

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ДИВИГЕЛЬ»

Проведенное исследование доказало, что препарат «Дивигель» обладает высокой эффективностью и приемлемостью при лечении климактерического синдрома.

При этом процент побочных реакций при его применении является минимальным.

Кроме того, одним из достоинств препарата является трансдермальный путь введения, что позволяет избежать метаболизма гормона при первичном прохождении через печень и избежать возникновения побочных эффектов, связанных с раздражением желудочно-кишечного тракта.

В последние годы как у нас в стране, так и за рубежом с целью лечения климактерического синдрома, а также профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний с успехом применяется заместительная гормонотерапия (ЗГТ) эстрогенами и гестагенами. По данным различных авторов, с каждым годом растет число женщин, использующих один из видов ЗГТ для лечения менопаузальных расстройств [4,6]. В качестве эстрогенного компонента в настоящее время предпочтительнее применение натуральных эстрогенов, которые в отличие от синтетических не вызывают выраженной пролиферации в эндометрии и молочных железах. При этом они не оказывают отрицательного влияния на печень, свертывающую систему крови, углеводный обмен. Доказано протективное действие натуральных эстрогенов на сердечно-сосудистую систему - предотвращение развития ишемической болезни сердца и инсультов. Кроме того, натуральные эстрогены препятствуют лизису костной ткани, тем самым снижая риск патологической потери костной массы. В настоящее время для ЗГТ используют эстрадиол, чаще в виде эфира эстрадиола валерата, эстрон в виде конъюгированных эквиестрогенов и эстриол в свободной форме и в виде эстриола суццината [2]. Известно, что по эстрогенной активности наиболее активны эстрадиол и этинилэстрадиол [1].

До настоящего времени наиболее распространенным является оральный путь введения нату-

ральных эстрогенов. Однако в последние годы возрастает роль и парентерального пути введения эстрогенов (внутримышечного, вагинального, трансдермального, подкожного, накожного - в виде гелей, мазей). В отличие от перорального его введения, парентеральный путь исключает первичный эффект метаболизма в печени [5]. Биодоступность при таком методе введения высока. Если при пероральном пути доза эстрогенов составляет 2 мг/сутки, то при парентеральном его введении доза снижается и составляет 0,025-0,1 мг/сутки. Важно отметить, что длительное применение эстрогенов в виде монотерапии увеличивает риск возникновения гиперпластических процессов и рака эндометрия [3]. В этой связи целесообразно добавление гестагенов во вторую фазу менструального цикла в течение 12-14 дней. В качестве гестагенов используются производные норстероидов (левоноргестрел, норэтистерон), прогестерон и его производные (медроксипрогестерон ацетат, дидрогестерон), а также дезогестрел, относящийся к новой генерации гестагенов. При применении гестагенов происходит циклическая трансформация пролиферирующего эндометрия с последующим его отторжением.

ЗГТ не является абсолютно безопасным и имеет ряд противопоказаний, к которому относятся:

- опухоли матки и молочных желез;*
- маточные кровотечения неясного генеза;*
- острый тромбоз флегбит;*

- острые тромбоэмболические болезни;

- тромбоэмболические расстройства, связанные с приемом эстрогенов;

- почечная и печеночная недостаточность;

- тяжелая форма сахарного диабета;

- меланома, менингиома.

В связи с вышеперечисленным перед назначением ЗГТ необходимо включение в спектр обследования УЗИ с помощью влагалищного датчика, балльную оценку симптомов КС с помощью индекса Куппермана, маммографию, гемостазиограмму, биохимический анализ крови, липидный спектр крови, измерение уровня Д и пульса, определение гормонального профиля, а также изучение минеральной плотности костной ткани [2].

Наблюдение за пациентками, применяющими ЗГТ, проводится

каждые 6 месяцев. При этом необходимо контролировать характер менструальноподобных кровотечений, побочные реакции, а также состояние молочных желез. Кроме того, при необходимости больные должны быть консультированы врачами других специальностей: кардиологами, урологами, психиатрами, травматологами и т.д. На фоне ЗГТ динамическое обследование следует проводить через 3 месяца, а в последующем каждые 6-12 месяцев. При этом контрольное ультразвуковое исследование и маммография проводятся 1 раз в год.

К новым препаратам, которые используются в лечении КС, относится «Дивигель» (фирма «Орион», Финляндия), являющийся новым эстрогенным препаратом для подкожного введения, который предназначен для лечения больных с климактерическим синдромом, характеризующимся

вазомоторными, психоэмоциональными, трофическими расстройствами, а в более позднем периоде - остеопорозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Препарат содержит натуральный эстроген 17-β эстрадиол и представлен в виде геля на спиртовой основе. Концентрация 17-β эстрадиола в препарате составляет 0,1%. Дивигель упакован в пакетики из алюминиевой фольги, содержащие 0,5 г или 1,0 г геля, содержащего эстрадиола валерата в дозе 0,5 или 1,0 мг соответственно. Выпускается в упаковках, содержащих 28 и 91 пакетик геля.

Нами была оценена клиническая эффективность и приемлемость препарата «Дивигель» при лечении пациенток с климактерическим синдромом в пери- и постменопаузе. Под нашим наблюдением находилось 25 женщин в возрасте от 40 до 60 лет (средний

Динамика показателей индекса Куппермана до и на фоне терапии дивигелем

Таблица 1

Степень тяжести КС	Баллы	До начала применения	Через 1 месяц	Через 3 месяца
Легкая	13	4 (16%)	1 (4%)	-
Средняя	18	20 (80%)	12 (48%)	2 (8%)
Тяжелая	26	1 (4%)	-	-

Оценка симптома комплекса на фоне приема дивигеля

Таблица 2

Симптомы	Через 1 месяц	Через 3 месяца
Приливы	12 (48%)	3 (12%)
Потливость	8 (32%)	1 (4%)
Чувство ползания мурашек	4 (16%)	-
Головные боли	3 (12%)	1 (4%)
Повышенная утомляемость	9 (36%)	3 (12%)
Изменение настроения	6 (24%)	-
Снижение работоспособности	7 (28%)	2 (8%)
Ухудшение памяти	5 (20%)	-

Уровень гормонов в плазме крови до и в процессе применения препарата «Дивигель»

Таблица 3

	До начала применения	Через 1 месяц	Через 3 месяца
ФСГ	65,5±5,8 МЕ/л	34,3±6,8 МЕ/л	13,2±4,6 МЕ/л
ЛГ	72,7±10,3 МЕ/л	35,1±5,7 МЕ/л	15,5±3,7 МЕ/л
E ₂	57,3±21,2 пмоль/л	95±10,4 пмоль/л	145±22,1 пмоль/л

возраст составил $51,3 \pm 0,4$), обратившихся в жалобами на симптомы климактерического синдрома, из них 13 пациенток с хирургической менопаузой и 12 – с физиологической менопаузой. Длительность постменопаузы составила 1-10 лет (средняя длительность – $4,48 \pm 0,35$).

К периоду обследования все пациентки были соматически здоровы и не имели противопоказаний для назначения ЗГТ.

Обследование, проведенное до и в процессе назначения терапии, включало общий и гинекологический осмотр, измерение АД, трансвагинальное УЗИ малого таза с оценкой толщины эндометрия, маммографию, определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола в плазме крови, а также определение индекса Куппермана. Контрольное обследование пациенток проводили в динамике через 1 и 3 месяца применения препарата «Дивигель».

Дивигель назначался в течение 3 календарных месяцев в количестве одной дозы (0,5 г) ежедневно на кожу живота, бедер или ягодиц, равную по площади 1-2 ладоням пациентки. У женщин с интактной маткой дивигель сочетался с последовательным назначением прогестагена Провера («Uprjohn», США) по 10 мг в сутки на протяжении 14 дней, начиная с 12-го дня приема дивигеля до конца календарного месяца.

У всех обследованных больных был типично женский фенотип. Массо-ростовой коэффициент (ИМТ=20-26) соответствовал норме у 16 (64%) больных. Избыточный вес наблюдался у 9 (36%) женщин. Как правило, при избыточной массе тела отмечалось преобладание подкожножировой клетчатки в области бедер, живота, верхней половине туловища.

При анализе симптомокомплекса климактерического синдрома (КС) у обследованных женщин нейровегетативные (НВС) и пси-

хоэмоциональные расстройства (ПЭС) – (84%).

Наиболее частыми проявлениями КС у наблюдаемых женщин были: приливы – 24 (96%), потливость – 22 (88%), чувство ползания мурашек – 11 (44%), головные боли – 9 (36%). Примерно каждая третья женщина отмечала нестабильность артериального давления и сердцебиения. Психоэмоциональные жалобы характеризовались в основном повышенной утомляемостью – 16 (64%), изменением настроения – 12 (48%), снижения работоспособности – 14 (56%), ухудшением памяти – 8 (32%).

Данные показателей индекса Куппермана для оценки степени тяжести КС у обследованных представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, на фоне применения дивигеля у пациенток отмечалось уменьшение выраженности симптомов КС.

На фоне проводимой терапии препаратом «Дивигель» наблюдалась положительная динамика проявлений нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств (табл. 2).

Изучение характера возрастных изменений секреции гипофизарно-яичниковых гормонов позволило подтвердить наличие КС, характерным для периода менопаузы повышением ЛГ, ФСГ и снижением уровня эстрадиола. Результаты исследования гормонов крови у обследованных женщин представлены в табл. 3.

Среди побочных реакций у 3 (9,4%) пациенток отмечалось нагрубание молочных желез, у 2 (6,2%) женщин – головные боли, которые самостоятельно исчезали в последующем. Все перечисленные побочные реакции расценивались женщинами как умеренные, и ни в одном случае не послужило отказом от применения препарата.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования можно заключить, что препарат «Дивигель» обладает высокой эффективностью и прием-

лемостью при лечении климактерического синдрома, который быстро купирует симптомы, удобен в применении. При этом процент побочных реакций при его применении является минимальным. Кроме того, одним из достоинств препарата является трансдермальный путь введения, что позволяет избежать метаболизма гормона при первичном прохождении через печень и избежать возникновения побочных эффектов, связанных с раздражением желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов: практическое руководство. М., 1999. - 224с.
2. Зайдиева Я.З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе: Дисс. ... д-ра. мед.наук. - М., 1997. - 283 с.
3. Сметник В.П. Гормональная коррекция системных изменений в менопаузе (материалы симпозиума фирмы «Орион Корпорейшн»). - М., 1997. - С.7-14.
4. Foidart J.M. Use of transdermal oestradiol (Estraderm TTS) in hypertensive postmenopausal women /Br.J.of clinical practice-September 1996 - Suppl. 86, p.14-16.
5. Karjalainen A., Helkkinen J., Savolainen M.J., Backstrom A.C., Salinto M., Kesaniemi Y.A. Metabolic changes induced by peroral oestrogen and transdermal oestradiol gel therapy. /Br.J.Obstet. Gynecol., 1997. Vol.104 (Suppl. 16)- p.38-43.
6. Seed M., Crook D./ Curr.Opin.Lipidol. , 1994.Vol.5, p.48-58.