

## Лечение и профилактика климактерических расстройств

В.П. Сметник

Отделение гинекологической эндокринологии НИЦ акушерства,  
гинекологии и перинатологии РАМН

Лечение и профилактика климактерических расстройств включает в себя использование препаратов половых гормонов, негормональных средств и немедикаментозных методов. В последние 10–15 лет общепринятым является использование препаратов половых гормонов как с профилактической, так и лечебной целью. К сожалению, в нашей стране негативное отношение врачей к гормональной контрацепции автоматически переносится на заместительную гормонотерапию (ЗГТ). Создается впечатление, что несмотря на интенсивную пропаганду ЗГТ подавляющее большинство врачей и женщин смирились с неизбежностью климактерических расстройств, а страх перед онкологическими заболеваниями делает невозможным преодоление этого стереотипа.

В настоящее время существуют следующие основные положения, касающиеся ЗГТ:

- 1) использование лишь природных эстрогенов и их аналогов;
- 2) применение эстрогенов в низких дозах, которые соответствуют уровню эндогенного эстрадиола в ранней фазе пролиферации у молодых женщин;
- 3) сочетание эстрогенов с прогестагенами или (редко) андрогенами с целью предупреждения гиперпластических процессов в эндометрии, а также снижения частоты рака эндометрия.

Хотя природные эстрогены (табл. 1) уступают синтетическим по активности, однако они имеют ряд преимуществ, в частности не оказывают выраженного действия на печень, факторы коагуляции, углеводный обмен и др. При монотерапии эстрогенами в непрерывном режиме у 7–15% женщин с интактной маткой развивается гиперплазия эндометрия. Отмечается также повышение частоты рака эндометрия в 2–9 раз по сравнению с популяцией женщин, не получающих лечение.

В постменопаузе к эстрогенам обязательно добавляют прогестагены (циклически в течение 10–12–14 дней), что позволяет избежать гиперплазии эндометрия. При таком лечении частота рака эндометрия даже ниже, чем у нелеченных пациенток. Выделяют два класса прогестагенов:

- 1) прогестерон и его производные,
- 2) синтетические прогестагены (производные 19-нортестостерона) (табл. 2).

Производные 19-нортестостерона обладают частичной андрогенной активностью, поэтому они стимулируют липопротеинлипазу печени, снижая синтез липопротеидов высокой плотности с одновременным повышением уровня липопротеидов низкой плотности, что повышает риск развития атеросклероза. Производные 17-ОН-прогестерона оказывают слабое андрогенное действие по сравнению с их гестагенной активностью и практически не снижают благоприятный эффект эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Прогестагены нового поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат) также не влияют на обмен липопротеидов.

Существуют две основных схемы ЗГТ:

- 1) Монотерапия эстрогенами рекомендуется женщинам с удаленной маткой. Эстрогены назначают курсами по 3–4 недели с 5–7-дневными перерывами или в непрерывном режиме (особенно при удаленных яичниках). Для монотерапии эстрогенами используют следующие препараты, зарегистрированные в России: эстрадиол валерат по 2 мг/сут (Прогинова), эстрадиол-17b по 1–2 мг/сут (Эстрофем), эстриол по 0,5–1 мг/сут (Овестин). Эстрадиол валерат и эстрадиол оказывают системное влияние на весь организм. Особенно важным является благоприятное влияние этих препаратов на нервную, сердечно-сосудистую и костную системы (своеобразная профилактика ИБС, инфаркта миокарда и остеопороза). При урогенитальных расстройствах идеальным является эстрогенный препарат, в состав которого входит эстриол (в таблетках, свечах или мазях). Эстриол обладает местным кольпотропным эффектом, слабым системным влиянием на эндометрий. Его применяют практически пожизненно. Эстриол назначают местно (мази, кремы) в комплексной терапии бактериальных вагинозов (дисбактериоза влагалища). Его назначают до и после пластических операций по поводу опущения и/или выпадения половых органов. Имеется опыт перорального применения Эстриол по 4 мг/сут в течение 7–10 дней до операции и в дальнейшем по 2 мг/сут в течение 10–14 дней. Препарат может быть использован по 0,5 мг/сут в виде вагинальных свечей или крема по той же схеме.
- 2) Эстрогены в комбинации с гестагенами рекомендуют женщинам с интактной маткой. В нашей стране имеется многолетний опыт применения двухфазных гормональных препаратов, содержащих эстрадиол валерат и прогестагены (Дивина, Климен, Климонорм, Циклопрогинова) (табл. 3). Их назначают циклами

по 3 недели с недельным перерывом. Ципротерон ацетат, входящий в состав Климена, обладает антиандрогенным эффектом и благоприятно влияет на кожу. Заслуживает внимания трехфазный препарат Трисеквенс, в упаковке которого содержится 28 таблеток трех цветов: 12 голубых таблеток, содержащих эстрадиол (2 мг), 10 белых таблеток, содержащих эстрадиол (2 мг) и норэтистерон ацетат (1 мг), 6 красных таблеток, содержащих эстрадиол (1 мг). Трисеквенс применяют непрерывно. В предполагаемые дни “перерыва” доза эстрадиола снижается наполовину. Это позволяет избежать рецидива приливов и других симптомов климактерического синдрома. Эстрогенный компонент в Трисеквенсе представлен эстрадиолом-17b, образующимся в яичниках. Двух- и трехфазные препараты показаны также молодым женщинам после оварэктомии и при гипер- и гипогонадотропных аменореях. На фоне приема двух- и трехфазных препаратов у 70–85% женщин наблюдается циклическая менструальноподобная реакция, поэтому эти средства являются идеальными в период перименопаузы. Если в перименопаузе подобная реакция воспринимается женщинами положительно, то в постменопаузе она, как правило, вызывает отрицательную реакцию.

При выборе препаратов для ЗГТ в постменопаузе преследуется цель – свести до минимума кровянистые выделения из матки и способствовать атрофии эндометрия. В постменопаузе (после 2 лет менопаузы) применяют следующие препараты, зарегистрированные в нашей стране:

**Клиогест, Ливиал, Дивитрен.** Клиогест – это монофазный гормональный препарат, в состав которого входят эстрадиол (2 мг) и норэтистерон ацетат (1 мг). Препарат назначают в непрерывном режиме. В течение первых 2–3 мес могут отмечаться эпизоды кровянистых выделений, которые постепенно прекращаются, и развивается атрофия эндометрия.

**Ливиал** – производное норстероидов. Каждая таблетка содержит 2,5 мг тиболона, который обладает эстрогенными, гестагенными и слабыми андрогенными свойствами. На фоне приема Ливиала кровянистые выделения из матки наблюдаются у 10–15% женщин. Препарат назначают в непрерывном режиме.

При назначении Дивитрена женщина в течение 84 дней получает эстрадиол валерат, а в последние 14 дней – также гестаген – медроксипрогестерон ацетат. Могут быть также использованы следующие комбинации препаратов: эстрогены (Эстрофем, Прогинова) в непрерывном режиме с ежедневным добавлением природных гестагенов (Провера по 2,5 мг или Дуфастон по 10 мг). Можно проводить монотерапию эстрогенами с добавлением (10–14 дней) прогестагенов каждый второй или третий месяц. В этом случае назначают Провера по 5–10 мг/сут или Дуфастон по 10–20 мг/сут.

Гинодиан-депо – комбинированный препарат пролонгированного действия, предназначенный для лечения климактерических расстройств в пре-, пери- и постменопаузе. В 1 мл препарата содержится 4 мг эстрадиола валерата и 200 мг прастерона энантата в масляном растворе. При однократном внутримышечном введении 1 мл раствора эффект (уменьшение депрессивных, астенических, урогенитальных расстройств и повышение либидо) наступает очень быстро и сохраняется в течение 4–6 недель.

Ранние типичные симптомы климактерического синдрома, как правило, уменьшаются уже к концу первого месяца ЗГТ, но максимальный стойкий эффект достигается через 4–6 мес. При урогенитальных расстройствах показано преимущество эстриола в комплексной терапии по сравнению с традиционной терапией. Препарат вызывает более выраженное снижение рН влагалища, улучшение микробиоты, уменьшение клинических симптомов и частоты рецидивов через 3 мес после окончания лечения.

Системная ЗГТ двух-, трех- и монофазными препаратами, а также Ливиалом и Гинодиан-депо, которую назначают при сочетании урогенитальных симптомов с климактерическим синдромом, дислипотеидемией и остеопорозом также оказывает положительное влияние на урогенитальный тракт. В частности она приводит к нормализации внутриуретрального давления, сократительной активности детрузоров, что способствует удержанию мочи, исчезновению цисталгии. При отмене любой ЗГТ – как местной, так и системной – через 1–3 недели отмечается рецидив урогенитальных расстройств, поэтому лечение следует проводить практически пожизненно (местно).

Через месяц после начала ЗГТ двухфазными препаратами снижается частота сердечных сокращений (при тахикардии), уменьшаются боли в области сердца. АД, как правило, снижается через 6 мес лечения; исчезают также симпато-адреналовые кризы. Чем раньше в климактерии начата ЗГТ, тем быстрее достигается эффект. Однако при продолжительности постменопаузы более 5 лет эффект достигается позже. Благоприятные изменения липопротеидного спектра крови наблюдаются через 9–12 мес ЗГТ двух-трехфазными препаратами и включают в себя снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и повышение содержания липопротеидов высокой плотности. ЗГТ способствует увеличению ударного и минутного объемов крови, показателей сократительной способности миокарда. Максимальный эффект достигается через 9 мес. Эпидемиологические исследования, проведенные в странах, где ЗГТ применяется более 20 лет, показали, что она снижает частоту инфаркта миокарда на 30–50%.

**Гормонотерапия противопоказана** при опухолях матки и молочных желез; маточных кровотечениях неясного генеза; остром тромбозе; тромбозе; тромбозе; почечной и печеночно-клеточной недостаточности; тяжелых формах сахарного диабета; меланоме, менингиоме. При печеночно-клеточной недостаточности эстрогены можно назначать в виде пластырей на кожу (Эстрадерм) или в виде мазей. Терапия эстрогенами должна быть прекращена при появлении желтухи, увеличении размеров матки. При ациклических кровянистых выделениях показано ультразвуковое исследование (УЗИ) и диагностическое выскабливание.

Побочные эффекты ЗГТ включают в себя нагрубание молочных желез; задержку жидкости в организме; снижение или увеличение массы тела (4,3%); диспепсические явления; тяжесть внизу живота.

Перед назначением гормонотерапии необходимо провести гинекологическое обследование и УЗИ гениталий. При толщине эндометрия 5–8 мм показана проба с гестагенами, которые назначают на 10 дней (прогестерон, **Провера** в таблетках по 50 мг/сут или **Дуфастон** по 20 мг/сут). При толщине эндометрия более 8–10 мм показано диагностическое выскабливание с гистероскопией, маммография. При неотягощенном анамнезе у женщин в возрасте 40–50 лет маммографию проводят один раз в 2 года, при отягощенном анамнезе и после 50 лет – ежегодно. Необходимо также исследование факторов коагуляции, уровня холестерина и липопротеидов, измерение АД, ЭКГ. При назначении ЗГТ необходим первый контроль через 3 мес, в последующем – каждые 6 мес. Ежегодно следует проводить УЗИ гениталий и маммографию.

## Постменопаузальный остеопороз

ЗГТ (кроме **эстриола**) является эффективным методом профилактики и лечения остеопороза. В течение первого года она задерживает резорбцию костной ткани. При продолжении ЗГТ более 2–3 лет начинает увеличиваться и масса костной ткани. ЗГТ снижает частоту переломов шейки бедра на 50%, позвонков – на 70–80%. При выраженном постменопаузальном остеопорозе ЗГТ можно сочетать с препаратами **кальцитонина** и бифосфонатами (**ксидифон**, **алендронат**).

При наличии противопоказаний к ЗГТ проводят монотерапию последними. **Кальцитонин** (Миокальцик внутримышечно, подкожно или в виде спрея в нос) блокирует резорбцию костей, увеличивает поступление кальция и фосфора в кости, способствует формированию костной ткани при переломах, а также дает анальгезирующий эффект. Доза и продолжительность терапии Миокальциком зависят от выраженности потери костной массы и интенсивности боли.

**Ксидифон** – активный аналог пирофосфата, который блокирует процессы резорбции кости. Его применяют по 5–7 мг/кг в течение 14 дней, один курс в 3 мес. **Алендронат** (**Фосамакс**) – синтетический аналог неорганического пирофосфата – эндогенного регулятора костного обмена, снижающего резорбцию костной ткани. Оптимальная суточная доза составляет 10 мг.

Для лечения остеопороза могут быть использованы также иприфлавон,

**Иприфлавон** (**Остеохин**) – производное флавоноидов, синтезирующихся в папоротниках и цветущих растениях. Он подавляет активность и дифференцировку остеокластов, стимулирует пролиферацию остеобластов и секрецию **кальцитонина**. Применяют по 600 мг/сут.

**Остеогенон**, препараты витамина D.

**Остеогенон** дает двойной эффект – анаболический (активация остеобластов) и антикатаболический (снижение активности остеокластов). В состав его входят органический (коллаген и неколлагеновые пептиды) и неорганический (гидроксиапатит) компоненты. Доза составляет 2–4 капсулы 2 раза в день, в капсуле 800 мг.

Активные метаболиты витамина D – **альфакальцидол** (альфа D3) и **кальцитриол** стимулируют всасывание кальция в кишечнике, влияют на процессы резорбции и формирования кости посредством блокады секреции паратгормона, увеличивают концентрацию кальция и фосфора в костном матриксе и стимулируют его. Подбор дозы витамина D3 проводится в течение первых 2 недель под контролем уровня сывороточного кальция, который затем определяют 1 раз в 2–3 мес.

**Витамин D3** рекомендуют применять практически показан пожизненно, так как он также способствует профилактике старческого остеопороза. Для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза необходимо дополнительный прием солей кальция до 1000–1500 мг/сут.

## Негормональная терапия

При наличии противопоказаний к ЗГТ для коррекции ранних симптомов климактерического синдрома (приливы, гипергидроз и др.) могут быть использованы препараты растительного происхождения (климадинон) или гомеопатическое средство климактоплан, хотя они не оказывают влияния на обменно-трофические изменения. С целью нормализации микроциркуляции и обменных процессов, снижения возбудимости корково-подкорковых структур назначают **дифенин**. Улучшению мозгового кровообращения, метаболических процессов в нервных клетках способствуют **аславитал** 0,1, **кавинтон** 0,005, **пиррацетам** 0,4, **пиридитол** 0,1 и др. (2–3 раза в день в течение 2–3 мес); **аминалон** 0,25, **гаммалон** 0,25, **глутаминовая кислота** 0,25 и т.д. (2–3 раза в день в течение 1–2 мес). Показаны также витаминотерапия, фитосборы, физиотерапия, иглорефлексотерапия, физкультура, ограничение жирного мяса и животных жиров, соли, сахара; обилие овощей и фруктов.

Таким образом, профилактика и лечение климактерических расстройств, особенно обменно-трофических, требует комплекса мероприятий, включающих в себя режим труда и отдыха, диету, физкультуру, а также применение негормональных средств и длительную заместительную гормонотерапию.