареющих яичников, так как уровень эстрадиола в этом периоде остается нормальным. Клинически это проявляется **укорочением менструального цикла (22–25 дней вместо обычных 28–30 при неизменной кровопотере) вследствие укорочения фолликулярной фазы его и/или увеличением количества теряемой крови из-за недостаточной продолжительности второй фазы цикла.**

Укорочение фолликулярной фазы цикла является результатом повышенной секреции гипофизом фолликулолестимулирующего гормона. Большое количество ФСГ вызывает более быстрое созревание яйцеклетки, при этом повышается вероятность наступления беременности при незащищенном половом акте уже в ближайшие после менструации дни, которые принято считать «безопасными». После исключения анатомических причин кровотечений (субмукозная миома, полипоз эндометрия, внутренний эндометриоз, нарушенная маточная или внематочная беременность) с помощью трансвагинального ультразвукового сканирования, гистероскопии с или без диагностического выскабливания, а также нарушений свертывающей системы крови, кровотечение можно считать дисфункциональным и проводить гормональную коррекцию его. Необходимости в исследовании содержания гормонов в крови нет, больше данных о функции яичников можно получить из анализа цикличности кровяных выделений (менструального календаря) и данных УЗИ.

**Лечение нарушений менструального цикла в этом периоде** проводится в основном гестагенами. Их назначают в течение 10–12 дней каждый месяц, обычно с 16 по 25 дни цикла. В течение многих лет для этих целей мы могли использовать фактически один препарат – норэтистерон ацетат (фирменные названия – норколут, примолут-нор), в дозе 5–10 мг в сутки. Реже применяли инъекции пролонгированного препарата – 17-оксипрогестерон ацетата, обычно на 14, 17 и 21 дни цикла по 125 мг в/м. В последние годы диапазон доступных для применения препаратов гестагенов значительно расширился. Появился препарат оргаметрил фирмы «Органон», содержащий 5 мг линестренола, но он, как и норэтистерон, являясь производным 19-норстероидов, обладает достаточно выраженным андрогенным и анаболическим влиянием. Оба они могут приводить к увеличению массы тела, а главное, оказывать неблагоприятное влияние на липидный спектр крови – увеличивать содержание атерогенной фракции – липопротеидов низкой плотности и снижать концентрацию антиатерогенной фракции – липопротеидов высокой плотности, что не желательно для женщин этой (и старше) возрастных групп. С этой точки зрения внушает оптимизм недавно появившийся на нашем рынке препарат фирмы «Солвей Фарма» – дюфастон, в состав которого входит производное прогестерона – дидрогестерон (10 мг в таблетке). Этот аналог природного прогестерона не имеет андрогенной или анаболической активности, не оказывает отрицательного влияния на липидный профиль и углеводный обмен. Назначается по 10–20 мг в сутки с 11 по 25 дни цикла. Женщинам, нуждающимся в контрацепции и не имеющим противопоказаний для применения оральных контрацептивов, а именно, некурящим, без гипертензии и ожирения, можно рекомендовать оральные контрацептивы с минимальным содержанием этинилэстрадиола и с гестагенами «третьего поколения» – марвелон, мерсилон, силест. Заместительная эстроген-гестагенная терапия в этом периоде патогенетически необоснована, так как дефицита эстрогенов пока нет.

Укорочение фолликулярной фазы цикла, недостаточность лютеиновой фазы со временем сменяются ановуляцией и менструации становятся нерегулярными, более редкими, наступает **перименопауза**. Ановуляция может быть двух типов: по типу атрезии фолликулов – с гипоестрогенией и по типу персистенции фолликулов – с гиперэстрогенией. Влияние прогестерона отсутствует и в том и в другом случае.

В первом случае менструации, как правило, бывают редкими и необильными, у этих женщин появляются приливы.

Во втором случае часты дисфункциональные маточные кровотечения на фоне гиперпластических процессов эндометрия. Приливы в этом случае нехарактерны. У некоторых женщин имеют место оба механизма ановуляции – по типу персистенции на ранних этапах перименопаузы, сменяющиеся по мере приближения менопаузы атрезией фолликулов.

В случае редких и скудных менструаций с целью контроля цикла и купирования горячих приливов следует рекомендовать эстроген-гестагенную заместительную гормональную терапию (ЗГТ). О препаратах для ЗГТ будет сказано ниже. В случае ановуляции по типу персистенции фолликула, гиперэстрогении, дисфункциональных маточных кровотечений и, особенно, при гиперпластических процессах в эндометрии применяются гестагены (см. выше).

В случае отсутствия менструаций в течение года констатируется **постменопауза, период, характеризующийся низким содержанием эстрогенов в крови на фоне значительного повышения уровня ФСГ**.

Период	Клинические нарушения	Характер нарушений	Терапия
Пременопауза	Укорочение межменструального промежутка	а. Укорочение фолликулярной фазы	Низкодозированные КОК
		б. Неполноценная лютеиновая фаза	Гестагены
Перименопауза	1. Ациклические кровотечения	Персистенция фолликула	Гестагены
	2. Олигоменорея, приливы	Атрезия фолликула	ЗГТ
Постменопауза	1. Приливы, атрофия уrogenитального тракта, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания	Атрофия эндометрия	ЗГТ
		2. Кровянистые выделения	а. Атрофия эндометрия
		б. Гиперплазия эндометрия	Гестагены
		в. Аденокарцинома эндометрия	Оперативное лечение

Практически все органы и ткани организма (матка, молочные железы, кожа, костная ткань, сердце, сосуды) являются мишенями для эстрогенов и их дефицит проявляется функциональными и анатомическими изменениями в этих органах и тканях:

- происходят атрофические изменения органов репродуктивной системы – уменьшение размеров матки, укорочение и сужение влагалища, истончение его слизистой, исчезновение поверхностных клеток, уменьшение содержания гликогена, изменения РН в щелочную сторону, резкое уменьшение количества лактобацилл и т.д.;
- атрофические изменения кожи;
- железистый компонент молочных желез замещается жировой тканью – и это, пожалуй, единственная положительная сторона дефицита эстрогенов;
- нарушается синтез липидов в печени в сторону преобладания атерогенных фракций их;
- замедляется кровоток в сосудах и создаются условия для отложения холестерина на стенках сосудов;
- нарушаются процессы ремоделирования костной ткани, процессы резорбции начинают преобладать над формированием костной ткани, развивается остеопения и остеопороз, что приводит к повышенному риску переломов при минимальной травме или даже без нее, как в случае компрессионных переломов позвонков.
- изменяется синтез нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, что приводит к изменениям в психической, познавательной сферах, способствует развитию депрессий, болезни Альцгеймера и т.д.

В этом периоде большинство женщин нуждается в ЗГТ с лечебной или профилактической целью. С целью купирования приливов ЗГТ назначается на 1–2 года. Если при отмене или перерыве в приеме таблеток приливы возобновляются, курс ЗГТ начинают заново. Для лечения или профилактики остеопороза требуется более длительное применение гормональной терапии, в течение 5–10 лет. Это также способствует снижению риска развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Известно, что симптомы климактерического синдрома, уrogenитальной атрофии, неблагоприятный профиль липидов, нарушения процесса ремоделирования костной ткани и прочие неблагоприятные последствия дефицита эстрогенов нивелируются именно препаратами эстрогенов. Добавление прогестагенов из-за неблагоприятного влияния большинства из них на профиль липидов и некоторые факторы свертывающей системы крови является вынужденной мерой для предупреждения развития гиперпластических процессов эндометрия.

Наиболее благоприятный режим ЗГТ – «чистые» эстрогены, можно назначать только женщинам с удаленной маткой. Всем же остальным эстрогены назначают **только** в сочетании с прогестагенами, так называемые **комбинированные эстроген-прогестагенные препараты**, которые, в свою очередь, делятся на:

1. «последовательные или циклические», в которых каждая таблетка обязательно содержит установленную дозу эстрогена, а прогестаген содержат только последние 10–12 таблеток (двухфазные препараты – климонорм, цикло-прогинова, дивина и трехфазные – трисеквенс);
2. «постоянные» комбинированные, каждая таблетка которых содержит и эстроген, и прогестаген (клиогест).

В прежние годы 2-фазные препараты применялись циклически, в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом (климонорм, цикло-прогинова, дивина), во время которого «кровотечение отмены» могло быть или не быть, а вот вазомоторные симптомы часто возобновлялись. В связи с достаточно быстрой реакцией липидного метаболизма на введение и прекращение введения гормонов имеют место нежелательные флюктуации липидного профиля. Отмечено также менее выраженное (положительное) влияние циклических режимов ЗГТ на процессы ремоделирования костной ткани. **Поэтому, последние рекомендации ведущих специалистов в этой области – назначение эстрогенов в непрерывном режиме, с добавлением гестагенов или циклически (10–12 дней каждый месяц или реже – 1 раз каждые 2 или 3 месяца) или постоянно.** Появились и готовые формы для такой терапии, например фемостон («Солвей Фарма»), трисеквенс и клиогест («Ново-Нордиск»). Первые 2 (фемостон и трисеквенс) обычно применяют в перименопаузе и в первые 2 года постменопаузы. Препараты с постоянным содержанием прогестагенов (клиогест) назначают женщинам с длительностью менопаузы не менее 2 лет. Следует помнить, что гестагенный компонент трисеквенса и клиогеста представлен норэтистероном, производным 19-норстероидов, обладающим некоторыми андрогенными свойствами, гестагенный же компонент фемостона представлен вышеописанным дидрогестероном (дюфастоном). Фемостон в каждой таблетке (всего их 28) содержит 2 мг 17-бета-эстрадиола, а в последние 14 добавлено 10 мг дидрогестерона.

Как уже упоминалось выше, женщинам с удаленной маткой можно назначать только эстрогены. Но существует ряд состояний у больных с удаленной маткой, когда им также предпочтительней комбинированный режим:

1. Аденокарцинома матки 1 стадии в анамнезе.
2. Эндометриоз (распространенный) в анамнезе.
3. Остеопороз.
4. Выраженная гипертриглицеридемия.

Итак, в настоящее время мы имеем возможность пользоваться широким выбором готовых препаратов для ЗГТ, с учетом индивидуальных особенностей, и, имея в наличии «чистые» эстрогены, можем сами комбинировать их с наиболее подходящим для нее гестагеном.