

А.С.ВИШНЕВСКИЙ,  
Н.Р.САФРОНИКОВА,  
Н.Ю.МЕЛЬНИКОВА,  
Т.Н.ВЛАДЫКИНА,  
Е.А.АРТАМОНОВА

Центр превентивной медицины  
Российской Военно-медицинской академии,  
Ассоциация онкологов-гинекологов,  
Санкт-Петербург

## ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОПЫТ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРЕПАРАТАМИ ПРОГИНОВА, ЦИКЛО-ПРОГИНОВА И КЛИМЕНОМ

У 75 пациенток (средний возраст 57,2 года, средняя продолжительность постменопаузы 3,5 года) проведена заместительная гормональная терапия по поводу климактерического синдрома препаратами прогидина (29 человек), цикло-прогидина (25 человек) и клименом (21 человек). Препараты назначались в циклическом режиме (средняя продолжительность лечения составила 5,6 цикла). Отмечен высокий терапевтический эффект в виде снижения частоты климактерических вегетососудистых расстройств при применении прогидина (83% наблюдений), цикло-прогидина (84% наблюдений) и климена (96% наблюдений). Назначение изученных препаратов приводило к нормализации липидного спектра крови уже к 3-му месяцу лечения, что выражалось в достоверном снижении исходно повышенного общего холестерина и холестерина низкой плотности, сопровождавшемся увеличением содержания фракции холестерина высокой плотности. Отмеченная нормализация липидного спектра в результате проведения заместительной гормональной терапии может рассматриваться как патогенетическое воздействие, направленное на нормализацию возраст-ассоциированных метаболических нарушений в женском организме.

Применение натуральных эстрогенов и эстроген-прогестинных комбинаций для лечения разнообразных проявлений климактерического синдрома рассматривается сейчас как один из видов патогенетического воздействия, позволяющего эффективно устранять вегетососудистые и метаболические (тканевые) нарушения, обусловленные возрастным дефицитом эстрогенового влияния на ткани-мишени [1, 3, 4, 5]. С учетом этих данных представляется важным оценить клиническую эффективность эстроген-прогестинных препаратов в условиях амбулаторной практики, а также частоту побочных эффектов, снижающих уровень приемлемости данного лечения.

В настоящем проспективном исследовании мы изучали в сравнительном аспекте клиническую эффективность трех препаратов: прогидина, цикло-прогидина и климена (фирма "Шеринг", Германия) при лечении больных климактерическим синдромом на базе Центра превентивной медицины в Санкт-Петербурге.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Лечение проведено у 75 пациенток. Средний возраст 57,2 года. Средняя продолжительность постменопаузы 3,5 года. Основные жалобы были представлены тремя группами преобладающих симптомов:

1. Вегетососудистые нарушения - приливы жара к лицу, потливость - у 68 (90,6%) человек.
2. Чувство слабости, понижен-

ное настроение, снижение работоспособности - у 44 (58,6%).

3. Неустойчивое повышение кровяного давления, сочетающееся с кардиалгиями (без очаговых изменений в миокарде по данным ЭКГ) - у 11 (14,6%).

4. Расстройства липидного обмена в виде гиперлипидемии 2-а и 2-б типов - у 35 (46,6%).

До начала гормональной терапии все пациентки прошли обследование (УЗИ молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, а также цитологическое исследование мазков из эктоэндоцервикса и аспирата эндометрия), позволившее исключить предопухолевые и опухолевые заболевания. Все пациентки не имели противопоказаний к гормональному лечению.

Взятие крови из вены для определения липидных показателей проводилось утром натощак, до начала гормональной терапии и в конце 3-го цикла (3-й месяц) гормональной терапии. Группа пациенток из 75 человек путем рандомизации была подразделена на три подгруппы, соответственно трем назначавшимся препаратам - прогидина (29), цикло-прогидина (25) и климена (21). Эти препараты назначались в циклическом режиме, по 1 таблетке в день, в течение 21 дня, с перерывами между циклами в 7 дней. Оценка эффекта лечения проводилась по данным анкетирования больных и результатам осмотров врачей Центра, а также исследования динамики липидных показателей на биохимическом анализаторе «Кодак» и определении индекса массы тела

Виды нарушений	Прогинова (n=29)	Цикло-Прогинова (n=25)	Климен (n=21)	Всего (n=75)
<b>Вегетативные нарушения</b>				
прекратились	24 (83%)	21 (84%)	20 (96%)	65 (87%)
сохранялись	5 (17%)	4 (16%)	1 (4%)	10 (13%)
<b>Психическая депрессия, слабость, кардиалгии:</b>				
прекратились	24 (82%)	22 (88%)	20 (94%)	66 (88%)
сохранялись	5 (18%)	3 (12%)	1 (6%)	9 (12%)

Распределение больных по времени наступления максимального клинического эффекта гормонотерапии в устранении вегето-сосудистых нарушений в первом цикле лечения (в днях)

Таблица 2

Дни лечения	3	7	10	17	21	Всего
<b>Препараты</b>						
Прогинова		2	6	6	1	15
Цикло-прогинова		2	10	2	1	15
Климен		3	10	1	-	14
<b>Всего:</b>		7	26	9	2	44

(индекс Кетле). Статистическая обработка материала проводилась с использованием метода непараметрической статистики - критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная эффективность применявшихся препаратов в отношении прекращения вазомоторных расстройств представлена в табл. 1.

Вместе с тем, у 19 (25%) пациенток из 75 эффект гормонотерапии в отношении как вегето-сосудистых расстройств, так и других симптомов, был слабо выражен или отсутствовал совсем. Относительно малая выборка наших наблюдений и короткий срок лечения не позволяют определенно высказаться по поводу причины неэффективности гормонотерапии у этих больных.

Как видно из представленных данных, все три препарата, со-

держащие одинаковую дозу эстрадиола валерата (2 мг), эффективно купировали "приливы".

В целом по группе это отмечено у 65 (87%) из 75 пациенток. Аналогичная закономерность прослеживается и в отношении прекращения симптомов слабости и психической депрессии. Все три препарата проявили высокую эффективность, что отмечено у 66 (88%) из 75 пациенток.

Не выявлено существенных различий между препаратами и у пациенток, у которых эффект гормонотерапии был слабым или не определялся совсем: - у 10 (13%) пациенток с "приливами", и у 9 (12%) пациенток со слабостью и психической депрессией (табл. 2).

Специального внимания заслуживают данные о характере побочных эффектов при проведении гормонотерапии указанными препаратами, которые существенно различались между группами пациенток. Циклические кровоотде-

ления, тошнота и нагрубание молочных желез в разной степени выраженности отмечались у 21 (72%) больной, получавшей прогинову, что оказалось достоверно чаще, чем частота этих симптомов у пациенток, получавших цикло-прогинову - 8 (32%) или климен - 9 (43%).  $P=0,05$  (табл. 3).

Достоверно более низкая частота побочных эффектов при лечении цикло-прогиновой и клименом по сравнению с этими показателями у пациенток, принимавших прогинову, обусловлена, на наш взгляд, содержанием в первых двух препаратах прогестенов, которые существенно нейтрализовали специфическое влияние эстрадиола валерата (нагрубание молочных желез, избыточная пролиферация эндометриального эпителия и др.).

В итоге, если при применении прогиновы частота всех побочных эффектов в первые циклы лечения отмечена у 26 (89%) из 29

пациенток, то при приеме циклопрогиновы и климена - соответственно у 10 (40%) из 25, и у 11 (52%) из 21 больной. Таким образом, применение сочетанных схем заместительной гормонотерапии, в которых 21-дневный прием эстрадиола валерата дополняется в последние 10 дней еще и прогестагеном, обеспечивает лучшую переносимость всей схемы лечения при сохранении ее высокой клинической эффективности. Две пациентки, принимавшие циклопрогинову, у которых сохранялись ациклические кровомазанья после завершения гормонотера-

пии, были подвергнуты хирургическому лечению в объеме экстирпации матки с придатками. У одной из них определялись небольшие субмукозные узлы миомы, у другой - текома яичника. Наличие таких органических изменений в органах-мишенях репродуктивной системы является препятствием для проведения успешной заместительной гормонотерапии в постменопаузе.

Для того чтобы было возможным определить влияние заместительной гормонотерапии на липидные показатели, для исследования отбирались пациентки с

исходно высокими значениями липидных фракций (преимущественно гиперлипидемии 2-А и 2-Б типов).

Динамика изменений указанных параметров к 3-му месяцу проведения заместительной гормонотерапии представлена в табл.4.

Можно видеть существенное снижение содержания общего холестерина сыворотки крови к 3-му месяцу заместительной гормонотерапии во всех трех группах пациенток. На этом фоне отмечалась благоприятная динамика изменений в спектре липопроте-

Побочные эффекты, отмеченные при проведении заместительной гормонотерапии препаратами прогинона, цикло-прогинона и климена за весь период лечения

Таблица 3

Вид осложнений	Прогинова (n=29)	Цикло-Прогинова (n=25)	Климен (n=21)	Всего (n=75)
Кровомазанья	9 (31%)	3 (12%)	3 (14%)	15 (20%)
Тошнота	2 (7%)	2 (8%)	2 (10%)	6 (8%)
Нагрубание молочных желез	10 (34%)	3 (12%)	4 (19%)	17 (23%)
Увеличение массы тела	5 (17%)	(8%)	2 (10%)	9 (12%)
Всего:	26 (89,6%)	10 (40,0%)	11 (52,4%)	47 (63,8%)

Динамика изменений спектра липопротеинов сыворотки крови в результате 3-месячного курса заместительной гормонотерапии прогиновой, цикло-прогиновой и клименом ("Шеринг") до и после лечения

Таблица 4

Показатели липидов сыворотки крови	Прогинова (10 пациенток)	Цикло-Прогинова (14 пациенток)	Климен (11 пациенток)
Общий холестерин (ммоль л.)	7,13 (0,64)	7,6 (0,75)	7,9 (0,71)
	5,7 (0,51)	6,4 (1,1)	6,0 (1,2)
Холестерин высокой плотности (ммоль л.)	1,2 (0,27)	1,1 (0,15)	0,9 (0,08)
	1,9 (0,21)	1,4 (0,11)	1,9 (0,81)
Холестерин низкой плотности (ммоль л.)	4,12 (0,64)	6,0 (0,65)	6,2 (1,2)
	3,3 (1,01)	4,1 (0,92)	3,8 (0,85)
Триглицериды (ммоль л.)	1,9 (0,98)	2,4 (0,98)	2,3 (1,1)
	2,0 (0,78)	1,8 (0,62)	1,6 (0,35)
Атерогенный индекс	4,6 (0,81)	5,6 (1,1)	7,1 (1,5)
	2,2 (0,51)	3,2 (0,95)	2,9 (0,45)
Индекс массы тела (Кетле)	28,1 (2,2)	29,3 (1,8)	30,5 (1,7)
	27,9 (1,8)	28,7 (1,4)	27,8 (1,9)

Примечания: 1. В скобках приводятся величины средней ошибки.

2. Существенность различий выявлялась непараметрическим критерием Вилкоксона - Манна - Уитни.

инов в виде повышения антиатерогенной фракции (холестерин высокой плотности) и снижения уровня атерогенной фракции (холестерин низкой плотности). Такой положительный эффект лечения достоверно отмечен при лечении прогиновой и клименом. При приеме цикло-прогиновы динамика изменений в спектре липидов была аналогичной, с той лишь разницей, что увеличение содержания холестерина высокой плотности (альфа-холестерин) в конце третьего цикла лечения не достигало статистически значимого различия с исходным уровнем.

Уровень триглицеридов при лечении прогиновой и цикло-прогиновой не претерпевал существенных изменений, но достоверно снизился у пациенток, принимавших климен.

Благоприятная динамика изменений фракций липопротеинов у пациенток в постменопаузе, получавших лечение прогиновой, цикло-прогиновой и клименом, закономерно привела и к достоверному снижению атерогенного индекса во всех трех группах.

Масса тела существенно не изменилась к завершению 3-го цикла лечения.

Механизм нормализующего эффекта указанных препаратов липидного обмена остается не совсем ясным и требует дополнительных исследований. Одним из возможных механизмов, лежащих в основе подобного влияния, может быть повышение чувствительности больных к инсулину, обусловленному эстрадиола валератом.

Как известно, возрастное снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к реактивной гиперинсулинемии и обусловленной ею возрастной гиперлипидемии, преимущественно 2-А и 2-Б типов, с которой коррелирует высокий риск развития атеросклероза. Последнее, согласно онтогенетической модели старения, разработанной В.М. Дильманом [2], является ключевым механиз-

мом в развитии возрастной патологии. Назначение классического (натурального) эстрогена, какким является эстрадиола валерат, в определенной мере устраняет комплекс возраст-ассоциированных нарушений в метаболизме глюкозы и липидов, что позволяет рассматривать заместительную гормональную терапию изученными нами препаратами как патогенетическую профилактику возрастных нарушений внутренней среды организма.

## ВЫВОДЫ

1. Прогинова (эстрадиола валерат) является эффективным препаратом для заместительной гормональной терапии климактерического синдрома в отношении купирования вегетососудистых расстройств и психической депрессии (83% наблюдений с положительным эффектом).

2. Цикло-прогинова и климен обладают высоким терапевтическим эффектом в отношении устранения вегетососудистых расстройств в постменопаузе (соответственно, 84% и 96% положительных наблюдений) на фоне сниженного числа побочных эффектов, по сравнению с прогиновой.

3. Цикло-прогинова, климен достоверно реже обуславливали циклические кровозапады между циклами приема препарата (8% и 10% соответственно), чем прогинова (31%).  $P=0,01$ . Это позволяет применять прогинову преимущественно у женщин, перенесших гистерэктомию.

4. Назначение прогиновы, цикло-прогиновы и климена приводило к нормализации липидного спектра крови уже к 3-му циклу лечения, что выражалось в достоверном снижении исходно повышенных уровней общего холестерина и холестерина низкой плотности. Снижение величин этих показателей сопровождалось увеличением содержания фракции холестерина высокой плотности (альфа-холестерин). Отмеченная нормализация липидного спектра в ре-

зультате проведения заместительной гормональной терапии указанными препаратами может рассматриваться как патогенетическая терапия возраст-ассоциированных метаболических нарушений в женском организме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. - Гл. в кн.: Гинекологическая эндокринология. - М.: Медицина, 1980. - с.396-436.
2. Дильман В.М. Четыре модели медицины. - Медицина. - 1987. - с.73-135.
3. Сметник В.П. Принципы заместительной гормональной терапии при климактерических расстройствах. - Акуш. Гинекол. - 1995. - 1. - с.15-18.
4. Gambacciani M., Spinetti A., Orlandi R et al. - Effects of new estrogen-progestagen combination in the treatment of postmenopausal syndrome. *Maturitas*. - 1995. - 22. - p.115-120.
5. Sessio D.R., Kelly A.C., Jewelewicz R. Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause. - *Fertil. Steril.* - 1993. - 2. - 277-284.